

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Alymsys 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 25 mg bevacizumaba*.

Ena 4 ml viala vsebuje 100 mg bevacizumaba.

Ena 16 ml viala vsebuje 400 mg bevacizumaba.

Za redčitev in ostala priporočila glede ravnanja z zdravilom glejte poglavje 6.6.

* Bevacizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA iz celic ovarija kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Brezbarvna do rumenkasta ali rjavkasta opalescentna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Alymsys je v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa ali danke.

Zdravilo Alymsys je v kombinaciji s paklitakselom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z metastatskim rakom dojke. Za dodatne informacije glede statusa receptorja humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) glejte poglavje 5.1.

Zdravilo Alymsys je v kombinaciji s kapecitabinom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z metastatskim rakom dojke, pri katerih zdravljenje z drugimi možnostmi kemoterapije, vključno s taksani ali antraciklini, ni primerno. Bolniki, ki so v okviru adjuvantnega zdravljenja v zadnjih 12 mesecih prejeli sheme, ki so vsebovale taksan ali antraciklin, se ne smejo zdraviti z zdravilom Alymsys v kombinaciji s kapecitabinom. Za dodatne informacije glede statusa HER2 glejte poglavje 5.1.

Zdravilo Alymsys je kot dodatek kemoterapiji, osnovani na platini, indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z inoperabilnim, napredovalim, metastatskim ali ponavljajočim se nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki nima prevladujoče ploščatocelične histologije.

Zdravilo Alymsys je v kombinaciji z erlotinibom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z inoperabilnim, napredovalim, metastatskim ali ponavljajočim se neskvamoznim nedrobnoceličnim rakom pljuč z EGFR-aktivirajočimi mutacijami (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor) (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Alymsys je v kombinaciji z interferonom alfa-2a indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim in/ali metastatskim rakom ledvičnih celic.

Zdravilo Alymsys je v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnic z napredovalim epiteljskim rakom jajčnikov (Klasifikacija Mednarodnega združenja ginekologov in porodničarjev (FIGO): stadij III B, III C in IV), karcinomom jajcevodov ali primarnim peritonealnim karcinomom (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Alymsys je v kombinaciji s karboplatinom in gemcitabinom ali v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih je prišlo do prve ponovitve epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevodov ali primarnega peritonealnega karcinoma, občutljivega na platino, ki se še niso zdravile z bevacizumabom ali drugimi zaviralci VEGF ali zdravili, ki delujejo na receptor VEGF.

Zdravilo Alymsys je v kombinaciji s topotekanom ali pegiliranim liposomalnim doksorubicinom indicirano za zdravljenje odraslih bolnic s ponovitvijo epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevodov ali primarnega peritonealnega karcinoma, rezistentnega na platino, ki so predhodno prejele največ dve shemi kemoterapije, z bevacizumabom ali drugimi zaviralci VEGF ali zdravili, ki delujejo na receptor VEGF, pa se še niso zdravile (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Alymsys je v kombinaciji s paklitakselom in cisplatinom ali, alternativno, s paklitakselom in topotekanom pri bolnicah, ki ne morejo dobivati zdravljenja s platino, indicirano za zdravljenje odraslih bolnic z rakom materničnega vratu, ki se je ponovil ali je metastatski (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Viale ne stresajte.

Zdravilo Alymsys je treba dajati pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri uporabi zdravil za zdravljenje novotvorb.

Odmerjanje

Metastatski rak debelega črevesa in danke

Priporočeni odmerek zdravila Alymsys, apliciranega v obliki intravenske infuzije, je 5 mg/kg ali 10 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku vsaka 2 tedna ali 7,5 mg/kg ali 15 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku vsake 3 tedne.

Priporočamo, da se zdravljenje nadaljuje, dokler osnovna bolezen ne napreduje ali do nesprejemljive toksičnosti.

Metastatski rak dojke

Priporočeni odmerek zdravila Alymsys je 10 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku vsaka 2 tedna ali 15 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku vsake 3 tedne, v obliki intravenske infuzije.

Priporočamo, da se zdravljenje nadaljuje, dokler osnovna bolezen ne napreduje ali do nesprejemljive toksičnosti.

Nedrobnocelični rak pljuč

Prva linija zdravljenja neskvamoznega nedrobnoceličnega raka pljuč v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine

Zdravilo Alymsys dodajamo h kemoterapiji, osnovani na platini, do 6 ciklov, nato pa zdravilo Alymsys dajemo samostojno do napredovanja bolezni.

Priporočeni odmerek zdravila Alymsys je 7,5 mg/kg ali 15 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku na 3 tedne, v obliki intravenske infuzije.

Klinična korist pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč je bila dokazana tako za odmerek 7,5 mg/kg telesne mase kot tudi za 15 mg/kg telesne mase (glejte poglavje 5.1).

Priporočamo, da se zdravljenje nadaljuje, dokler osnovna bolezen ne napreduje ali do nesprejemljive toksičnosti.

Prva linija zdravljenja neskvamoznega nedrobnoceličnega raka pljuč z EGFR-aktivirajočimi mutacijami v kombinaciji z erlotinibom

Pred začetkom zdravljenja s kombinacijo zdravila Alymsys in erlotiniba je treba opraviti testiranje za določanje mutacij EGFR. Pomembno je izbrati dobro validirano in robustno metodologijo, da se izognemo lažno negativnim ali lažno pozitivnim rezultatom.

Priporočeni odmerek zdravila Alymsys, ko ga uporabljamo kot dodatek erlotinibu, je 15 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku na 3 tedne, v obliki intravenske infuzije.

Priporočamo, da se zdravljenje z zdravilom Alymsys kot dodatek erlotinibu nadaljuje do napredovanja bolezni.

Za odmerjanje in način uporabe erlotiniba, prosimo, glejte celotni povzetek glavnih značilnosti erlotiniba.

Napredovali in/ali metastatski rak ledvičnih celic

Priporočeni odmerek zdravila Alymsys je 10 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku na 2 tedna v obliki intravenske infuzije.

Priporočamo, da se zdravljenje nadaljuje, dokler osnovna bolezen ne napreduje ali do nesprejemljive toksičnosti.

Epitelijski rak jajčnikov, karcinom jajcevodov in primarni peritonealni karcinom

Prvo zdravljenje

Zdravilo Alymsys dodajamo karboplatinu in paklitakselu do 6 ciklov, nato pa dajemo zdravilo Alymsys samostojno do napredovanja bolezni ali do največ 15 mesecev oziroma do nesprejemljive toksičnosti, kar od tega nastopi prej.

Priporočeni odmerek zdravila Alymsys je 15 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku na 3 tedne v obliki intravenske infuzije.

Zdravljenje ponovitve bolezni, občutljive na platino

Zdravilo Alymsys dajemo v kombinaciji bodisi s karboplatinom in gemcitabinom od 6 do največ 10 ciklov ali v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom od 6 do največ 8 ciklov, nato pa nadaljujemo z dajanjem zdravila Alymsys samostojno do napredovanja bolezni. Priporočeni odmerek zdravila Alymsys je 15 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku na 3 tedne v obliki intravenske infuzije.

Zdravljenje ponovitve bolezni, ki je rezistentna na platino

Zdravilo Alymsys dajemo v kombinaciji z enim od naslednjih zdravil: topotekanom (s tedenskim odmerjanjem) ali pegiliranim liposomalnim doksorubicinom. Priporočeni odmerek zdravila Alymsys

je 10 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku na 2 tedna v obliki intravenske infuzije. Kadar zdravilo Alymsys dajemo v kombinaciji s topotekanom (danim od 1. do 5. dne, vsake 3 tedne), je priporočeni odmerek zdravila Alymsys 15 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku na 3 tedne v obliki intravenske infuzije. Priporočljivo je, da se zdravljenje nadaljuje do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti (glejte poglavje 5.1, študija MO22224).

Rak materničnega vratu

Zdravilo Alymsys se uporablja v kombinaciji z eno od naslednjih shem kemoterapije: paklitaksel in cisplatin ali paklitaksel in topotekan.

Priporočeni odmerek zdravila Alymsys je 15 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku na 3 tedne v obliki intravenske infuzije.

Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov (glejte poglavje 5.1).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Bolnikom, starim ≥ 65 let, odmerka ni treba prilagoditi.

Ledvična okvara

Varnosti in učinkovitosti zdravila Alymsys pri bolnikih z okvaro ledvic niso proučevali (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost bevacizumaba pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Uporaba bevacizumaba pri pediatrični populaciji za indikacije zdravljenja rakov debelega črevesa, danke, dojk, pljuč, jajčnikov, jajcevodov, peritoneja, materničnega vratu in ledvic ni smiselna.

Način uporabe

Zdravilo Alymsys je namenjeno intravenski uporabi. Začetni odmerek je treba dajati v obliki intravenske infuzije 90 minut. Če je bolnik prvi odmerek dobro prenesel, lahko naslednjo infuzijo dajemo 60 minut. Če je bolnik tudi 60-minutno infuzijo dobro prenesel, lahko vse naslednje infuzije dajemo 30 minut.

Zdravila se ne sme dajati kot hitro infuzijo ali bolus.

Zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov ni priporočljivo. Če je indicirano, zdravljenje dokončno ukinemo ali začasno prekinemo, kot je opisano v poglavju 4.4.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Infuzije zdravila Alymsys se ne sme dajati ali mešati skupaj z raztopinami glukoze. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Preobčutljivost na produkte ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO – Chinese hamster ovary) ali na druga rekombinantna humana ali humanizirana protitelesa.
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Perforacije in fistule prebavil (glejte poglavje 4.8)

Bolniki so lahko izpostavljeni večjemu tveganju za nastanek perforacije prebavil in žolčnika, če se zdravijo z bevacizumabom. Vnetni proces znotraj trebušne votline je lahko dejavnik tveganja za perforacijo prebavil pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa ali danke, zato je med zdravljenjem teh bolnikov potrebna previdnost. Predhodno obsevanje je dejavnik tveganja za perforacijo prebavil pri bolnicah z rakom materničnega vratu, pri katerih je bolezen prisotna tudi po zaključenem primarnem zdravljenju, se je ponovila ali je metastatska, in se zdravijo z bevacizumabom – vse bolnice s perforacijami prebavil so bile predhodno obsevane. Zdravljenje opustimo pri bolnikih, pri katerih se je pojavila perforacija prebavil.

Fistule med prebavili in nožnico v študiji GOG-0240

Bolnice z rakom materničnega vratu, pri katerih je bolezen prisotna tudi po zaključenem primarnem zdravljenju, se je ponovila ali je metastatska, in se zdravijo z bevacizumabom, imajo večje tveganje za nastanek fistule med nožnico in katerim koli delom prebavil (fistule med prebavili in nožnico). Predhodno obsevanje je velik dejavnik tveganja za nastanek fistule med prebavili in nožnico; vse bolnice s fistulo med prebavili in nožnico so bile predhodno obsevane. Ponovitev raka v območju predhodnega obsevanja je dodaten pomemben dejavnik tveganja za nastanek fistule med prebavili in nožnico.

Fistule izven prebavil (glejte poglavje 4.8)

Bolniki so lahko izpostavljeni večjemu tveganju za nastanek fistule, če se zdravijo z bevacizumabom. Pri bolnikih s traheozofagealno fistulo ali katero koli fistulo stopnje 4 [US National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.3)] zdravilo Alymsys dokončno ukinemo. Za nadaljevanje uporabe bevacizumaba pri bolnikih z drugimi fistulami so na voljo le omejeni podatki.

V primerih notranjih fistul izven prebavil je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja z zdravilom Alymsys.

Zapleti pri celjenju ran (glejte poglavje 4.8)

Bevacizumab lahko neugodno vpliva na proces celjenja ran. Poročali so o resnih zapletih pri celjenju ran s smrtnim izidom, vključno z zapleti pri anastomozah. Zdravljenja ne smemo začeti, če je od večje operacije minilo manj kot 28 dni ali dokler se kirurška rana popolnoma ne zaceli. Pri bolnikih, pri

katerih je med zdravljenjem prišlo do zapleta pri celjenju ran, dajanje začasno prekinemo, dokler se rana popolnoma ne zaceli. Pred načrtovanimi operativnimi posegi zdravljenje prekinemo.

Pri bolnikih, ki so prejeli bevacizumab, so redko poročali o nekrotizirajočem fasciitisu, vključno s smrtnimi primeri. To stanje je ponavadi sekundarno zapletom pri celjenju ran, perforaciji prebavil ali nastanku fistule. Zdravljenje z zdravilom Alymsys je treba pri bolnikih, pri katerih se razvije nekrotizirajoči fasciitis, nemudoma prekiniti in takoj začeti z ustreznim zdravljenjem.

Hipertenzija (glejte poglavje 4.8)

Incidenca hipertenzije je bila večja pri bolnikih, zdravljenih z bevacizumabom. Podatki o klinični varnosti kažejo, da je incidenca hipertenzije najverjetneje odvisna od odmerka zdravila. Obstoječo hipertenzijo je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Alymsys ustrezno uravnati. O učinku bevacizumaba pri bolnikih, ki so imeli neurejeno hipertenzijo ob pričetku zdravljenja z njim, ni podatkov.

Med zdravljenjem je priporočeno spremljanje vrednosti krvnega tlaka.

V večini primerov je bila hipertenzija ustrezno uravnana s standardnimi antihipertenzivnimi zdravili, ki so bila primerna za posameznega bolnika v dani situaciji. Uporaba diuretikov za uravnavo hipertenzije pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo s cisplatinom, ni priporočljiva. Zdravilo Alymsys dokončno opustimo, če klinično pomembne hipertenzije ni mogoče ustrezno uravnati z antihipertenzivnimi zdravili ali če se je pri bolniku pojavila hipertenzivna kriza ali hipertenzivna encefalopatija.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (glejte poglavje 4.8)

Pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom, so redko poročali o pojavu znakov in simptomov, povezanih s sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome), redko nevrološko motnjo, ki se lahko kaže tudi z naslednjimi znaki in simptomi: epileptični napad, glavobol, spremenjeni mentalni status, motnje vida ali kortikalna slepota s sočasno hipertenzijo ali brez nje. Diagnozo sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije potrdimo s slikovnimi preiskavami možganov, po možnosti s slikanjem z magnetno resonanco (MRS). Če se pri bolniku pojavi sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, je poleg prekinitve zdravljenja z zdravilom Alymsys priporočljivo zdravljenje specifičnih simptomov, vključno z uravnavo hipertenzije. Varnost ponovne uvedbe zdravljenja z bevacizumabom pri bolnikih, pri katerih se je v preteklosti že pojavil sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, ni znana.

Proteinurija (glejte poglavje 4.8)

Bolnike z anamnezo hipertenzije spremlja večje tveganje za razvoj proteinurije, če jih zdravimo z bevacizumabom. Obstoječi dokazi kažejo, da je lahko proteinurija vseh stopenj (NCI-CTCAE v.3) povezana z odmerkom. Pred začetkom zdravljenja in med njim je priporočljivo spremljanje proteinurije z urinskimi testnimi lističi. Proteinurijo četrte stopnje (nefrotski sindrom) so opazili pri do 1,4 % bolnikov, zdravljenih z bevacizumabom. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi nefrotski sindrom (NCI-CTCAE v.3), je treba zdravljenje dokončno ukiniti.

Arterijska tromboembolija (glejte poglavje 4.8)

V kliničnih preskušanjih je bila incidenca arterijskih tromboemboličnih neželenih učinkov, vključno s cerebrovaskularnimi neželenimi učinki, tranzitornimi ishemičnimi atakami (TIA) in miokardnimi infarkti, večja pri bolnikih, ki so prejeli bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli le kemoterapijo.

Bolniki, ki prejemajo bevacizumab skupaj s kemoterapijo in imajo arterijske tromboembolične neželene učinke v anamnezi, sladkorno bolezen ali so stari nad 65 let, imajo med zdravljenjem povečano

tveganje za razvoj arterijskih tromboemboličnih neželenih učinkov. Pri zdravljenju teh bolnikov z zdravilom Alysmsys je zato potrebna previdnost.

Če se pri bolnikih pojavijo arterijski tromboembolični neželeni učinki, moramo zdravljenje opustiti.

Venska tromboembolija (glejte poglavje 4.8)

Med zdravljenjem z bevacizumabom so bolniki lahko podvrženi tveganju za razvoj venskih tromboemboličnih neželenih učinkov, vključno s pljučno embolijo.

Bolnice z rakom materničnega vratu, pri katerih je bolezen prisotna tudi po zaključenem primarnem zdravljenju, se je ponovila ali je metastatska, in se zdravijo z bevacizumabom v kombinaciji s paklitakselom in cisplatinom, imajo lahko večje tveganje za venske tromboembolične dogodke.

Zdravilo Alysmsys je treba pri bolnikih z življenjsko ogrožajočimi tromboemboličnimi neželenimi učinki, vključno s pljučno embolijo (stopnja 4, NCI-CTCAE v.3), ukiniti, bolnike s tromboemboličnimi neželenimi učinki stopnje ≤ 3 (NCI-CTCAE v.3) pa skrbno spremljati.

Krvavitev

Bolnike, zdravljene z bevacizumabom, spremlja večje tveganje za krvavitev, še posebej za krvavitev, povezano s tumorjem. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z bevacizumabom pojavi krvavitev tretje ali četrte stopnje (NCI-CTCAE v.3), je treba zdravilo Alysmsys dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Bolniki z nezdravljenimi zasevki v osrednjem živčevju so bili rutinsko izključeni iz kliničnih preskušanj z bevacizumabom, glede na postopke slikanj ali znake in simptome. Tveganje za krvavitev v osrednjem živčevju pri teh bolnikih zato ni bilo prospektivno ocenjeno v randomiziranih kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati za znake ali simptome krvavitve v osrednjem živčevju in zdravljenje z zdravilom Alysmsys v primerih intrakranialne krvavitve prekiniti.

Varnostni profil bevacizumaba pred njegovo uvedbo pri bolnikih, ki imajo kongenitalno hemoragično diatezo ali pridobljeno koagulopatijo ali če prejemajo polni odmerek antikoagulantov za zdravljenje tromboembolije, ni poznan, ker le-ti niso bili vključeni v klinična preskušanja. Zato je pred začetkom zdravljenja pri teh bolnikih potrebna previdnost. Vendar bolniki, pri katerih se je med zdravljenjem pojavila venska tromboza, niso imeli povečane pojavnosti krvavitve stopnje 3 ali več (NCI-CTCAE v.3), če so jih sočasno zdravili s polnim odmerkom varfarina in bevacizumaba.

Krvavitev v pljučih/hemoptiza

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki se zdravijo z bevacizumabom, lahko obstaja tveganje za resno in v nekaterih primerih smrtno krvavitev v pljučih/hemoptizo. Bolnike, ki so nedavno imeli krvavitev v pljučih/hemoptizo ($> 2,5$ ml rdeče krvi), z zdravilom Alysmsys ne smemo zdraviti.

Anevrizme in arterijske disekcije

Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbuja tvorbo anevrizem in/ali arterijskih disekcij. Pred uvedbo zdravila Alysmsys je treba to tveganje strogo upoštevati pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot je hipertenzija ali anamneza anevrizme.

Kongestivno srčno popuščanje (glejte poglavje 4.8)

Med kliničnimi preskušnji so poročali o neželenih učinkih, skladnih s kongestivnim srčnim popuščanjem. Ti učinki so segali od asimptomatskega zmanjšanja iztisnega deleža levega prekata do simptomatskega kongestivnega srčnega popuščanja, za katerega je bilo potrebno zdravljenje ali hospitalizacija. Pri zdravljenju z zdravilom Alysmsys je pri bolnikih s klinično pomembno

kardiovaskularno boleznijo, kot je predhodno obstoječa bolezen koronarnih arterij ali kongestivno srčno popuščanje, potrebna previdnost.

Večina bolnikov, pri katerih se je pojavilo kongestivno srčno popuščanje, je imela metastatski rak dojk in je predhodno prejela zdravljenje z antraciklini, radioterapijo na levi strani prsnega koša ali je imela druge dejavnike tveganja za kongestivno srčno popuščanje.

V preskušanjih AVF3694g pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z antraciklini in ki se predhodno še niso zdravili z antraciklini, niso opazili povečane incidence kongestivnega srčnega popuščanja katere koli stopnje v skupini z antraciklinom in bevacizumabom v primerjavi z zdravljenjem s samimi antraciklini. Neželeni učinki, povezani s kongestivnim srčnim popuščanjem stopnje 3 ali več, so bili nekoliko bolj pogosti pri bolnikih, ki so prejeli bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli samo kemoterapijo. To je skladno z rezultati pri bolnikih v drugih preskušanjih pri metastatskem raku dojk, ki niso prejeli sočasnega zdravljenja z antraciklini (NCI-CTCAE v.3) (glejte poglavje 4.8).

Nevtropenija in okužbe (glejte poglavje 4.8)

Pri bolnikih, zdravljenih z nekaterimi mielotoksičnimi kemoterapevtskimi shemami in bevacizumabom, so v primerjavi s samo kemoterapijo opazili večji pojav hude nevtropenije, febrilne nevtropenije ali okužbe s hudo nevtropenijo ali brez nje (vključno s smrtnimi primeri). To so večinoma opazili pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine ali taksanov pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč, metastatskim rakom dojk in pri kombinaciji s paklitakselom in topotekanom pri bolnicah z rakom materničnega vratu, pri katerih je bolezen prisotna tudi po zaključenem primarnem zdravljenju, se je ponovila ali je metastatska.

Preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktičnim šokom)/reakcije pri infundiranju (glejte poglavje 4.8)

Pri bolnikih lahko pride do reakcij pri infundiranju oziroma preobčutljivostnih reakcij (vključno z anafilaktičnim šokom). Priporočljivo je, da se bolnika med ter po dajanju bevacizumaba skrbno spremlja, kot je to običajno pri katerikoli infuziji terapevtskega humaniziranega monoklonskega protitelesa. Če pride do reakcije, je treba infundiranje prekiniti ter uvesti ustrezno zdravljenje. Sistematska premedikacija ni potrebna.

Osteonekroza čeljustnic (glejte poglavje 4.8)

Pri bolnikih z rakom, ki so se zdravili z bevacizumabom, so poročali o primerih osteonekroze čeljustnic; večina teh bolnikov je bila predhodno ali sočasno zdravljena z intravenskimi difosfonati, za katere je osteonekroza čeljustnic znano tveganje. Pri sočasnem ali zaporednem dajanju zdravila Alymsys in intravenskih difosfonatov je potrebna previdnost.

Invazivni zobozdravstveni posegi predstavljajo dodatni dejavnik tveganja. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Alymsys je treba razmisliti o pregledu zobovja in primernih preventivnih zobozdravstvenih posegih. Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli ali trenutno prejema intravenske difosfonate, se je treba, če je to mogoče, izogibati invazivnim zobozdravstvenim posegom.

Intravitrealna uporaba

Zdravilo Alymsys ni namenjeno intravitrealni uporabi.

Očesne bolezni

Po neodobreni intravitrealni uporabi vial bevacizumaba, ki so odobrene za intravensko uporabo pri rakavih bolnikih, so poročali o posameznih primerih in o skupini resnih neželenih učinkov, povezanih z očmi. Med njimi so bili infekcijski endoftalmitis, očesno vnetje, kot je sterilni endoftalmitis, uveitis in vitritis, odstop mrežnice, pretrganje pigmentnega epitelija mrežnice, zvečan očesni tlak, očesna

krvavitev, kot npr. vitrealna ali retinalna krvavitev, in konjunktivalna krvavitev. Nekateri od teh neželenih učinkov so privedli do različnih stopenj izgube vida, vključno s trajno slepoto.

Sistemski učinki po intravitrealni uporabi

Po intravitrealnem zdravljenju z zaviralci VEGF se koncentracija VEGF v plazmi zmanjša. Po intravitrealni injekciji zaviralcev VEGF so poročali o sistemskih neželenih učinkih, vključno s krvavitvijo izven predela oči in arterijskimi trombemboličnimi neželenimi učinki.

Okvara jajčnikov/plodnost

Bevacizumab lahko zmanjša plodnost žensk (glejte poglavji 4.6 in 4.8). Pred začetkom zdravljenja z bevacizumabom se je z ženskami v rodni dobi treba pogovoriti o možnostih, ki so na voljo za ohranitev plodnosti.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv zdravil za zdravljenje novotvorb na farmakokinetiko bevacizumaba

Populacijske farmakokinetične analize so pokazale, da klinično pomembnega medsebojnega delovanja sočasno dane kemoterapije na farmakokinetiko bevacizumaba ni. Pri bolnikih, ki so prejeli samostojno zdravljenje z bevacizumabom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli bevacizumab v kombinaciji z interferonom alfa-2a, erlotinibom ali kemoterapijami (IFL, 5-FU/LV, karboplatin/paklitaksel, kapecitabin, doksorubicin ali cisplatin/gemcitabin), ni bilo statistično značilnih ali klinično pomembnih razlik v očistku bevacizumaba.

Vpliv bevacizumaba na farmakokinetiko drugih zdravil za zdravljenje novotvorb

Klinično pomembnega medsebojnega delovanja bevacizumaba na farmakokinetiko sočasno danega interferona alfa-2a, erlotiniba (in njegovega aktivnega presnovka OSI-420), kemoterapevtika irinotekana (in njegovega aktivnega presnovka SN38), kapecitabina, oksaliplatina (kot je dokazano z merjenjem proste in celokupne platine) in cisplatin niso opazili. O vplivu bevacizumaba na farmakokinetiko gemcitabina ne moremo zagotovo sklepati.

Kombinacija bevacizumaba in sunitinibijevega malata

V dveh kliničnih preskušanjih metastatskega karcinoma ledvičnih celic so poročali o mikroangiopatični hemolitični anemiji pri 7 od 19 bolnikov, ki so jih zdravili s kombinacijo bevacizumaba (10 mg/kg na vsaka dva tedna) in sunitinibijevega malata (50 mg na dan).

Mikroangiopatična hemolitična anemija je hemolitična motnja, ki se lahko kaže s fragmentacijo rdečih krvničk, anemijo in trombocitopenijo. Pri nekaterih bolnikih so opazili tudi hipertenzijo (vključno s hipertenzivno krizo), povečane vrednosti kreatinina in nevrološke simptome. Ti neželeni učinki po prekinitvi zdravljenja z bevacizumabom in sunitinibijevim malatom niso bili več prisotni (glejte odstavke *Hipertenzija*, *Proteinurija* in *Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije* v poglavju 4.4).

Kombinacija z zdravljenjem na osnovi platine ali taksanov (glejte poglavji 4.4 in 4.8)

Opazili so večji pojav hude nevtropenije, febrilne nevtropenije ali okužbe s hudo nevtropenijo ali brez nje (vključno s smrtnimi primeri); to so večinoma opazili pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje na osnovi platine ali taksanov pri nedrobnoceličnem raku pljuč ter metastatskem raku dojke.

Radioterapija

Varnost in učinkovitost sočasnega zdravljenja z radioterapijo in bevacizumabom nista bili ugotovljeni.

Monoklonska protitelesa z delovanjem na EGFR, v kombinaciji s kemoterapevtskimi shemami, ki vključujejo bevacizumab

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Monoklonska protitelesa z delovanjem na EGFR se za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke ne smejo dajati v kombinaciji s kemoterapevtsko shemo, ki vključuje bevacizumab. Rezultati randomiziranih študij faze III, PACCE in CAIRO-2, pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke kažejo, da je uporaba monoklonskih protiteles proti EGFR, panitumumaba in cetuksimaba, v kombinaciji s kemoterapijo in bevacizumabom povezana s skrajšanjem preživetja brez napredovanja bolezni in/ali celokupnega preživetja ter s povečano toksičnostjo v primerjavi samo z bevacizumabom in kemoterapijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem (in do 6 mesecev po njem).

Nosečnost

Iz kliničnih preskušanj ni podatkov o uporabi bevacizumaba pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, vključno z malformacijami (glejte poglavje 5.3). Znano je, da IgG prehajajo skozi placentno, zato predvidevamo, da lahko bevacizumab povzroči zavrtje angiogeneze pri plodu in tako domnevno povzroča resne okvare ploda, če ga jemljejo nosečnice. V obdobju po prihodu zdravila na trg so opazili primere nenormalnosti pri plodu, če je nosečnica jemala bevacizumab sam ali v kombinaciji s kemoterapijo, za katero je znano, da je embriotoksična (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Alymsys je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se bevacizumab izloča v materino mleko. Ker se materini IgG izločajo v mleko in ker bevacizumab lahko negativno vpliva na rast in razvoj otroka (glejte poglavje 5.3), morajo ženske med zdravljenjem dojenje prekiniti. Dojiti ne smejo še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku bevacizumaba.

Plodnost

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na živalih so pokazale, da ima bevacizumab lahko škodljiv učinek na plodnost žensk (glejte poglavje 5.3). V kliničnem preskušanju faze III pri adjuvantnem zdravljenju bolnikov z rakom na debelem črevesu je bila v podštudiji, ki je vključevala predmenopavzalne ženske, incidenca novih primerov okvare jajčnikov večja pri skupini, ki je jemala bevacizumab, v primerjavi s kontrolno skupino. Po prekinitvi zdravljenja z bevacizumabom se je delovanje jajčnikov izboljšalo pri večini bolnic. Dolgoročni vplivi zdravljenja z bevacizumabom na plodnost niso znani.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bevacizumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so pri uporabi bevacizumaba poročali o pojavu somnolence in sinkope (glejte preglednico 1 v poglavju 4.8). Bolnikom, pri katerih se pojavijo simptomi, ki vplivajo na vid oziroma koncentracijo ali sposobnost odzivanja, je treba svetovati, naj ne vozijo in upravljajo strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celotni varnostni profil bevacizumaba temelji na podatkih več kot 5700 bolnikov z različnimi malignimi boleznimi, ki so se v kliničnih preskušanjih večinoma zdravili z bevacizumabom v kombinaciji s kemoterapijo.

Najresnejši neželeni učinki so bili:

- perforacije prebavil (glejte poglavje 4.4),
- krvavitev, vključno s krvavitvijo v pljučih/hemoptizo, ki je pogostejša pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč (glejte poglavje 4.4),
- arterijska trombembolija (glejte poglavje 4.4).

Najpogostnejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z bevacizumabom v kliničnih preskušanjih, so bili hipertenzija, utrujenost ali astenija, diareja in bolečina v trebuhu.

Podatki o klinični varnosti zdravila kažejo, da je pojav hipertenzije in proteinurije med zdravljenjem z bevacizumabom verjetno odvisen od njegovega odmerka.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V tem poglavju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V preglednicah 1 in 2 so po organskih sistemih MedDRA naštetih neželeni učinki, ki so povezani z uporabo bevacizumaba v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri več indikacijah.

V preglednici 1 so vsi neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti. Za te neželene učinke so določili, da imajo vzročno povezavo z bevacizumabom:

- zaradi primerljive incidence, opažene med preiskovanimi skupinami v kliničnih preskušanjih (z najmanj 10 % razliko v primerjavi s kontrolno skupino za neželene učinke stopnje 1 do 5 po lestvici NCI-CTCAE ali najmanj 2 % razliko v primerjavi s kontrolno skupino za neželene učinke stopnje 3 do 5 po lestvici NCI-CTCAE);
- v varnostnih študijah po pridobitvi dovoljenja za promet;
- pri spontanem poročanju;
- v epidemioloških študijah/neinterventnih ali opazovalnih študijah ali
- s presojo poročil posameznih primerov.

Preglednica 2 navaja pogostnost hudih neželenih učinkov. Hudi neželeni učinki so tisti neželeni učinki stopnje 3 do 5 po lestvici NCI-CTCAE, ki so se pojavili z najmanj 2 % razliko v primerjavi s kontrolno skupino v kliničnih preskušanjih. Preglednica 2 vključuje tudi neželene učinke, za katere imetnik dovoljenja za promet smatra, da so klinično pomembni ali hudi.

Neželeni učinki, opisani po prihodu zdravila na trg, so vključeni v preglednico 1 in 2, kjer je ustrezno. Natančnejše informacije o teh neželenih učinkih so v preglednici 3.

Neželeni učinki so v spodnjih preglednicah razdeljeni v ustrezno skupino po pogostnosti glede na najvišjo incidenco, ki so jo opazili pri kateri koli indikaciji.

V razvrstitvah pogostnosti so vsi neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Nekateri izmed neželenih učinkov so učinki, ki jih pogosto opazimo v povezavi s kemoterapijo, vendar jih lahko bevacizumab poslabša, kadar ga uporabljamo v kombinaciji s kemoterapevtiki. Primeri vključujejo palmarno-plantarno eritrodisestezijo s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom

ali kapecitabinom, periferno senzorično nevropatijo s paklitakselom ali oksaliplatinom, boleznih nohtov ali alopecijo s paklitakselom in paronihijo z erlotinibom.

Preglednica 1: Neželjeni učinki po pogostnosti

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		sepsa, absces ^{b,d} , celulitis, okužba, okužba sečil		nekrotizirajoči fasciitis ^a		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija, levkopenija, nevtropenija ^b , trombocitopenija	anemija, limfopenija				
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost, reakcije pri infundiranju ^{a,b,d}		anafilaktični šok		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, hipomagneziemija, hiponatriemija	dehidracija				
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija ^b , disartrijska, glavobol, disgevizija	cerebrovaskularni zaplet, sinkopa, somnolenca		sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ^{a,b,d}	hipertenzivna encefalopatija ^a	
Očesne bolezni	bolezni oči, povečano solzenje					
Srčne bolezni		kongestivno srčno popuščanje ^{b,d} , supraventrikularna tahikardija				
Žilne bolezni	hipertenzija ^{b,d} , (venska) tromboembolija ^{b,d}	(arterijska) tromboembolija ^{b,d} , krvavitev ^{b,d} , globoka venska tromboza				renalna trombotična mikroangiopatija ^{a,b} , anevrizme in arterijske disekcije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja, rinitis, epistaksa, kašelj	krvavitev v pljučih/ hemoptiza ^{b,d} , pljučna embolija, hipoksija, disfonija ^a				pljučna hipertenzija ^a , perforacija nosnega pretina ^a
Bolezni prebavil	rektalna krvavitev, stomatitis, konstipacija, diareja, navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu	perforacija prebavil ^{b,d} , intestinalna perforacija, ileus, intestinalna obstrukcija, rektovaginalne fistule ^{d,e} , bolezen prebavil, proktalgija				razjeda v prebavilih ^a
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						perforacija žolčnika ^{a,b}

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	zapleti pri celjenju ran ^{b,d} , eksfoliativni dermatitis, suha koža, obarvanje kože	sindrom palmarno-plantarne eritrodistezije				
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgiya, mialgiya	fistula ^{b,d} , mišična oslabeledost, bolečine v hrbtu				osteonekroza čeljustnic ^{a,b} , osteonekroza izven spodnje čeljustnice ^{a,f}
Bolezni sečil	proteinurija ^{b,d}					
Motnje reprodukcije in dojk	okvara jajčnikov ^{b,c,d}	bolečine v predelu medenice				
Prirojene in dedne genetske okvare						nenormalnosti ploda ^{a,b}
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost, pireksija, bolečina, vnetje sluznic	letargija				
Preiskave	zmanjšanje telesne mase					

Kadar je bil dogodek v kliničnih preskušanjih vseh stopenj in stopnje 3 do 5, je upoštevana največja pogostnost, opažena pri bolnikih. Podatki niso prilagojeni različno dolgi dobi zdravljenja.

- ^a Za nadaljnje informacije glejte preglednico 3 »Neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg«.
- ^b Termini predstavljajo skupino dogodkov, ki opisujejo medicinski pojem namesto posameznega stanja ali prednostni izraz po MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Skupina medicinskih terminov ima lahko isto osnovno patofiziologijo (npr. arterijski tromboembolični neželeni učinki vključujejo cerebrovaskularni zaplet, miokardni infarkt, tranzitorno ishemično atako in druge arterijske tromboembolične neželene učinke).
- ^c Na podlagi podštudije NSABP C-08 z 295 bolnicami.
- ^d Za nadaljnje informacije glejte spodnje podpoglavje »Opis določenih resnih neželenih učinkov«.
- ^e Rektovaginalne fistule so najpogostejše fistule v skupini fistul med prebavili in nožnico.
- ^f Opaženo samo pri pediatrični populaciji.

Preglednica 2: Hudi neželeni učinki po pogostnosti

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		sepsa, celulitis, absces ^{a,b} , okužba, okužba sečil				nekrotizirajoči fasciitis ^c
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija, levkopenija, nevtropenija ^a , trombocitopenija	anemija, limfopenija				
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost, reakcije pri infundiranju ^{a,b,c}		anafilaktični šok		
Presnovne in prehranske motnje		dehidracija, hiponatriemija				
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija ^a	cerebrovaskularni zaplet, sinkopa, somnolenca, glavobol				sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ^{a,b,c} , hipertenzivna encefalopatija ^c
Srčne bolezni		kongestivno srčno popuščanje ^{a,b} , supraventrikularna tahikardija				
Žilne bolezni	hipertenzija ^{a,b}	arterijska tromboembolija ^{a,b} , krvavitev ^{a,b} , (venska) tromboembolija ^{a,b} , globoka venska tromboza				renalna trombotična mikroangiopatija ^{b,c} , anevrizme in arterijske disekcije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		krvavitev v pljučih/hemoptiza ^{a,b} , pljučna embolija, epistaksa, dispneja, hipoksija				pljučna hipertenzija ^c , perforacija nosnega pretina ^c
Bolezni prebavil	diareja, navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu	perforacija črevesja, ileus, intestinalna obstrukcija, rektovaginalne fistule ^{c,d} , bolezen prebavil, stomatitis, proktalgija				perforacija prebavil ^{a,b} , ulkus v prebavilih ^c , rektalna krvavitev

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						perforacija žolčnika ^{b,c}
Bolezni kože in podkožja		zapleti pri celjenju ran ^{a,b} , sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske				
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		fistula ^{a,b} , mialgija, artralgijska, mišična oslabelost, bolečine v hrbtu				osteonekroza čeljustnic ^{b,c}
Bolezni sečil		proteinurija ^{a,b}				
Motnje reprodukcije in dojk		bolečine v predelu medenice				okvara jajčnikov ^{a,b}
Prirojene in dedne genetske okvare						nenormalnosti ploda ^{a,c}
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost	bolečina, letargija, vnetje sluznic				

Preglednica 2 navaja pogostnost hudih neželenih učinkov. Hudi neželeni učinki so tisti neželeni učinki stopnje 3 do 5 po lestvici NCI-CTCAE, ki so se pojavili z najmanj 2 % razliko v primerjavi s kontrolno skupino v kliničnih preskušanjih.

Preglednica 2 vključuje tudi neželene učinke, za katere imetnik dovoljenja za promet smatra, da so klinično pomembni ali hudi. O teh klinično pomembnih neželenih učinkih so poročali v kliničnih preskušanjih, a neželeni učinki stopenj 3 do 5 niso dosegli meje – najmanj 2 % razlike v primerjavi s kontrolno skupino. Preglednica 2 vključuje tudi klinično pomembne neželene učinke, ki so jih opazili tudi po prihodu zdravila na trg, zato njihova pogostnost in stopnja po lestvici NCI-CTCAE ni znana. Te klinično pomembne neželene učinke so zato v preglednici 2 razvrstili v kolono »Neznana pogostnost«.

^a Termini predstavljajo skupino dogodkov, ki opisujejo medicinski pojem namesto posameznega stanja ali prednostni izraz po MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Skupina medicinskih terminov ima lahko isto osnovno patofiziologijo (npr. arterijski tromboembolični neželeni učinki vključujejo cerebrovaskularni zaplet, miokardni infarkt, tranzitorno ishemično atako in druge arterijske tromboembolične neželene učinke).

^b Za nadaljnje informacije glejte spodnje podpoglavje »Opis določenih resnih neželenih učinkov«.

^c Za nadaljnje informacije glejte preglednico 3 »Neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg«.

^d Rektovaginalne fistule so najpogostejše fistule v skupini fistul med prebavili in nožnico.

Opis določenih resnih neželenih učinkov

Perforacije in fistule prebavil (glejte poglavje 4.4)

Bevacizumab so povezovali z resnimi primeri perforacije prebavil.

O perforacijah prebavil so v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z neskvamoznim nedrobnoceličnim rakom pljuč poročali z incidenco, manjšo od 1 %, pri bolnikih z metastatskim rakom dojk z incidenco do 1,3 %, pri bolnikih z metastatskim rakom ledvičnih celic ali pri bolnicah z rakom jajčnikov z incidenco do 2,0 % ter pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke do 2,7 % (vključno z gastrointestinalno fistulo in abscesom). V kliničnem preskušanju pri bolnicah z rakom materničnega vratu, pri katerih je bila bolezen prisotna tudi po zaključenem primarnem zdravljenju, se je ponovila ali je bila metastatska (študija GOG-0240), so perforacije prebavil (vseh stopenj) zabeležili pri 3,2 % bolnic; vse te bolnice so imele v anamnezi obsevanje medeničnega predela.

Pojavljanje teh neželenih dogodkov se je razlikovalo po vrsti in resnosti: od prostega zraka, vidnega na nativnem rentgenogramu, ki je spontano izzvenel, do perforacije črevesja z abdominalnimi abscesi in smrtnim izidom. V nekaterih primerih je bilo prisotno spremljajoče vnetje znotraj trebušne votline zaradi ulkusne bolezni želodca, nekroze tumorja, divertikulitisa ali kolitisa, povezanega s kemoterapijo.

Smrtni izidi so bili zabeleženi v približno tretjini resnih primerov perforacij prebavil; to pomeni od 0,2 do 1 % vseh bolnikov, zdravljenih z bevacizumabom.

V kliničnih preskušanjih bevacizumaba so fistule prebavil (vseh stopenj) pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom in rakom jajčnikov zabeležili z incidenco do 2 %, pri bolnikih z drugimi vrstami raka pa so bile zabeležene redkeje.

Fistule med prebavili in nožnico v študiji GOG-0240

V preskušanju pri bolnicah z rakom materničnega vratu, pri katerih je bila bolezen prisotna tudi po zaključenem primarnem zdravljenju, se je ponovila ali je bila metastatska, je bila incidenca fistul med prebavili in nožnico 8,3 % med prejemnicami bevacizumaba in 0,9 % pri bolnicah v kontrolni skupini; vse te bolnice so imele v anamnezi obsevanje medeničnega predela. Pogostnost fistul med prebavili in nožnico v skupini, zdravljeni z bevacizumabom in kemoterapijo, je bila večja pri bolnicah s ponovitvijo bolezni v področju predhodnega obsevanja (16,7 %) v primerjavi z bolnicami brez predhodnega obsevanja in/ali brez ponovitve znotraj polja predhodnega obsevanja (3,6 %). Ustrežajoče pogostnosti v kontrolni skupini, ki je prejela samo kemoterapijo so bile 1,1 % v primerjavi z 0,8 %. Bolnice, ki se jim pojavijo fistule med prebavili in nožnico, imajo lahko tudi obstrukcijo črevesa in potrebujejo kirurško posredovanje in preusmeritvene stome.

Fistule izven prebavil (glejte poglavje 4.4)

Uporaba bevacizumaba je bila povezana z resnimi primeri fistul, vključno s takimi, ki so se končali s smrtjo.

V kliničnem preskušanju pri bolnicah z rakom materničnega vratu, pri katerih je bila bolezen prisotna tudi po zaključenem primarnem zdravljenju, se je ponovila ali je bila metastatska (študija GOG-240), je imelo fistule med nožnico, mehurjem ali ženskimi spolovili in organi izven prebavil 1,8 % prejemnic bevacizumaba in 1,4 % bolnic v kontrolni skupini.

Občasno ($\geq 0,1$ % do < 1 %) so pri različnih indikacijah poročali o fistulah, ki se v telesu pojavljajo izven prebavil (plevrobronhialna in žolčna fistula). O fistulah so poročali tudi v obdobju trženja zdravila.

Med zdravljenjem so o neželenih učinkih poročali v različnih časovnih obdobjih, od enega tedna do več kot 1 leta po začetku zdravljenja z bevacizumabom. Največ neželenih učinkov se je pojavilo v prvih 6 mesecih zdravljenja.

Celjenje ran (glejte poglavje 4.4)

Bolniki, ki so imeli večjo operacijo v zadnjih 28 dneh pred pričetkom zdravljenja, niso bili vključeni v klinična preskušanja faze III, saj lahko bevacizumab negativno vpliva na celjenje ran.

V kliničnih preskušanjih metastatskega raka debelega črevesa ali danke ni bilo povečanega tveganja za pooperativno krvavitev ali zaplete pri celjenju ran pri bolnikih, ki so imeli večjo operacijo 28 do 60 dni pred začetkom zdravljenja z bevacizumabom. Povečano incidenco za pooperativno krvavitev ali zaplet pri celjenju ran, ki se pojavi v 60 dneh po večji operaciji, so opazili v primerih, ko se je bolnik v času operacije zdravil z bevacizumabom. Incidenca se je gibala med 10 % (4/40) in 20 % (3/15).

Poročali so o resnih zapletih pri celjenju ran, vključno z zapleti pri anastomozah. Nekateri so bili smrtni.

V preskušanih lokalno recidivnega in metastatskega raka dojke so zaplete pri celjenju ran stopnje 3 do 5 opazili pri do 1,1 % bolnikov, ki so prejeli bevacizumab, v primerjavi z do 0,9 % bolnikov v kontrolnih skupinah (NCI-CTCAE v.3).

V kliničnih preskušanih raka jajčnikov so zaplete pri celjenju ran stopnje 3–5 opazili pri do 1,8 % bolnic, ki so prejemale bevacizumab, v primerjavi z do 0,1 % bolnic v kontrolni skupini (NCI-CTCAE v.3).

Hipertenzija (glejte poglavje 4.4)

V kliničnih preskušanih, z izjemo študije JO25567, je bila celokupna incidenca hipertenzije (vseh stopenj) pri skupinah bolnikov, zdravljenih z bevacizumabom, do 42,1 % v primerjavi z do 14 % v kontrolnih skupinah. Celokupna incidenca hipertenzije stopnje 3 in 4 po NCI-CTC je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom, od 0,4 do 17,9 %. Hipertenzija stopnje 4 (hipertenzivna kriza) se je pojavila pri do 1,0 % bolnikov, ki so se zdravili z bevacizumabom in kemoterapijo, v primerjavi z do 0,2 % bolnikov, ki so se zdravili z enako kemoterapijo brez bevacizumaba.

V študiji JO25567 so hipertenzijo vseh stopenj opazili pri 77,3 % bolnikov, ki so prejeli bevacizumab v kombinaciji z erlotinibom v prvi liniji zdravljenja neskvamoznega nedrobnoceličnega raka pljuč z EGFR-aktivirajočimi mutacijami, v primerjavi s 14,3 % bolnikov, zdravljenih samo z erlotinibom. Hipertenzijo stopnje 3 so opazili pri 60,0 % bolnikov, zdravljenih z bevacizumabom v kombinaciji z erlotinibom, v primerjavi z 11,7 % bolnikov, zdravljenih samo z erlotinibom. Hipertenzije stopnje 4 ali 5 niso opazili.

Hipertenzija je bila v večini primerov ustrezno uravnana s peroralnimi antihipertenzivi, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze, diuretiki in blokatorji kalcijevih kanalčkov. Redko je prišlo do prekinitve zdravljenja z bevacizumabom ali hospitalizacije.

Poročali so o zelo redkih primerih hipertenzivne encefalopatije, od katerih so bili nekateri smrtni.

Tveganje za pojav hipertenzije ob zdravljenju z bevacizumabom ni bilo povezano z osnovnimi značilnostmi bolnikov, spremljajočimi obolenji ali ostalo terapijo, ki so jo prejeli.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (glejte poglavje 4.4)

Pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom, so redko poročali o pojavu znakov in simptomov, povezanih s sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije, redko nevrološko motnjo. Motnja se lahko kaže z epileptičnimi napadi, glavoboli, spremenjenim mentalnim statusom, motnjami vida ali kortikalno slepoto s sočasno hipertenzijo ali brez nje. Klinična slika sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije je pogosto nespecifična, zato diagnoza tega sindroma zahteva potrditev s slikanjem možganov, po možnosti z magnetnoresonančnim slikanjem (Magnetic resonance imaging, MRI).

Pri bolnikih, pri katerih se razvije sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, je poleg prekinitve zdravljenja z bevacizumabom priporočljivo zgodnje odkrivanje simptomov s hitrim zdravljenjem specifičnih simptomov, vključno z nadzorom hipertenzije (če je povezana s hudo nenadzorovano hipertenzijo). Simptomi ponavadi izginejo ali se izboljšajo v nekaj dneh po prekinitvi zdravljenja, kljub temu so nekateri bolniki imeli nevrološke posledice. Varnost ponovne uvedbe zdravljenja z bevacizumabom pri bolnikih, pri katerih se je v preteklosti že pojavil sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, ni znana.

V kliničnih preskušanih so poročali o 8 primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije. Dva od osmih primerov nista bila radiološko potrjena z MRI.

Proteinurija (glejte poglavje 4.4)

V kliničnih preskušanjih so o proteinuriji poročali v obsegu od 0,7 do 54,7 % bolnikov, zdravljenih z bevacizumabom.

Proteinurija je po resnosti obsegala od klinično asimptomatske, prehodne, proteinurije v sledovih vse do nefrotskega sindroma, večinoma pa je bila proteinurija stopnje 1 (NCI-CTCAE v.3). O proteinuriji stopnje 3 so poročali pri največ 10,9 % zdravljenih bolnikov. Proteinurijo stopnje 4 (nefrotski sindrom) so opazili pri do 1,4 % zdravljenih bolnikov. Testiranje za proteinurijo je priporočljivo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Alymsys. V večini kliničnih preskušanj so koncentracije beljakovin v seču ≥ 2 g/24 ur povzročile prekinitev zdravljenja z bevacizumabom, dokler ni prišlo do zmanjšanja < 2 g/24 ur.

Krvavitev (glejte poglavje 4.4)

V kliničnih preskušanjih vseh indikacij je celokupna incidenca krvavitev stopnje 3 do 5 po lestvici NCI-CTCAE v.3 znašala od 0,4 do 6,9 % bolnikov, ki so se zdravili z bevacizumabom. V kontrolni skupini, ki je prejela kemoterapijo, je ta odstotek znašal do 4,5 %.

V kliničnem preskušanju pri bolnicah z rakom materničnega vratu, pri katerih je bila bolezen prisotna tudi po zaključenem primarnem zdravljenju, se je ponovila ali je bila metastatska (študija GOG-0240), so o krvavitvah stopnje 3 do 5 poročali pri do 8,3 % bolnic, ki so prejemale bevacizumab v kombinaciji s paklitakselom in topotekanom, in pri do 4,6 % bolnic, ki so prejemale paklitaksel in topotekan.

Krvavitve, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih, so bile večinoma krvavitve, povezane s tumorjem (glejte spodaj), in manjše kožne in sluznične krvavitve (na primer epistaksa).

Krvavitev, povezana s tumorjem (glejte poglavje 4.4)

Večjo ali masivno krvavitev v pljučih/hemoptizo so opazili predvsem v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč. Med možnimi dejavniki tveganja so ploščatocelična histologija, zdravljenje z antirevmatičnimi/protivnetnimi zdravili, zdravljenje z antikoagulantmi, predhodna radioterapija, zdravljenjem z bevacizumabom, anamneza ateroskleroze, centralna lokalizacija tumorja in razpad tumorjev pred ali med zdravljenjem. Statistično značilno povezavo s krvavitvijo so našli le pri zdravljenju z bevacizumabom in ploščatocelični histologiji. Bolniki s ploščatoceličnim nedrobnoceličnim rakom pljuč ali mešanim celičnim tipom s prevladujočo ploščatocelično histologijo v nadaljnja preskušanja faze III niso bili vključeni, bolniki z neznano histologijo tumorja pa so bili.

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč so, razen pri predominantni skvamozni histologiji, neželene učinke vseh stopenj opazili s pogostnostjo do 9,3 %, če so jih zdravili z bevacizumabom in kemoterapijo. Pri bolnikih, ki so prejeli kemoterapijo, so neželene učinke opazili pri do 5 % bolnikov. Neželene učinke stopnje 3 do 5 so opazili pri do 2,3 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z bevacizumabom in kemoterapijo (NCI-CTCAE v.3). Pri bolnikih, zdravljenih le s kemoterapijo, je ta odstotek znašal < 1 %. Večja ali masivna krvavitev v pljučih/hemoptiza se lahko pojavi nenadoma, pri do dveh tretjinah resnih krvavitev v pljučih je prišlo do smrtnega izida.

Pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke so poročali o krvavitvah v prebavilih, vključno s krvavitvami iz danke in meleno. Ocenili so jih kot krvavitve, povezane s tumorjem.

Krvavitev, povezana s tumorjem, je bila redkeje opisana pri bolnikih z drugimi vrstami in lokalizacijami tumorjev, vključno s primeri krvavitve v osrednjem živčevju pri bolnikih z zasevki v osrednjem živčevju (glejte poglavje 4.4).

Incidenca krvavitev v osrednjem živčevju pri bolnikih z nezdravljenimi zasevki v osrednjem živčevju, ki so prejeli bevacizumab, ni bila prospektivno ocenjena v randomiziranih kliničnih preskušanjih. V

eksplorativni retrospektivni analizi podatkov iz 13 zaključenih randomiziranih kliničnih preskušanj pri bolnikih z različnimi vrstami tumorjev so 3 bolniki od 91 (3,3 %), ki so imeli zasevke v možganih, imeli krvavitev v osrednjem živčevju (vsi stopnje 4) pri zdravljenju z bevacizumabom, v primerjavi z 1 primerom (stopnja 5) od 96 bolnikov (1 %), ki niso bili izpostavljeni bevacizumabu. V dveh kasnejših kliničnih preskušanjih, pri bolnikih z zdravljenimi zasevki v možganih (vključenih je bilo okoli 800 bolnikov), so v času vmesne analize varnosti poročali o enem primeru krvavitve v osrednjem živčevju stopnje 2 od 83 bolnikov, zdravljenih z bevacizumabom (1,2 %) (NCI-CTCAE v.3).

Pri do 50 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z bevacizumabom v vseh kliničnih preskušanjih, je prišlo do krvavitve iz kože in sluznic. Večinoma je šlo za epistakse stopnje 1 po lestvici NCI-CTCAE v.3, ki so trajale manj kot 5 minut, so prenehale brez zdravniške pomoči in niso zahtevale sprememb sheme zdravljenja z bevacizumabom. Klinični podatki o varnosti nakazujejo, da je incidenca manjših krvavitvev iz kože in sluznic (na primer epistaksa) lahko odvisna od odmerka.

Manj pogosto je prihajalo tudi do manjših krvavitvev iz kože in sluznic na drugih mestih, kot na primer krvavitvev iz dlesni ali vaginalnih krvavitvev.

Trombembolija (glejte poglavje 4.4)

Arterijska trombembolija

Pri bolnikih, zdravljenih z bevacizumabom, so pri vseh indikacijah poročali o povečani incidenci arterijskih trombemboličnih neželenih učinkov, vključno s cerebrovaskularnimi dogodki, miokardnim infarktom, tranzitornimi ishemičnimi atakami in drugimi arterijskimi trombemboličnimi neželenimi učinki.

V kliničnih preskušanjih je bila celokupna incidenca arterijskih trombemboličnih neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih z bevacizumabom, do 3,8 %, v kontrolnih skupinah, v katerih so prejeli kemoterapijo, pa do 2,1 %. O smrtnem izidu so poročali pri 0,8 % bolnikov, zdravljenih z bevacizumabom, v primerjavi z 0,5 % bolnikov, ki so prejeli le kemoterapijo. O cerebrovaskularnih dogodkih (vključno s tranzitornimi ishemičnimi atakami) so poročali pri do 2,7 % bolnikov, ki so jih zdravili z bevacizumabom v kombinaciji s kemoterapijo, v primerjavi z do 0,5 % bolnikov, ki so bili zdravljeni le s kemoterapijo. O miokardnem infarktu so poročali pri do 1,4 % bolnikov, ki so jih zdravili s kombinacijo bevacizumaba in kemoterapije, v primerjavi z do 0,7 % bolnikov, ki so bili zdravljeni le s kemoterapijo.

Bolniki z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, ki niso bili primerni za zdravljenje z irinotekanom, so bili vključeni v klinično preskušanje AVF2192g, ki je ocenjevalo bevacizumab v kombinaciji s 5-fluorouracilom oziroma folinsko kislino. V tem preskušanju so opazili arterijske trombembolične neželene učinke pri 11 % bolnikov (11/100) v primerjavi s kontrolno skupino, ki je prejela le kemoterapijo, kjer so te neželene učinke opazili pri 5,8 % bolnikov (6/104).

Venska trombembolija

Incidenca venskih trombemboličnih neželenih učinkov v kliničnih preskušanjih je bila pri bolnikih, ki so prejeli bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo, in bolnikih v kontrolni skupini, ki so prejeli le kemoterapijo, podobna. Venski trombembolični neželeni učinki so vključevali globoko vensko trombozo, pljučni embolizem in tromboflebitis.

V kliničnih preskušanjih vseh indikacij je celokupna incidenca venskih trombemboličnih neželenih učinkov znašala od 2,8 do 17,3 % pri bolnikih, zdravljenih z bevacizumabom, v primerjavi s kontrolnimi skupinami, kjer je znašala od 3,2 do 15,6 %.

O venskih trombemboličnih neželenih učinkih stopnje 3 do 5 (NCI-CTCAE v.3) so poročali pri do 7,8 % bolnikov, ki so jih zdravili s kemoterapijo in bevacizumabom, v primerjavi z do 4,9 % pri bolnikih, ki so jih zdravili samo s kemoterapijo (pri vseh indikacijah, razen pri bolnicah z

rakom materničnega vratu, pri katerih je bolezen prisotna tudi po zaključenem primarnem zdravljenju, se je ponovila ali je metastatska).

V kliničnem preskušanju pri bolnicah z rakom materničnega vratu, pri katerih je bila bolezen prisotna tudi po zaključenem primarnem zdravljenju, se je ponovila ali je bila metastatska (študija GOG-0240), so o venskih trombemboličnih dogodkih stopnje 3 do 5 poročali pri do 15,6 % bolnic, ki so prejemale bevacizumab v kombinaciji s paklitakselom in cisplatinom, in pri do 7,0 % bolnic, ki so prejemale paklitaksel in cisplatin.

Pri bolnikih, pri katerih se je pojavil venski trombembolični neželeni učinek, obstaja povečano tveganje za ponovitev, če prejemajo bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo, kot pa če prejemajo le kemoterapijo.

Kongestivno srčno popuščanje

V kliničnih preskušanjih z bevacizumabom so kongestivno srčno popuščanje opazili pri vseh indikacijah raka, ki so jih preiskovali do sedaj, pojavilo pa se je predvsem pri bolnikih z metastatskim rakom dojke. V štirih preskušanjih faze III (AVF2119g, E2100, BO17708 in AVF3694g) so pri bolnikih z metastatskim rakom dojke o kongestivnem srčnem popuščanju stopnje 3 ali več (NCI-CTCAE v.3) poročali pri največ 3,5 % bolnikov, zdravljenih z bevacizumabom v kombinaciji s kemoterapijo, v primerjavi z največ 0,9 % bolnikov v kontrolnih skupinah. V študiji AVF3694g je bila pri bolnikih, ki so prejeli antracikline sočasno z bevacizumabom, incidenca kongestivnega srčnega popuščanja stopnje 3 ali več v skupini z bevacizumabom in v kontrolni skupini podobna kot v drugih preskušanjih pri metastatskem raku dojke: 2,9 % v skupini z antraciklinom in bevacizumabom ter 0 % v skupini z antraciklinom in placebom. Dodatno so bile v preskušanju AVF3694g incidence kongestivnega srčnega popuščanja katere koli stopnje podobne v skupini z antraciklinom in bevacizumabom (6,2 %) v primerjavi s skupino z antraciklinom in placebom (6,0 %).

Pri večini bolnikov, pri katerih se je v preskušanjih pri metastatskem raku dojke pojavilo kongestivno srčno popuščanje, so se simptomi in/ali iztisni delež levega prekata izboljšali po ustreznem zdravljenju.

V večini kliničnih preskušanj bevacizumaba so izključili bolnike z obstoječim kongestivnim srčnim popuščanjem s stadijem II–IV po lestvici NYHA (New York Heart Association), zato podatki o tveganju kongestivnega srčnega popuščanja pri tej populaciji niso na voljo.

Predhodno zdravljenje z antraciklini ali predhodno obsevanje prsnega koša ali oboje sta lahko dejavnika tveganja za razvoj kongestivnega srčnega popuščanja.

V kliničnem preskušanju, ki je vključevalo bolnike z difuznim velikoceličnim B limfomom, ki so prejeli bevacizumab skupaj s kumulativnim odmerkom doksorubicina, ki je presegal 300 mg/m², so opazili večjo incidenco kongestivnega srčnega popuščanja. V kliničnem preskušanju faze III so primerjali shemo rituksimab/ciklofosfamid/doksorubicin/vinkristin/prednizon (R-CHOP) in bevacizumab s shemo R-CHOP brez bevacizumaba. Medtem ko je bila incidenca kongestivnega srčnega popuščanja v obeh skupinah večja kot incidenca, ki so jo predhodno opazili pri zdravljenju z doksorubicinom, je bil delež večji v skupini, ki je prejela R-CHOP in bevacizumab. Ti rezultati nakazujejo, da je treba bolnike, ki prejemajo kumulativne odmerke doksorubicina, višje od 300 mg/m², v kombinaciji z bevacizumabom, skrbno klinično spremljati in jim ustrezno oceniti srčno funkcijo.

Preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktičnim šokom)/reakcije pri infundiranju (glejte poglavje 4.4 ter podnaslov Izkušnje po prihodu zdravila na trg, spodaj)

V nekaterih kliničnih preskušanjih so o anafilaktičnih in anafilaktoidnih reakcijah pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo, kot pri bolnikih na sami kemoterapiji. Incidenca teh reakcij pri nekaterih kliničnih preskušanjih bevacizumaba je pogosta (do 5 % pri bolnikih, zdravljenih z bevacizumabom).

Okužbe

V kliničnem preskušanju pri bolnicah z rakom materničnega vratu, pri katerih je bila bolezen prisotna tudi po zaključenem primarnem zdravljenju, se je ponovila ali je bila metastatska (študija GOG-0240), so o okužbah stopnje 3 do 5 poročali pri do 24 % bolnic, ki so prejemale bevacizumab v kombinaciji s paklitakselom in topotekanom, in pri do 13 % bolnic, ki so prejemale paklitaksel in topotekan.

Okvara jajčnikov/plodnost (glejte poglavji 4.4 in 4.6)

V kliničnem preskušanju faze III (NSABP C-08) bevacizumaba v adjuvantnem zdravljenju pri bolnikih z rakom na debelem črevesu so incidenco novih primerov okvare jajčnikov ocenjevali pri 295 predmenopavzalnih ženskah. Za okvaro jajčnikov so upoštevali amenorejo, ki traja 3 mesece ali več, vrednosti FSH ≥ 30 mi.e./ml in negativen test nosečnosti (negativen serumski β -HCG). O novih primerih okvare jajčnikov so poročali pri 2,6 % bolnic v skupini mFOLFOX-6, v skupini, ki je prejela mFOLFOX-6 in bevacizumab, pa je bila okvara jajčnikov opažena pri 39 % bolnic. Po prekinitvi zdravljenja z bevacizumabom se je delovanje jajčnikov izboljšalo pri 86,2 % opazovanih žensk. Dolgoročni vplivi zdravljenja z bevacizumabom na plodnost niso znani.

Laboratorijske nepravilnosti

Zmanjšanje števila nevtrofilcev, zmanjšanje števila levkocitov in prisotnost beljakovin v seču so lahko povezani z zdravljenjem z bevacizumabom.

Naslednje laboratorijske nepravilnosti stopnje 3 in 4 (NCI-CTCAE v.3) so se v kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom, v primerjavi z ustreznimi kontrolnimi skupinami pojavile z najmanj 2-% razliko: hiperglikemija, zmanjšana koncentracija hemoglobina, hipokaliemija, hiponatriemija, zmanjšano število belih krvnih celic, zvečano internacionalno normalizirano razmerje (INR).

Klinična preskušanja so pokazala, da so z bevacizumabom povezana prehodna zvišanja kreatinina v serumu (v razponu med 1,5- in 1,9-kratno izhodiščno vrednostjo) s proteinurijo ali brez nje. Opaženo zvišanje kreatinina v serumu pri bolnikih, zdravljenih z bevacizumabom, ni bilo povezano z višjo incidenco kliničnih manifestacij ledvične okvare.

Druge posebne populacije

Starejši bolniki

V randomiziranih kliničnih preskušanjih je bila starost nad 65 let povezana s povečanjem tveganja za razvoj arterijskih tromboemboličnih neželenih učinkov, vključno s cerebrovaskularnimi dogodki, tranzitornimi ishemičnimi atakami in miokardnimi infarkti. Druge reakcije, ki so jih pri bolnikih, starejših od 65 let, opazili z višjo pogostnostjo v primerjavi z bolniki, starimi 65 let ali manj, zdravljenimi z bevacizumabom, so bile levkopenija in trombocitopenija stopnje 3 do 4 (NCI-CTCAE v.3), vse stopnje nevtropenije, diareja, navzea, glavobol in utrujenost (glejte poglavji 4.4 in 4.8 pod *Tromboembolija*). V enem kliničnem preskušanju je bila incidenca hipertenzije stopnje ≥ 3 dvakrat višja pri bolnikih, starih nad 65 let, v primerjavi s skupino, ki je vključevala mlajše bolnike (< 65 let). V študiji pri bolnicah s ponovitvijo raka jajčnikov, rezistentnega na platino, so poročali tudi o alopeciji, vnetju sluznice, periferni senzorični nevropatiji, proteinuriji in hipertenziji, ki so se pojavili z najmanj 5 % večjo pogostnostjo pri starejših bolnicah ≥ 65 let v primerjavi z bolnicami, mlajšimi od 65 let, v skupini, ki je prejela kemoterapijo in bevacizumab.

Pri starejših bolnikih (> 65 let), zdravljenih z bevacizumabom, v primerjavi z bolniki, starimi 65 let ali manj, zdravljenimi z bevacizumabom, ni bilo opaziti povečanja incidence drugih neželenih učinkov, vključno s perforacijami prebavil, zapleti pri celjenju ran, kongestivnim srčnim popuščanjem in krvavitvami.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost bevacizumaba pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

V študiji BO25041 z bevacizumabom, dodanim pooperativni radioterapiji s sočasno in adjuvantno uporabo temozolomida pri pediatričnih bolnikih z novo diagnosticiranim supratentorialnim, infratentorialnim cerebralnim ali pedunkularnim gliomom visoke stopnje, je bil varnostni profil zdravila primerljiv s tistim pri drugih vrstah tumorjev pri odraslih, zdravljenih z bevacizumabom.

V študiji BO20924 z bevacizumabom v kombinaciji s trenutnim standardnim zdravljenjem metastatskega rhabdomyosarkoma in ostalih mehko tkivnih sarkomov je bil varnostni profil bevacizumaba pri zdravljenih otrocih primerljiv s tistim pri odraslih, zdravljenih z bevacizumabom.

Zdravilo Alysmsys ni odobreno za uporabo pri bolnikih, mlajših od 18 let. V literaturi so bili objavljeni primeri osteonekroze izven spodnje čeljustnice pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom in so bili mlajši od 18 let.

Izkušnje po prihodu zdravila na trg

Preglednica 3: Neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg

Organski sistem	Neželeni učinki (pogostnost*)
Infekcijske in parazitske bolezni	nekrotizirajoči fasciitis, ponavadi sekundaren zapletom pri celjenju ran, perforaciji prebavil ali nastanku fistule (redko) (glejte tudi poglavje 4.4)
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije ter reakcije pri infundiranju (pogosto); z naslednjimi možnimi znaki: dispneja/težave pri dihanju, pordevanje/rdečina/izpuščaj, hipotenzija ali hipertenzija, zmanjšana saturacija s kisikom, bolečina v prsnem košu, okorelost ter navzea/bruhanje (glejte tudi poglavje 4.4 ter podnaslov <i>Preobčutljivostne reakcije/reakcije pri infundiranju</i> , zgoraj); anafilaktični šok (redko) (glejte tudi poglavje 4.4).
Bolezni živčevja	hipertenzivna encefalopatija (zelo redko) (glejte tudi poglavje 4.4 in odstavek <i>Hipertenzija</i> v poglavju 4.8) sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) (redko) (glejte tudi poglavje 4.4)
Žilne bolezni	renalna trombotična mikroangiopatija, ki se lahko klinično izrazi kot proteinurija (ni znana) pri sočasni uporabi sunitiniba ali brez. Za dodatne podatke o proteinuriji glejte poglavje 4.4 in naslov <i>Proteinurija</i> v poglavju 4.8
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	perforacija nosnega pretina (ni znana) pljučna hipertenzija (ni znana) disfonija (pogosto)
Bolezni prebavil	razjeda v prebavilih (ni znana)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	perforacija žolčnika (ni znana)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pri bolnikih, zdravljenih z bevacizumabom, so poročali o primerih osteonekroze čeljustnic; v večini primerov je šlo za bolnike, pri katerih so bili prisotni znani dejavniki tveganja za osteonekrozo čeljustnic, zlasti izpostavljenost intravenskim difosfonatom in/ali anamneza zobne bolezni, ki je zahtevala invazivne zobozdravstvene posege (glejte tudi poglavje 4.4)

	pri zdravljenju pediatričnih bolnikov z bevacizumabom so opazili primere osteonekroze izven spodnje čeljustnice (glejte poglavje 4.8 Pediatrična populacija)
Prirojene in dedne genetske okvare	v obdobju po prihodu zdravila na trg so opazili primere nenormalnosti pri plodu, če je nosečnica jemala bevacizumab sam ali v kombinaciji s kemoterapijo, za katero je znano, da je embriotoksična (glejte poglavje 4.6)

* Kjer je pogostnost navedena, so jo pridobili iz podatkov kliničnih preskušanj.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek, ki so ga preizkušali pri ljudeh (20 mg/kg telesne mase, intravensko na 2 tedna), je bil pri nekaj bolnikih povezan s hudo migreno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa in konjugati protitelesa in zdravila. Oznaka ATC: L01FG01

Zdravilo Alymsys je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

Bevacizumab se veže na vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF – vascular endothelial growth factor), ki je ključni dejavnik vaskulogeneze in angiogeneze, in s tem zavira vezavo VEGF na njegova receptorja Flt-1 (VEGFR-1) in KDR (VEGFR-2) na površini endotelijskih celic. Zaradi tega ker preprečuje biološko delovanje VEGF, vaskularizacija tumorja nazaduje, preostala vaskulatura tumorja se normalizira, nastajanje nove vaskulature tumorja pa se prepreči. S tem se rast tumorja zavre.

Farmakodinamski učinki

Injiciranje bevacizumaba ali njegovega izvornega murinskega protitelesa v ksenotransplantantne modele raka pri golih miškah je povzročilo široko antitumorsko aktivnost v tumorju človeškega izvora, vključno z rakom debelega črevesa, dojke, pankreasa in prostate. Napredovanje metastatske bolezni je bilo zavrto, mikrovaskularna prepustnost pa zmanjšana.

Klinična učinkovitost in varnost

Metastatski rak debelega črevesa in danke

Varnost in učinkovitost priporočenega odmerka (5 mg/kg telesne mase vsaka dva tedna) v kombinaciji s kemoterapijo prve izbire na osnovi fluoropirimidina so proučevali v treh randomiziranih, aktivno kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke. Bevacizumab so dajali v kombinaciji z dvema kemoterapevtskima shemama zdravljenja:

- AVF2107g: tedenska shema irinotekana/bolusa 5-fluorouracila/folinske kisline (IFL), ki

jo bolnik prejema 4 tedne zapored v 6-tedenskih ciklih (shema Saltz).

- AVF0780g: v kombinaciji z bolusom 5-fluorouracila/folinske kisline (5-FU/FA). bolnik prejema shemo skupaj 6 tednov v 8-tedenskih ciklih (shema Roswell Park).
- AVF2192g: v kombinaciji z bolusom 5-FU/FA. Shemo prejemajo bolniki, ki niso bili najprimernejši za prvo linijo zdravljenja z irinotekanom, in sicer skupaj 6 tednov v 8-tedenskih ciklih (shema Roswell Park).

Z bevacizumabom so pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke izvedli tri dodatne študije: v prvi (NO16966) in drugi liniji zdravljenja brez predhodnega jemanja bevacizumaba (E3200) ter v drugi liniji zdravljenja, kjer so bolniki predhodno prejemali bevacizumab v prvi liniji, nato pa je njihova bolezen napredovala (ML18147). V teh študijah so bevacizumab v kombinaciji s shemo FOLFOX-4 (5-FU/LV/oksaliplatin), shemo XELOX (kapecitabin/oksaliplatin) in fluoropirimidinom/irinotekanom in fluoropirimidinom/oksaliplatinom aplicirali po naslednji shemi odmerjanja:

- NO16966: bevacizumab 7,5 mg/kg telesne mase vsake 3 tedne v kombinaciji s kapecitabinom peroralno in oksaliplatinom intravensko (shema XELOX) ali bevacizumab 5 mg/kg telesne mase vsaka 2 tedna v kombinaciji z levkovorinom in bolusom 5-fluorouracila, sledila je infuzija 5-fluorouracila z oksaliplatinom intravensko (shema FOLFOX-4).
- E3200: bevacizumab 10 mg/kg telesne mase enkrat na 2 tedna v kombinaciji z levkovorinom in bolusom 5-fluorouracila, sledila je infuzija 5-fluorouracila z oksaliplatinom intravensko (shema FOLFOX-4) pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z bevacizumabom.
- ML18147: bevacizumab 5,0 mg/kg telesne mase enkrat na 2 tedna ali bevacizumab 7,5 mg/kg telesne mase vsake 3 tedne v kombinaciji s fluoropirimidinom/irinotekanom ali fluoropirimidinom/oksaliplatinom pri bolnikih, pri katerih je bolezen po prvi liniji zdravljenja z bevacizumabom napredovala. Kombinacijo z irinotekanom ali oksaliplatinom so bolnikom zamenjali glede na to, ali so v prvi liniji uporabljali oksaliplatin ali irinotekan.

AVF2107g

To je bilo randomizirano, dvojno slepo, aktivno kontrolirano klinično preskušanje faze III, ki je proučevalo bevacizumab v kombinaciji z IFL v prvi liniji zdravljenja metastatskega raka debelega črevesa ali danke. Randomiziranih je bilo 813 bolnikov, ki so prejeli IFL + placebo (skupina 1) ali IFL + bevacizumab (5 mg/kg vsaka 2 tedna, skupina 2). Tretja skupina 110 bolnikov je prejela bolus 5-FU/FA + bevacizumab (skupina 3). Ko je bila varnost kombinacije IFL in bevacizumaba dokazana in sprejeta, je bilo vključevanje v tretjo skupino prekinjeno, kot je bilo že prej predvideno. V obeh primerih se je zdravljenje nadaljevalo do napredovanja bolezni. Celokupna povprečna starost je bila 59,4 let; splošno stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) so pri 56,6 % bolnikov ocenili z 0, pri 43 % z 1, pri 0,4 % pa z 2. 15,5 % jih je predhodno prejelo radioterapijo, 28,4 % pa kemoterapijo.

Primarni opazovani dogodek za učinkovitost zdravila je bilo celokupno preživetje. Dodatek bevacizumaba k shemi IFL je statistično značilno podaljšal celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni in celokupen odgovor na zdravljenje teh bolnikov (glejte preglednico 4). Klinična korist, katere merilo je bilo celokupno preživetje, se je pokazala pri vseh že prej izbranih podskupinah, vključno s podskupinami, osnovanimi glede na starost, spol, splošno stanje zmogljivosti, lokalizacijo primarnega tumorja, število prizadetih organov in trajanje metastatske bolezni.

Rezultate učinkovitosti bevacizumaba v kombinaciji z IFL-kemoterapijo prikazuje preglednica 4.

Preglednica 4: Rezultati preskušanja AVF2107g glede učinkovitosti

	AVF2107g	
	Skupina 1 IFL + placebo	Skupina 2 IFL + bevacizumab ^a
Število bolnikov	411	402
Celokupno preživetje		
Mediana časa (mesece)	15,6	20,3
95-% IZ	14,29–16,99	18,46–24,18
razmerje ogroženosti ^b	0,660 (p-vrednost = 0,00004)	
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Mediana časa (mesece)	6,2	10,6
Razmerje ogroženosti	0,54 (p-vrednost < 0,0001)	
Celokupni odgovor		
Delež (%)	34,8	44,8
	(p-vrednost = 0,0036)	

^a 5 mg/kg vsaka 2 tedna

^b glede na kontrolno skupino

Med 110 bolniki, randomiziranimi v skupino 3 (5-FU/FA + bevacizumab), je bila mediana celokupnega preživetja pred ukinitvijo te skupine 18,3 meseca, mediana preživetja brez napredovanja bolezni pa 8,8 meseca.

AVF2192g

To je bilo randomizirano, aktivno kontrolirano, dvojno slepo klinično preskušanje faze II, v katerem so proučevali učinkovitost in varnost bevacizumaba v kombinaciji s kemoterapevtsko shemo 5-FU/FA v prvi liniji zdravljenja bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, ki niso bili najprimernejši kandidati za prvo linijo zdravljenja z irinotekanom. Randomiziranih je bilo 105 bolnikov, ki so prejeli 5-FU/FA + placebo, in 104 bolniki, ki so prejeli 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg vsaka dva tedna). V obeh primerih se je zdravljenje nadaljevalo do napredovanja bolezni. Dodatek 5 mg bevacizumaba/kg telesne mase vsake dva tedna h kemoterapiji po shemi 5-FU/FA je povečal objektivni odgovor na zdravljenje in značilno podaljšal preživetje brez napredovanja bolezni. Pokazala se je tudi težnja k daljšemu preživetju v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni samo s kemoterapijo po shemi 5-FU/FA.

AVF0780g

To je bilo randomizirano, aktivno kontrolirano, odprto klinično preskušanje faze II, v katerem so proučevali kombinacijo bevacizumaba s 5-FU/FA kot prvo linijo zdravljenja metastatskega raka debelega črevesa in danke. Mediana starosti je bila 64 let. 19 % teh bolnikov je predhodno prejelo kemoterapijo, 14 % pa radioterapijo. Randomiziranih je bilo 71 bolnikov, ki so prejeli bolus 5-FU/FA ali 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg vsaka dva tedna). Tretja skupina 33 bolnikov je prejela bolus 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg vsaka dva tedna). Bolniki so bili zdravljeni do napredovanja bolezni. Primarna opazovana dogodka sta bila objektivni odgovor na zdravljenje in čas preživetja brez napredovanja bolezni. Dodatek 5 mg bevacizumaba/kg telesne mase vsake dva tedna h kemoterapiji po shemi 5-FU/FA je povečal objektivni odgovor na zdravljenje in podaljšal preživetje brez znakov bolezni. Pokazala se je tudi težnja k daljšemu preživetju v primerjavi s preživetjem bolnikov, ki so bili zdravljeni samo s kemoterapijo po shemi 5-FU/FA (glejte preglednico 5). Dobljeni podatki o učinkovitosti se ujemajo z izsledki preskušanja AVF2107g.

Podatki o učinkovitosti iz preskušanj AVF0780g in AVF2192g, ki sta proučevala bevacizumab v kombinaciji s kemoterapevtsko shemo 5-FU/FA, so povzeti v preglednici 5.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti iz preskušanj AVF0780g in AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Število bolnikov	36	35	33	105	104
Celokupno preživetje					
Mediana časa (meseči)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95-% IZ				10,35–16,95	13,63–19,32
Razmerje ogroženosti ^c	-	0,52	1,01		0,79
p-vrednost		0,073	0,978		0,16
Preživetje brez napredovanja bolezni					
Mediana časa (meseči)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Razmerje ogroženosti		0,44	0,69		0,5
p-vrednost	-	0,0049	0,217		0,0002
Celokupni odgovor					
delež (odstotki)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95-% IZ	7,0–33,5	24,4–57,8	11,7–42,6	9,2–23,9	18,1–35,6
p-vrednost		0,029	0,43		0,055
Trajanje odgovora					
Mediana časa (meseči)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 percentila (meseči)	5,5–NR	6,1–NR	3,8–7,8	5,59–9,17	5,88–13,01

^a 5 mg/kg vsaka 2 tedna

^b 10 mg/kg vsaka 2 tedna

^c glede na kontrolno skupino

NR = ni bilo doseženo

NO16966

To je bilo randomizirano, dvojno slepo (za bevacizumab), klinično preskušanje faze III, v katerem so proučevali bevacizumab v odmerku 7,5 mg/kg v kombinaciji s kapecitabinom peroralno in oksaliplatinom intravensko (shema XELOX), kar so bolniki prejeli na 3 tedne; ali bevacizumab v odmerku 5 mg/kg v kombinaciji z levkovorinom in bolusom 5-fluorouracila, čemur je sledila infuzija 5-fluorouracila z oksaliplatinom intravensko (shema FOLFOX-4). Slednje so bolniki prejeli na 2 tedna. Preskušanje je bilo sestavljeno iz dveh delov. V začetnem odprtem delu, ki sta ga sestavljali 2 skupini (del I), so bili bolniki randomizirani v dve različni skupini zdravljenja, po shemi XELOX ali po shemi FOLFOX-4. V poznejšem delu, ki so ga sestavljale 4 skupine (del II) s faktoriskim načrtom 2 x 2, so bolnike randomizirali v štiri skupine zdravljenja (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab ter FOLFOX-4 + bevacizumab). V II. delu je bila določitev zdravljenja glede uporabe bevacizumaba dvojno slepa.

V vsako od štirih skupin preskušanja v delu II preskušanja je bilo randomiziranih približno 350 bolnikov.

Preglednica 6: Sheme zdravljenja v preskušanju NO16966 (metastatski rak debelega črevesa ali danke)

	Zdravljenje	Začetni odmerek	Shema
FOLFOX-4 ali FOLFOX-4 + bevacizumab	oksaliplatin	85 mg/m ² intravensko 2 h	oksaliplatin 1. dan
	levkovorin	200 mg/m ² intravensko 2 h	levkovorin 1. in 2. dan
	5-fluorouracil	400 mg/m ² intravenski bolus, 600 mg/m ² intravensko 22 h	5-fluorouracil i.v. bolus/infuzija, vsak 1. in 2. dan
	placebo ali bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30–90 min	1. dan, pred FOLFOX-4, vsaka 2 tedna
XELOX ali XELOX + bevacizumab	oksaliplatin	130 mg/m ² intravensko 2 h	oksaliplatin 1. dan
	kapecitabin	1.000 mg/m ² peroralno dvakrat na dan	kapecitabin peroralno dvakrat na dan 2 tedna (sledi 1-tedenski odmor)
	placebo ali bevacizumab	7,5 mg/kg i.v. 30–90 min	1. dan, pred XELOX, vsake 3 tedne
5-fluorouracil: i.v. injekcija v bolusu neposredno po levkovorinu			

Primarni parameter učinkovitosti preskušanja je bilo trajanje preživetja brez napredovanja bolezni. V tem preskušanju sta bila primarna cilja dva: pokazati, da je shema XELOX neinferiorna shemi FOLFOX-4, in da je bevacizumab v kombinaciji s kemoterapevtskima shemama FOLFOX-4 ali XELOX superiorno samostojni kemoterapiji. Oba primarna cilja sta bila dokazana:

- V populaciji, ki je bila primerna glede na protokol raziskave, je bila v celokupni primerjavi glede na preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje dokazana neinferiornost skupin, ki so se zdravile po shemi XELOX, v primerjavi s skupinami, ki so se zdravile po shemi FOLFOX-4.
- V populaciji bolnikov, ki so jo nameravali zdraviti (ITT – intent to treat population), je bilo v celokupni primerjavi glede na preživetje brez napredovanja bolezni dokazano, da so skupine, ki so prejemale bevacizumab, superiorne skupinam, ki so prejemale samo kemoterapijo (preglednica 7).

Sekundarne analize preživetja brez napredovanja bolezni, ki so temeljile na ocenah odgovora ob zdravljenju (on-treatment), so potrdile signifikantno superiorno klinično korist za bolnike, ki so jih zdravili z bevacizumabom (analiza prikazana v preglednici 7), kar je v skladu s statistično signifikantno koristjo, ki so jo opazili v združenih analizah podatkov.

Preglednica 7: Ključni rezultati učinkovitosti za analizo superiornosti (populacija ITT, preskušanje NO16966)

Opazovani dogodek (meseči)	FOLFOX-4 ali XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 ali XELOX + bevacizumab (n = 699)	p-vrednost
Primarni opazovani dogodek			
mediana preživetja brez napredovanja bolezni**	8,0	9,4	0,0023
razmerje ogroženosti (97,5-% IZ) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Sekundarni opazovani dogodki			
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (ob zdravljenju)**	7,9	10,4	< 0,0001
razmerje ogroženosti (97,5-% IZ)	0,63 (0,52–0,75)		
skupni delež odziva (ocena raziskovalca)**	49,2 %	46,5 %	
mediana celokupnega preživetja*	19,9	21,2	0,0769
razmerje ogroženosti (97,5-% IZ)	0,89 (0,76–1,03)		

* Analiza celokupnega preživetja podatkov zbranih do 31. januarja 2007.

** Primarna analiza kliničnih podatkov zbranih do 31. januarja 2006.

^a glede na kontrolno skupino

V podskupini, ki je prejela zdravljenje po shemi FOLFOX, je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni 8,6 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo, ter 9,4 meseca pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom; razmerje ogroženosti = 0,89, 97,5-% IZ = [0,73; 1,08]; p-vrednost = 0,1871. V podskupini, ki je prejela zdravljenje po shemi XELOX, je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni 7,4 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo, ter 9,3 meseca pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom; razmerje ogroženosti = 0,77; 97,5-% IZ = [0,63; 0,94]; p-vrednost = 0,0026.

Mediana celokupnega preživetja je pri bolnikih v podskupini, ki se je zdravila po shemi FOLFOX, znašala 20,3 meseca, če so prejeli placebo, in 21,2 meseca, če so se zdravili z bevacizumabom; razmerje ogroženosti = 0,94; 97,5-% IZ = [0,75; 1,16]; p-vrednost = 0,4937. Pri podskupini bolnikov, ki so prejeli zdravljenje po shemi XELOX, je mediana celokupnega preživetja znašala 19,2 meseca, če so prejeli placebo, in 21,4 meseca, če so se zdravili z bevacizumabom; razmerje ogroženosti = 0,84; 97,5-% IZ = [0,68; 1,04]; p-vrednost = 0,0698.

ECOG E3200

To je bilo randomizirano, aktivno kontrolirano, odprto preskušanje faze III, ki je proučevalo bevacizumab v odmerku 10 mg/kg v kombinaciji z levkovorinom in bolusom 5-fluorouracila, sledila je infuzija 5-fluorouracila z oksaliplatinom intravensko (shema FOLFOX-4) pri bolnikih z napredovalim rakom debelega črevesa in danke, ki so bili predhodno zdravljeni (druga linija). Ta zdravila so prejeli v dvotedenski shemi zdravljenja. V skupini, ki je prejela kemoterapijo, so pri zdravljenju po shemi FOLFOX-4 uporabljali enake odmerke in sheme, kot je prikazano v preglednici 6 za preskušanje NO16966.

Primarni parameter učinkovitosti kliničnega preskušanja je bilo celokupno preživetje, opredeljeno kot čas od randomizacije do smrti zaradi katerega koli vzroka. Randomizirali so 829 bolnikov (zdravljenje po shemi FOLFOX-4 je prejelo 292 bolnikov, bevacizumab in zdravljenje po shemi FOLFOX-4 293 bolnikov ter bevacizumab kot samostojno zdravljenje 244 bolnikov). Dodatek bevacizumaba k zdravljenju po shemi FOLFOX-4 je statistično značilno podaljšal preživetje. Opazili so tudi statistično

značilna izboljšanja v preživetju brez napredovanja bolezni in objektivnem odgovoru na zdravljenje (glejte preglednico 8).

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti za preskušanje E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab^a
Število bolnikov	292	293
Celokupno preživetje		
mediana (mesece)	10,8	13,0
95-% IZ	10,12–11,86	12,09–14,03
razmerje ogroženosti ^b	0,751 (p-vrednost = 0,0012)	
Preživetje brez napredovanja bolezni		
mediana (mesece)	4,5	7,5
razmerje ogroženosti	0,518 (p-vrednost < 0,0001)	
Delež objektivnih odgovorov		
delež	8,6 %	22,2 %
	(p-vrednost < 0,0001)	

^a 10 mg/kg vsaka 2 tedna

^b glede na kontrolno skupino

Med bolniki, ki so prejeli bevacizumab kot samostojno zdravljenje, in bolniki, ki so jih zdravili po shemi FOLFOX-4, niso opazili pomembne razlike v trajanju celokupnega preživetja. Preživetje brez napredovanja bolezni in objektivni odgovor na zdravljenje sta bila v skupini, ki se je zdravila samo z bevacizumabom, inferiorna v primerjavi s skupino, ki se je zdravila po shemi FOLFOX-4.

ML18147

To je bilo randomizirano, kontrolirano, odprto preskušanje faze III, s katerim so pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, pri katerih je po prvi liniji zdravljenja z bevacizumabom prišlo do napredovanja bolezni, proučevali bevacizumab v odmerku 5,0 mg/kg telesne mase vsaka 2 tedna ali v odmerku 7,5 mg/kg telesne mase vsake 3 tedne v kombinaciji s kemoterapijo, osnovano na fluoropirimidinu, v primerjavi s samostojno kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina.

Bolnike s histološko potrjenim metastatskim rakom debelega črevesa in napredovanjem bolezni so randomizirali, v razmerju 1 : 1 v 3 mesecih po zaključku zdravljenja z bevacizumabom v prvi liniji, v skupino, ki je prejela kemoterapijo s fluoropirimidinom/oksaliplatinom, ali v skupino, ki je prejela kemoterapijo s fluoropirimidinom/irinotekanom z ali brez bevacizumaba (kemoterapijo so zamenjali glede na prvo linijo zdravljenja). Bolnike so zdravili do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti. Primarni cilj preskušanja je bilo celokupno preživetje, definirano kot čas od randomizacije do smrti iz kateregakoli vzroka.

Skupno so randomizirali 820 bolnikov. Dodatek bevacizumaba kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina je statistično značilno podaljšal preživetje pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, pri katerih je po prvi liniji zdravljenja, ki je vključevalo bevacizumab, bolezen napredovala (ITT = 819) (glejte preglednico 9).

Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti za študijo ML18147 (populacija bolnikov, ki so jo nameravali zdraviti)

	ML18147	
	Kemoterapija na osnovi fluoropirimidina/ irinotekana ali fluoropirimidina/oksaliplatin	Kemoterapija na osnovi fluoropirimidina/ irinotekana ali fluoropirimidina/ oksaliplatin + bevacizumab^a
Število bolnikov	410	409
Celokupno preživetje		
mediana (mesece)	9,8	11,2
razmerje ogroženosti (95-% interval zaupanja)	0,81 (0,69, 0,94) (p-vrednost = 0,0062)	
Preživetje brez napredovanja bolezni		
mediana (mesece)	4,1	5,7
razmerje ogroženosti (95-% interval zaupanja)	0,68 (0,59, 0,78) (p-vrednost < 0,0001)	
Objektivni odgovor na zdravljenje		
Število bolnikov, vključenih v analizo	406	404
delež	3,9 %	5,4 %
	(p-vrednost = 0,3113)	

^a 5,0 mg/kg vsaka 2 tedna ali 7,5 mg/kg vsake 3 tedne

Statistično značilno izboljšanje so opazili tudi pri preživetju brez napredovanja bolezni. Objektivni odgovor na zdravljenje je bil nizek pri obeh zdravljenih skupinah in razlika ni bila signifikantna.

V študiji E3200 so uporabljali bevacizumab pri bolnikih, ki ga še niso prejeli, v odmerku, ekvivalentnem 5 mg/kg/teden, medtem, ko so v študiji ML18147 uporabili bevacizumab pri bolnikih, ki so se z njim že zdravili, v odmerku, ekvivalentnem 2,5 mg/kg/teden. Primerjava podatkov o učinkovitosti in varnosti med študijama je omejena zaradi razlik med njima, še posebej v populaciji bolnikov, predhodni izpostavljenosti bevacizumabu in uporabljeni kemoterapiji. Oba odmerka bevacizumaba, ekvivalentna 5 mg/kg/teden in 2,5 mg/kg/teden, sta zagotovila statistično značilno korist v smislu celokupnega preživetja (razmerje ogroženosti 0,751 v študiji E3200; razmerje ogroženosti 0,81 v študiji ML18147) in preživetja brez napredovanja bolezni (razmerje ogroženosti 0,518 v študiji E3200; razmerje ogroženosti 0,68 v študiji ML18147). Kar se tiče varnosti, je bila v študiji E3200 celokupno večja incidenca neželenih dogodkov stopnje 3–5 glede na študijo ML18147.

Metastatski rak dojk

Za preučevanje učinka zdravljenja z bevacizumabom v kombinaciji z dvema posameznima kemoterapevtskima zdraviloma sta bili zasnovani dve veliki preskušnji faze III, v katerih je bil primarni opazovani dogodek preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, progression free survival). V obeh preskušanjih je bilo ugotovljeno klinično pomembno in statistično signifikantno podaljšanje PFS.

Spodaj so povzeti rezultati PFS za posamezno kemoterapevtsko zdravilo, ki je del indikacije:

- Študija E2100 (paklitaksel)
 - Mediana podaljšanja PFS 5,6 meseca, razmerje ogroženosti 0,421 ($p < 0,0001$, 95-% IZ 0,343; 0,516)

- Študija AVF3694g (kapecitabin)
 - Mediana podaljšanja PFS 2,9 meseca, razmerje ogroženosti 0,69 ($p = 0,0002$, 95-% IZ 0,56; 0,84)

Dodatne podrobnosti o vsakem preskušanju in rezultati so navedeni spodaj.

ECOG E2100

Preskušanje E2100 je bilo odprto, randomizirano, aktivno kontrolirano multicentrično klinično preskušanje, ki je proučevalo bevacizumab v kombinaciji s paklitakselom pri bolnikih z lokalno ponovitvijo ali razsojem raka dojk, ki predhodno niso prejeli kemoterapije za lokalno recidivno ali metastatsko bolezen. Bolniki so bili randomizirani v skupino, ki je prejela le paklitaksel (90 mg/m² i.v. v 1 uri enkrat tedensko tri od štirih tednov), ali v skupino, ki je prejela kombinacijo paklitaksela in bevacizumaba (10 mg/kg z intravensko infuzijo vsaka dva tedna). Za zdravljenje metastatske bolezni je bilo dovoljeno predhodno hormonsko zdravljenje. Adjuvantno zdravljenje s taksani je bilo dovoljeno le, če je bilo zaključeno najmanj 12 mesecev pred vstopom v preskušanje. Od 722 bolnikov v preskušanju je večina bolnikov imela HER-2 negativno bolezen (90 %), manjše število bolnikov pa je imelo neznan (8 %) ali potrjen HER-2 pozitiven status (2%). Slednji so bili predhodno zdravljeni s transtuzumabom ali pa so bili neprimerni za zdravljenje s transtuzumabom. Adjuvantno kemoterapijo je prejelo 65 % bolnikov, od tega 19 % taksane in 49 % antracikline. Bolniki z metastazami v osrednjem živčevju, vključno s predhodno zdravljenimi ali odstranjenimi lezijami v možganih, niso bili vključeni.

V preskušanju E2100 so bolnike zdravili do napredovanja bolezni. V primerih, kjer je bila potrebna zgodnja ukinitvev kemoterapije, so do napredovanja bolezni zdravljenje nadaljevali le z bevacizumabom. V vseh preiskovanih skupinah so bile karakteristike bolnikov podobne. Primarni opazovani dogodek tega preskušanja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), osnovano na oceni napredovanja bolezni s strani raziskovalcev. Dodatno je bil izveden neodvisni pregled primarnega opazovanega dogodka. Rezultati tega preskušanja so predstavljeni v preglednici 10.

Preglednica 10: Rezultati učinkovitosti preskušanja E2100

Preživetje brez napredovanja bolezni				
	Ocena raziskovalca*		Ocena IRF	
	paklitaksel (n = 354)	paklitaksel/bevacizumab (n = 368)	paklitaksel (n = 354)	paklitaksel/bevacizumab (n = 368)
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (mesece)	5,8	11,4	5,8	11,3
razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-vrednost	< 0,0001		< 0,0001	
Odgovor bolnikov na zdravljenje (pri bolnikih z merljivo boleznijo)				
	Ocena raziskovalca		Ocena IRF	
	paklitaksel (n = 273)	paklitaksel/bevacizumab (n = 252)	paklitaksel (n = 243)	paklitaksel/bevacizumab (n = 229)
% bolnikov z objektivnim odgovorom	23,4	48,0	22,2	49,8
p-vrednost	< 0,0001		< 0,0001	

* Primarna analiza

Celokupno preživetje		
	paklitaksel (n = 354)	paklitaksel/bevacizumab (n = 368)

mediana celokupnega preživetja (meseči)	24,8	26,5
razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-vrednost	0,1374	

Klinična korist bevacizumaba, merjena kot preživetje brez napredovanja bolezni, je bila opažena v vseh preiskovanih, vnaprej določenih podskupinah (vključno z intervalom brez bolezni, številom metastatskih mest, predhodnim prejetjem adjuvantne kemoterapije in statusom estrogenskih receptorjev).

AVF3694g

AVF3694g je bilo multicentrično, randomizirano, s placebom primerjano preskušanje faze III, ki je proučevalo učinkovitost in varnost bevacizumaba v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo in placebom, v prvi liniji zdravljenja bolnikov s HER2 negativnim metastatskim ali lokalno recidivnim rakom dojke.

Kemoterapijo je po lastni presoji izbral raziskovalec pred randomizacijo, ki je potekala v razmerju 2 : 1 v skupino, ki je prejela kemoterapijo in bevacizumab, ali skupino, ki je prejela kemoterapijo in placebo. Med kemoterapevtiki, ki so bili na izbiro, so bili kapecitabin, taksan (na beljakovine vezan paklitaksel, docetaksel), zdravila na osnovi antraciklinov (doksorubicin/ciklofosfamid, epirubicin/ciklofosfamid, 5-fluorouracil/doksorubicin/ciklofosfamid, 5-fluorouracil/epirubicin/ciklofosfamid); dajali so jih vsake 3 tedne. Bevacizumab ali placebo so dajali v odmerku 15 mg/kg vsake 3 tedne.

To preskušanje je vključevalo fazo s slepim zdravljenjem, opsijsko odprto fazo po napredovanju bolezni in nadaljevalno fazo, v kateri so spremljali preživetje. Med fazo slepega zdravljenja so bolniki prejeli kemoterapijo in zdravilo (bevacizumab ali placebo) vsake 3 tedne do napredovanja bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali smrti. Pri dokumentiranem napredovanju bolezni so lahko bolniki, ki so vstopili v opsijsko odprto fazo, odprto prejeli bevacizumab skupaj z različnimi vrstami zdravljenj v drugi liniji.

Statistične analize so neodvisno izvedli za 1) bolnike, ki so prejeli kapecitabin v kombinaciji z bevacizumabom ali placebom; 2) bolnike, ki so prejeli kemoterapijo na osnovi taksanov ali antraciklinov v kombinaciji z bevacizumabom ali placebom. Primarni opazovani dogodek preskušanja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ocenjeno s strani raziskovalca. Dodatno je primarni opazovani dogodek ocenil tudi odbor za neodvisni pregled (IRC, independent review committee).

V študiji AVF3694g je bila za kohorto s kapecitabinom neodvisno določena statistična moč raziskave in rezultati te študije iz analize, opredeljene v končnem protokolu za preživetje brez napredovanja bolezni in deleže odgovorov so predstavljeni v preglednici 11. Prav tako so predstavljeni rezultati eksplorativne analize celokupnega preživetja, ki upoštevajo dodatnih 7 mesecev spremljanja (približno 46 % bolnikov je umrlo). Odstotek bolnikov, ki so odprto prejeli bevacizumab, je bil v skupini, ki je prejela kapecitabin in placebo, 62,1 %, v skupini, ki je prejela kapecitabin in bevacizumab, pa 49,9 %.

Preglednica 11: Rezultati učinkovitosti preskušanja AVF3694g: kapecitabin^a in bevacizumab/placebo (kap + bevacizumab/pl)

Preživetje brez napredovanja bolezni ^b				
	Ocena raziskovalca		Ocena odbora za neodvisni pregled	
	kap + pl (n = 206)	kap + bevacizumab (n = 409)	kap + pl (n = 206)	kap + bevacizumab (n = 409)
mediana preživetja brez	5,7	8,6	6,2	9,8

napredovanja bolezni (meseci)		
razmerje ogroženosti glede na skupino, ki je prejela placebo (95-% IZ)	0,69 (0,56; 0,84)	0,68 (0,54; 0,86)
p-vrednost	0,0002	0,0011
Odgovor bolnikov na zdravljenje (pri bolnikih z merljivo boleznijo) ^b		
	kap + pl (n = 161)	kap + bevacizumab (n = 325)
% bolnikov z objektivnim odgovorom	23,6	35,4
p-vrednost	0,0097	
Celokupno preživetje ^b		
razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,88 (0,69; 1,13)	
p-vrednost (eksplorativna)	0,33	

^a 1.000 mg/m² peroralno dvakrat na dan 14 dni, dano vsake 3 tedne

^b Stratificirana analiza je vključevala vse dogodke napredovanja bolezni in smrti, razen tistih, kjer so pred dokumentiranim napredovanjem bolezni začeli z zdravljenjem, ki ni bilo v skladu s protokolom. Podatke teh bolnikov so krnili ob času zadnje ocene tumorja pred začetkom zdravljenja, ki ni bilo v skladu s protokolom.

Izvedli so nestratificirano analizo preživetja brez napredovanja bolezni (po oceni raziskovalca), v kateri niso krnili zdravljenja pred napredovanjem bolezni, ki ni bilo v skladu s protokolom. Rezultati te analize so bili zelo podobni osnovnim rezultatom za preživetje brez napredovanja bolezni.

Nedrobnocelični rak pljuč

Prva linija zdravljenja neskvamoznega nedrobnoceličnega raka pljuč v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine

Varnost in učinkovitost bevacizumaba v prvi liniji zdravljenja bolnikov z neskvamoznim nedrobnoceličnim rakom pljuč so v preskušanjih E4599 in BO17704 proučevali skupaj z dodano kemoterapijo na osnovi platine. Korist v celokupnem preživetju so dokazali v preskušanju E4599 z odmerkom bevacizumaba 15 mg/kg telesne mase, danim enkrat na tri tedne. Preskušanje BO17704 pa je pokazalo, da oba odmerka bevacizumaba, 7,5 mg/kg telesne mase in 15 mg/kg telesne mase, dana enkrat na tri tedne, podaljšata preživetje brez napredovanja bolezni in povečata delež odgovora na zdravljenje.

E4599

E4599 je bilo odprto, randomizirano, aktivno kontrolirano, multicentrično klinično preskušanje, v katerem so proučevali bevacizumab v prvi liniji zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim (stadij IIIB z malignim plevralnim izlivom), metastatskim ali ponavljajočim se neskvamoznim nedrobnoceličnim rakom pljuč.

Randomizirani bolniki so na dan 1 vsakega tritedenskega cikla do skupno 6 ciklov prejeli kemoterapijo na osnovi platine (paklitaksel 200 mg/m²) in karboplatin AUC = 6,0, oboje z i.v. infuzijo, ali kemoterapijo na osnovi platine v kombinaciji z bevacizumabom v odmerku 15 mg/kg v obliki intravenske infuzije na dan 1 vsakega tritedenskega cikla. Po zaključku 6 ciklov kemoterapije s karboplatinom in paklitakselom ali po predčasnem zaključku kemoterapije so bolniki v skupini, ki je prejela bevacizumab s karboplatinom in paklitakselom, do napredovanja bolezni prejeli samo bevacizumab vsake 3 tedne. 878 bolnikov je bilo randomiziranih v dve skupini.

Med preskušanjem je od bolnikov, ki so prejeli zdravilo v preskušanju, 32,2 % bolnikov (136/422) prejelo 7 do 12 odmerkov bevacizumaba, 21,1 % (89/422) bolnikov pa je prejelo 13 ali več odmerkov bevacizumaba.

Primarni opazovani dogodek je bilo trajanje preživetja. Rezultati so predstavljeni v preglednici 12.

Preglednica 12: Rezultati učinkovitosti za preskušanje E4599

	Skupina 1 karboplatin/paklitaksel	Skupina 2 karboplatin/paklitaksel + bevacizumab 15 mg/kg na 3 tedne
Število bolnikov	444	434
Celokupno preživetje		
mediana (mesece)	10,3	12,3
razmerje ogroženosti	0,80 (p = 0,003) 95-% IZ (0,69; 0,93)	
Preživetje brez napredovanja bolezni		
mediana (mesece)	4,8	6,4
razmerje ogroženosti	0,65 (p < 0,0001) 95-% IZ (0,56; 0,76)	
Celokupni odgovor		
delež (odstotki)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

V eksplorativni analizi so ugotovili, da je bila korist bevacizumaba glede celokupnega preživetja manj izražena v podskupini bolnikov, ki ni imela adenokarcinoma.

BO17704

Preskušanje BO17704 je bilo randomizirano, dvojno slepo preskušanje faze III, v katerem so primerjali bevacizumab v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom s placebom, cisplatinom in gemcitabinom pri bolnikih z lokalno napredovalim (stadij IIIB z zasevki v supraklavikularnih bezgavkah ali maligno plevralnim ali perikardialnim izlivom), metastatskim ali ponavljajočem se neskvamoznim nedrobnoceličnim rakom pljuč. Bolniki predhodno niso prejeli kemoterapije. Primarni končni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, sekundarni opazovani dogodki preskušanja so vključevali trajanje celokupnega preživetja.

Randomizirani bolniki so prejeli kemoterapijo na osnovi platine, cisplatin 80 mg/m² v obliki intravenske infuzije na dan 1 in gemcitabin 1250 mg/m² v obliki intravenske infuzije na dneva 1 in 8 vsakega tritedenskega cikla do skupno 6 ciklov ali cisplatin in gemcitabin v kombinaciji z bevacizumabom v odmerku 7,5 ali 15 mg/kg v obliki intravenske infuzije na dan 1 vsakega tritedenskega cikla. V skupinah, ki sta prejemale bevacizumab, so bolniki lahko prejemale bevacizumab samostojno vsake 3 tedne do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti. Rezultati preskušanja kažejo, da je 94 % (277/296) primernih bolnikov s 7. ciklom nadaljevalo s samostojnim zdravljenjem z bevacizumabom. Velik del bolnikov (približno 62 %) je prejemal različna zdravila za zdravljenje novotvorb, ki niso bila določena v protokolu študije, kar je lahko vplivalo na analizo celokupnega preživetja.

Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 13.

Preglednica 13: Rezultati učinkovitosti za preskušanje BO17704

	cisplatin/gemcitabin + placebo	cisplatin/gemcitabin + bevacizumab 7,5 mg/kg na 3 tedne	cisplatin/gemcitabin + bevacizumab 15 mg/kg na 3 tedne
Število bolnikov	347	345	351
Preživetje brez napredovanja bolezni			
mediana (mesece)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
razmerje ogroženosti		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]

Najboljši celokupni odgovor delež ^a	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)
--	--------	------------------------	------------------------

^a bolniki z merljivo boleznijo pred začetkom zdravljenja

Celokupno preživetje			
mediana (mesece)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
razmerje ogroženosti		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Prva linija zdravljenja neskvamoznega nedrobnoceličnega raka pljuč z EGFR-aktivirajočimi mutacijami v kombinaciji z erlotinibom

JO25567

Študija JO25567 je bila randomizirana, odprta, multicentrična študija faze II, izvedena na Japonskem, v kateri so ocenjevali učinkovitost in varnost bevacizumaba, uporabljenega kot dodatek erlotinibu pri bolnikih z neskvamoznim nedrobnoceličnim rakom pljuč z EGFR-aktivirajočimi mutacijami (delecijo eksona 19 ali mutacijo L858R eksona 21), ki niso prejeli predhodnega sistemskega zdravljenja za stadij IIIB/IV ali pri katerih se je bolezen ponovila.

Primarni opazovani dogodek je bil preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ki je temeljilo na oceni neodvisnega pregleda. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali celokupno preživetje, odgovor na zdravljenje, stopnjo nadzora bolezni, trajanje odgovora in varnost.

Pred presejanjem bolnikov je bil za vsakega bolnika določen status mutacij EGFR. 154 bolnikov je bilo randomiziranih v skupino, ki je prejela erlotinib in bevacizumab (erlotinib 150 mg peroralno na dan + bevacizumab [15 mg/kg intravensko vsake 3 tedne]), ali v skupino, ki je prejela samostojno zdravljenje z erlotinibom (150 mg peroralno na dan), do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. V skupini, zdravljeni z erlotinibom in bevacizumabom, v odsotnosti napredovanja bolezni ukinitve enega od zdravil, uporabljenega v študiji, ni vodila do ukinitve drugega zdravila, kar je bilo v skladu s protokolom študije.

Rezultati učinkovitosti študije so predstavljeni v preglednici 14.

Preglednica 14: Rezultati učinkovitosti študije JO25567

	erlotinib N = 77[#]	erlotinib + bevacizumab N = 75[#]
Preživetje brez napredovanja bolezni [^] (mesece)		
mediana	9,7	16,0
razmerje ogroženosti (95- % IZ)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-vrednost	0,0015	
Celokupni odgovor		
delež (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p-vrednost	0,4951	
Celokupno preživetje* (mesece)		
mediana	47,4	47,0
razmerje ogroženosti (95- % IZ)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-vrednost	0,3267	

[#] Skupno je bilo randomiziranih 154 bolnikov (s stanjem zmogljivosti po ECOG 0 ali 1). Dva izmed randomiziranih bolnikov sta bila iz študije izključena, preden sta prejela katero koli zdravljenje, uporabljeno v študiji.

[^] Slepí neodvisni pregled (primarna analiza, določena s protokolom)

* Eksplorativna analiza; končna analiza celokupnega preživetja s kliničnimi podatki, zajetimi do 31. oktobra 2017; približno 59 % bolnikov je umrlo.

Razmerje ogroženosti je iz nestratificirane Coxove regresijske analize.

*Napredovali in/ali metastatski rak ledvičnih celic**Bevacizumab v kombinaciji z interferonom alfa-2-a v prvi liniji zdravljenja napredovalega in/ali metastatskega raka ledvičnih celic (BO17705)*

Učinkovitost in varnost bevacizumaba v kombinaciji z interferonom alfa-2a v primerjavi s samim interferonom alfa-2a v prvi liniji zdravljenja metastatskega raka ledvičnih celic sta bili ovrednoteni v randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju faze III. V klinično preskušanje je bilo randomiziranih 649 bolnikov (641 pa zdravljenih), njihovo stanje zmogljivosti po Karnofskem je bilo $\geq 70\%$, bili so brez zasevkov v osrednjem živčevju, imeli so ustrezno organsko funkcijo. Bolnikom so zaradi primarnega raka ledvičnih celic napravili nefrektomijo. Bevacizumab so prejeli v odmerku 10 mg/kg vsaka dva tedna do napredovanja bolezni. Interferon alfa-2a so prejeli do 52 tednov ali do napredovanja bolezni, priporočeni začetni odmerek je bil 9 mio i.e. trikrat na teden, dovoljeno pa ga je bilo zmanjšati v dveh korakih na 3 mio i.e. trikrat na teden. Bolnike so stratificirali po državah in glede na oceno napovednih dejavnikov po Motzerju; glede slednjih sta bili obe skupini dobro uravnoreženi.

Primarni opazovani dogodek je bilo celokupno preživetje, sekundarni opazovani dogodki preskušanja pa so vključevali tudi preživetje brez napredovanja bolezni. Dodatek bevacizumaba k interferonu alfa-2a je pomembno podaljšal preživetje brez napredovanja bolezni in pomembno povečal objektivni odgovor na zdravljenje. Te rezultate je potrdil neodvisen radiološki pregled. Vendar pa povečanje primarnega opazovanega dogodka – celokupnega preživetja – za 2 meseca ni bilo signifikantno (razmerje ogroženosti = 0,91). Visok delež bolnikov (približno 63 % interferon/placebo; 55 % bevacizumab/interferon) je po zaključku študije prejel različna nespecificirana zdravljenja novotvorb, vključno z antineoplastičnimi zdravili, kar je lahko imelo vpliv na analizo celokupnega preživetja.

Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 15.

Preglednica 15: Rezultati učinkovitosti preskušanja BO17705

	BO17705	
	placebo + interferon ^a	BV ^b + IFN ^a
Število bolnikov	322	327
Preživetje brez napredovanja bolezni		
mediana (mesece)	5,4	10,2
razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,63 0,52; 0,75 (p-vrednost < 0,0001)	
Objektivni odgovor (%) pri bolnikih z merljivo boleznijo		
n	289	306
delež odgovorov	12,8 %	31,4 %
	(p-vrednost < 0,0001)	

^a interferon alfa-2a 9 mio 3x/teden

^b bevacizumab 10 mg/kg vsake 2 tedna

Celokupno preživetje		
mediana (mesece)	21,3	23,3
razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,91 0,76; 1,10 (p-vrednost 0,3360)	

S pomočjo eksplorativnega multivariantnega Coxovega regresijskega modela s selekcijo nazaj so ugotovili, da so naslednji izhodiščni napovedni dejavniki močno povezani s preživetjem, neodvisno od zdravljenja: spol, število belih krvnih celic, trombocitov, izguba telesne mase 6 mesecev pred vstopom v preskušanje, število metastatskih mest, vsota najdaljših premerov tarčnih lezij, rezultat po Motzerju. Po prilagoditvi glede na izhodiščne dejavnike je bilo razmerje ogroženosti 0,78 (95-% IZ [0,63; 0,96], $p = 0,0219$), kar je pomenilo 22 % zmanjšanje tveganja za smrt za bolnike, ki so prejeli bevacizumab in interferon alfa-2a, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli interferon alfa-2a.

Sedemindvetdesetim (97) bolnikom iz skupine, ki je prejela interferon alfa-2a, in 131 bolnikom iz skupine, ki je prejela bevacizumab, so v skladu s protokolom zmanjšali odmerek interferona alfa-2a z 9 mio i.e. na 6 ali 3 mio i.e. trikrat na teden. Zmanjšanje odmerka interferona alfa-2a ni vplivalo na učinkovitost kombinacije bevacizumaba in interferona alfa-2a, kar je z deležem preživetja brez napredovanja bolezni v tem času potrdila analiza podskupine. Pri 131 bolnikih iz skupine, ki je prejela bevacizumab in interferon alfa-2a, pri katerih so zmanjšali in vzdrževali odmerek interferona alfa-2a med preskušanjem na 6 ali 3 mio i.e., so deleži preživetja brez napredovanja bolezni znašali: po 6 mesecih 73 %, po 12 mesecih 52 % in po 18 mesecih 21 %. V celokupni populaciji bolnikov, ki je prejela bevacizumab in interferon alfa-2a, so ti odstotki znašali 61, 43 in 17 %.

AVF2938

To je bilo randomizirano, dvojno slepo klinično preskušanje faze II, ki je pri bolnikih z metastatskim svetloceličnim karcinomom ledvičnih celic proučevalo bevacizumab, dan v odmerku 10 mg/kg v dvotedenski shemi, in enak odmerek bevacizumab v kombinaciji s 150 mg erlotiniba na dan. Skupno so v zdravljenje v tem preskušanju randomizirali 104 bolnike; 53 v skupino, ki je prejela bevacizumab 10 mg/kg vsake 2 tedna in placebo, ter 51 v skupino, ki je prejela bevacizumab 10 mg/kg vsake 2 tedna in 150 mg erlotiniba na dan. Analiza primarnega opazovanega dogodka ni pokazala razlik med skupino z bevacizumabom + placebom in skupino z bevacizumabom + erlotinibom (mediana preživetja brez napredovanja bolezni 8,5 v primerjavi z 9,9 meseca). Sedem bolnikov iz vsake skupine je imelo objektivni odgovor na zdravljenje. Dodatek erlotiniba bevacizumabu ni prispeval k izboljšanju celokupnega preživetja (HR = 1,764; $p = 0,1789$), trajanja objektivnega odgovora na zdravljenje (6,7 v primerjavi z 9,1 meseca) ali časa do napredovanja simptomov (HR = 1,172; $p = 0,5076$).

To je bilo randomizirano preskušanje faze II, v katerem so primerjali učinkovitost in varnost bevacizumaba in placeba. Skupno so 116 bolnikov randomizirali v skupino, ki je prejela 3 mg/kg bevacizumaba na 2 tedna (n = 39), v skupino, ki je prejela 10 mg/kg bevacizumaba na 2 tedna (n = 37), in v skupino, ki je prejela placebo (n = 40). Vmesna analiza je pokazala, da je čas do napredovanja bolezni pomembno podaljšan v skupini, ki je prejela 10 mg/kg, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (razmerje ogroženosti 2,55; $p < 0,001$). Med skupino, ki je prejela 3 mg/kg bevacizumaba, in skupino, ki je prejela placebo, je obstajala majhna, mejna statistično značilna razlika v času do napredovanja bolezni (razmerje ogroženosti 1,26; $p = 0,053$). Štirje bolniki so imeli objektivni (delni) odgovor, vsi so prejeli bevacizumab v odmerku 10 mg/kg. Celokupen odgovor za odmerek 10 mg/kg je znašal 10 %.

Epitelijski rak jajčnikov, karcinom jajcevodov in primarni peritonealni karcinom

Prvo zdravljenje raka jajčnikov

Varnost in učinkovitost bevacizumaba v prvem zdravljenju bolnic z epitelijskim rakom jajčnikov, karcinomom jajcevodov ali primarnim peritonealnim karcinomom so proučevali v dveh preskušanjih faze III (GOG-0218 in BO17707), kjer so ocenjevali vpliv dodajanja bevacizumaba karboplatinu in paklitakselu v primerjavi s kemoterapijo samo.

GOG-0218

Študija GOG-0218 je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom primerjana študija faze III, ki je vključevala tri skupine, kjer so ocenjevali vpliv dodajanja bevacizumaba k odobrenemu režimu kemoterapije (karboplatin in paklitaksel) pri bolnicah z napredovalim (stadiji II B, III C in IV po klasifikaciji FIGO, verzija iz leta 1988) epitelijskim rakom jajčnikov, karcinomom jajcevodov in primarnim peritonealnim karcinomom.

Bolnice, ki so predhodno prejemale zdravljenje z bevacizumabom ali predhodno sistemsko zdravljenje za rak jajčnikov (npr. kemoterapijo, zdravljenje z monoklonskimi protitelesi, zdravljenje z zaviralci tirozin kinaze ali hormonsko zdravljenje) ali predhodno radioterapijo trebuha ali medenice niso bile vključene v študijo.

Skupno je bilo randomiziranih 1873 bolnic v enakem razmerju v naslednje tri skupine:

- Skupina CPP: pet ciklov placeba (z začetkom v ciklu 2) v kombinaciji s karboplatinom (AUC 6) in 6 cikli paklitaksela (175 mg/m²), katerim je sledil samo placebo do skupno 15 mesecev zdravljenja
- Skupina CPB15: pet ciklov bevacizumaba (15 mg/kg telesne mase enkrat na 3 tedne, z začetkom v ciklu 2) v kombinaciji s karboplatinom (AUC 6) in 6 cikli paklitaksela (175 mg/m²), katerim je sledil samo placebo do skupno 15 mesecev zdravljenja.
- Skupina CPB15+: pet ciklov bevacizumaba (15 mg/kg telesne mase enkrat na 3 tedne, z začetkom v ciklu 2) v kombinaciji s karboplatinom (AUC 6) in 6 cikli paklitaksela (175 mg/m²), katerim je sledilo zdravljenje samo z bevacizumabom (15 mg/kg telesne mase enkrat na 3 tedne) do skupno 15 mesecev zdravljenja.

Večina bolnic, vključenih v študijo, je bila belk (87 % v vseh treh skupinah); mediana starosti je bila 60 let v CPP in CPB15 skupini ter 59 let v CPB15+ skupini. 29 % bolnic v CPP ali CPB15 skupini ter 26 % v CPB15+ skupini je bilo starih več kot 65 let. Pred začetkom zdravljenja so skupno približno 50 % bolnic, status zmogljivosti (PS, performance status) po GOG (Gynecologic Oncology Group) ocenili z0; 43 % so ga ocenili z 1, 7 % bolnicam pa z 2. Večina bolnic je imela epitelijski rak jajčnikov (82 % v CPP in CPB15, 85 % v CPB15+ skupini), sledil je primarni peritonealni karcinom (16 % v CPP, 15 % v CPB15, 13 % v CPB15+ skupini) nato pa karcinom jajcevodov (1 % v CPP, 3 % v CPB15 in 2 % v CPB15+ skupini). Večina bolnic je imela serozni histološki tip adenokarcinoma

(85 % v CPP in CPB15, 86 % v CPB15+ skupini). Celokupno je približno 34 % bolnic imelo po FIGO klasifikaciji bolezen stadija III, z opravljeno optimalno citoredukcijo, s preostankom bolezni; 40 % jih je imelo bolezen stadija III, z opravljeno suboptimalno citoredukcijo in 26 % je imelo bolezen stadija IV.

Primarni opazovani dogodek je bil preživetje brez napredovanja bolezni, ki temelji na oceni raziskovalca o napredovanju bolezni glede na radiološki posnetek ali določitvi vrednosti CA 125 oziroma na simptomatsko poslabšanje glede na protokol. Poleg tega je bila opravljena vnaprej določena analiza v kateri niso uporabili podatkov za dogodke napredovanja bolezni glede na CA 125. Opravljen je bil tudi neodvisni pregled preživetja brez napredovanja bolezni, ki je bilo določeno z radiološkimi posnetki.

Preskušanje je doseglo primarni opazovani dogodek: podaljšanje preživetja brez napredovanja bolezni. V primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljene samo s kemoterapijo (karboplatin in paklitaksel) v prvem zdravljenju, so imele bolnice, ki so prejele bevacizumab v odmerku 15 mg/kg telesne mase enkrat na 3 tedne v kombinaciji s kemoterapijo in so nadaljevale samo z bevacizumabom (CPB15+), klinično pomembno in statistično signifikantno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni.

Pri bolnicah, ki so prejele bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo in niso nadaljevale s prejemanjem samega bevacizumaba (CPB15), niso opazili klinično pomembne koristi v preživetju brez napredovanja bolezni.

Rezultati te študije so povzeti v preglednici 16.

Preglednica 16: Rezultati učinkovitosti iz študije GOG-0218

Preživetje brez napredovanja bolezni ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (mesece)	10,6	11,6	14,7
razmerje ogroženosti [95-% IZ] ²		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-vrednost ^{3, 4}		0,0437	< 0,0001
Objektivni odgovor ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% bolnic z objektivnim odgovorom delež odgovorov	63,4	66,2	66,0
p-vrednost		0,2341	0,2041
Celokupno preživetje ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
mediana celokupnega preživetja (mesece)	40,6	38,8	43,8
razmerje ogroženosti [95-% IZ] ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p-vrednost ³		0,2197	0,0641

¹ Analiza podatkov preživetja brez napredovanja bolezni, ocenjenih s strani raziskovalca, v skladu s protokolom GOG (brez kmitve podatkov za napredovanje bolezni glede na CA 125 in zdravljenja pred napredovanjem bolezni, ki ni bilo v skladu s protokolom) zbranih do 25. februarja 2010.

² Glede na kontrolno skupino; stratificirano razmerje ogroženosti.

³ p-vrednost za enostranski log rank test.

⁴ Odvisna od meje p-vrednosti, ki je 0,0116.

⁵ Bolnice z merljivo boleznijo na začetku zdravljenja.

⁶ Končna analiza celokupnega preživetja je bila narejena, ko je približno 46,9 % bolnic umrlo.

Narejene so bile vnaprej določene analize preživetja brez napredovanja bolezni, vse s podatki zbranimi do 29. septembra 2009. Rezultati teh vnaprej določenih analiz so naslednji:

- S protokolom opredeljena analiza preživetja brez napredovanja bolezni, ocenjena s strani raziskovalca (brez krnjenih podatkov za napredovanje bolezni glede na CA 125 ali zdravljenja, ki ni bilo v skladu s protokolom) kaže stratificirano razmerje ogroženosti 0,71 (95-% IZ: 0,61–0,83; p-vrednost za enostranski log rank test < 0,0001) ko primerjamo CPB15+ s CPP, z mediano preživetja brez napredovanja bolezni 10,4 meseca v CPP skupini in 14,1 meseca v CPB15+ skupini.
- Primarna analiza preživetja brez napredovanja bolezni, ocenjena s strani raziskovalca (s krnjenimi podatki za napredovanje bolezni glede na CA 125 in zdravljenja, ki ni bilo v skladu s protokolom) kaže stratificirano razmerje ogroženosti 0,62 (95-% IZ: 0,52–0,75; p-vrednost za enostranski log rank test < 0,0001) ko primerjamo CPB15+ s CPP, z mediano preživetja brez napredovanja bolezni 12,0 mesecev v CPP skupini in 18,2 meseca v CPB15+ skupini.
- Analiza preživetja brez napredovanja bolezni, kot jo je določil odbor za neodvisni pregled (s krnjenimi podatki za zdravljenje, ki ni bilo v skladu s protokolom) kaže stratificirano razmerje ogroženosti 0,62 (95-% IZ: 0,50–0,77; p-vrednost za enostranski log rank test < 0,0001) ko primerjamo CPB15+ s CPP, z mediano preživetja brez napredovanja bolezni 13,1 v CPP skupini in 19,1 meseca v CPB15+ skupini.

Analize podskupin preživetja brez napredovanja bolezni, glede na stadij bolezni in stopnjo kirurškega zmanjšanja bolezni, so povzete v preglednici 17. Ti rezultati prikazujejo robustnost analize preživetja brez napredovanja bolezni, ki je prikazana v preglednici 16.

Preglednica 17: Rezultati preživetja brez napredovanja bolezni¹, glede na stadij bolezni in stopnjo citoredukcije iz študije GOG-0218

Randomizirane bolnice z optimalno citoredukcijo, stadija III ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (mesece)	12,4	14,3	17,5
razmerje ogroženosti (95-% IZ) ⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Randomizirane bolnice s suboptimalno citoredukcijo, stadija III ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (mesece)	10,1	10,9	13,9
razmerje ogroženosti (95-% IZ) ⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Randomizirane bolnice z boleznijo stadija IV			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (mesece)	9,5	10,4	12,8
razmerje ogroženosti (95-% IZ) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

¹ Analiza podatkov preživetja brez napredovanja bolezni, ocenjenih s strani raziskovalca, v skladu s protokolom GOG (brez krnitve podatkov za napredovanje bolezni glede na CA 125 in zdravljenja pred napredovanjem bolezni, ki ni bilo v skladu s protokolom) zbranih do 25. februarja 2010.

² S preostankom bolezni.

- ³ 3,7 % celotne populacije randomiziranih bolnic je imelo bolezen stadija IIIB.
⁴ Glede na kontrolno skupino.

BO17707 (ICON7)

BO17707 je bila multicentrična, randomizirana, kontrolirana, odprta študija faze III, ki je vključevala dve skupini, kjer so primerjali učinek dodajanja bevacizumaba h karboplatinu in paklitakselu po operaciji, pri bolnicah z epiteljskim rakom jajčnikov, primarnim peritonealnim karcinomom ali karcinomom jajcevodov stadija I ali IIA po klasifikaciji FIGO (stopnje 3 ali s samo čisto celično histologijo; n = 142) ali stadija IIB – IV po klasifikaciji FIGO (vse stopnje in vsi histološki tipi, n = 1386) (NCI-CTCAE v.3). V tem preskušanju so uporabili klasifikacijo FIGO, verzija iz leta 1988.

Bolnice, ki so predhodno prejemale zdravljenje z bevacizumabom ali predhodno sistemsko zdravljenje za rak jajčnikov (npr. kemoterapijo, zdravljenje z monoklonskimi protitelesi, zdravljenje z zaviralci tirozin kinaze ali hormonsko zdravljenje) ali predhodno radioterapijo trebuha ali medenice niso bile vključene v študijo.

Skupno je bilo randomiziranih 1528 bolnic v enakih razmerjih v naslednji dve skupini:

- Skupina CP: 6 tritedenskih ciklov karboplatina (AUC 6) in paklitaksela (175 mg/m²)
- Skupina CPB7.5+: 6 tritedenskih ciklov karboplatina (AUC 6) in paklitaksela (175 mg/m²) ter bevacizumaba (7,5 mg/kg telesne mase enkrat na 3 tedne) do 12 mesecev (zdravljenje z bevacizumabom se je začelo pri drugem ciklu kemoterapije, če se je s terapijo začelo v prvih 4 tednih po operaciji, ali pri prvem ciklu, če se je s terapijo začelo več kot 4 tedne po operaciji).

Večina bolnic, vključenih v študijo, je bila belk (96 %), mediana starosti je v obeh skupinah bila 57 let. 25 % bolnic v vsaki skupini je bilo starih 65 let ali več in približno 50 % bolnic je imelo oceno stanja zmogljivosti (PS, performance status) po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1; 7 % bolnic v vsaki skupini pa 2. Večina bolnic je imela epiteljski rak jajčnikov (87,7 %), sledil je primarni peritonealni karcinom (6,9 %), nato karcinom jajcevodov (3,7 %) ali kombinacijo vseh treh (1,7 %). Večina bolnic je imela po FIGO klasifikaciji bolezen stadija III (v obeh skupinah 68 %), sledile so bolnice s stadijem IV po FIGO klasifikaciji (13 % in 14 %), stadijem II po FIGO klasifikaciji (10 % in 11 %) in stadijem I po FIGO klasifikaciji (9 % in 7 %). Večina bolnic v vsaki skupini (74 % in 71 %) je imela pred začetkom zdravljenja slabo diferenciran (stopnje 3) primarni tumor. Incidenca vseh histoloških podtipov epiteljskega raka jajčnikov je bila podobna v obeh skupinah; 69 % bolnic v vsaki skupini je imelo serozni histološki tip adenokarcinoma.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezn, ocenjeno s strani raziskovalca z uporabo kriterija RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Preskušanje je doseglo primarni opazovani dogodek: podaljšanje preživetja brez napredovanja bolezn. V primerjavi z bolnicami, ki so kot prvo zdravljenje prejele samo kemoterapijo (karboplatin in paklitaksel), so bolnice, ki so prejele bevacizumab v odmerku 7,5 mg/kg telesne mase enkrat na 3 tedne v kombinaciji s kemoterapijo in nadaljevale z do 18 cikli bevacizumaba, imele statistično signifikantno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezn.

Rezultati te študije so povzeti v preglednici 18.

Preglednica 18: Rezultati učinkovitosti iz študije BO17707 (ICON7)

Preživetje brez napredovanja bolezni		
	karboplatin + paklitaksel (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (meseči) ²	16,9	19,3
razmerje ogroženosti [95-% IZ] ²	0,86 [0,75; 0,98] (p-vrednost = 0,0185)	
Objektivni odgovor ¹		
	karboplatin + paklitaksel (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
delež odgovorov	54,9 %	64,7 %
	(p-vrednost = 0,0188)	
Celokupno preživetje ³		
	karboplatin + paklitaksel (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
mediana (meseči)	58,0	57,4
razmerje ogroženosti [95-% IZ]	0,99 [0,85; 1,15] (p-vrednost = 0,8910)	

¹ Pri bolnicah z merljivo boleznijo pred začetkom zdravljenja.

² Analiza podatkov preživetja brez napredovanja bolezni, ocenjenih s strani raziskovalca, zbranih do 30. novembra 2010.

³ Končno celokupno analizo so opravili, ko je 46,7 % bolnic umrlo (s podatki zbranimi do 31. marca 2013).

Primarna analiza podatkov preživetja brez napredovanja bolezni, ocenjenih s strani raziskovalca, zbranih do 28. februarja 2010 je pokazala nestratificirano razmerje ogroženosti 0,79 (95-% IZ: 0,68–0,91; p-vrednost za dvostranski log rank test = 0,0010) z mediano preživetja brez napredovanja bolezni 16 mesecev v CP skupini in 18,3 meseca v CPB7,5+ skupini.

Analize podskupin preživetja brez napredovanja bolezni, glede na stadij bolezni in stopnjo kirurškega zmanjšanja bolezni so povzete v preglednici 19. Ti rezultati prikazujejo robustnost analize preživetja brez napredovanja bolezni, ki je prikazana v preglednici 18.

Preglednica 19: Rezultati preživetja brez napredovanja bolezn¹, glede na stadij bolezn² in stopnjo citoredukcije iz študije BO17707 (ICON7)

Randomizirane bolnice z optimalno citoredukcijo, stadija III ^{2, 3}		
	karboplatin + paklitaksel n = 368	CPB7,5+ (n = 383)
mediana preživetja brez napredovanja bolezn ² (mesece)	17,7	19,3
razmerje ogroženosti (95-% IZ) ⁴		0,89 (0,74; 1,07)
Randomizirane bolnice s suboptimalno citoredukcijo, stadija III ³		
	karboplatin + paklitaksel (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
mediana preživetja brez napredovanja bolezn ² (mesece)	10,1	16,9
razmerje ogroženosti (95-% IZ) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
Randomizirane bolnice z boleznijo stadija IV		
	karboplatin + paklitaksel (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
mediana preživetja brez napredovanja bolezn ² (mesece)	10,1	13,5
razmerje ogroženosti (95-% IZ) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

¹ Analiza podatkov preživetja brez napredovanja bolezn², ocenjenih s strani raziskovalca, zbranih do 30. novembra 2010.

² Z ali brez preostanka bolezn².

³ 5,8 % celotne populacije randomiziranih bolnic je imelo bolezen stadija III B.

⁴ Glede na kontrolno skupino.

Ponovitev raka jajčnikov

Varnost in učinkovitost bevacizumaba pri zdravljenju ponovitve epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevoda ali primarnega peritonealnega karcinoma so proučevali v treh preskušanih faze III (AVF4095g, MO22224 in GOG-0213) pri različni populaciji bolnic in shemah kemoterapije.

- Preskušanje AVF4095g je ocenjevalo učinkovitost in varnost bevacizumaba v kombinaciji s karboplatinom in gemcitabinom, ki jim je sledil bevacizumab samostojno, pri bolnicah s ponovitvijo epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevoda ali primarnega peritonealnega karcinoma, občutljivega na platino.
- Preskušanje GOG-0213 je ocenjevalo učinkovitost in varnost bevacizumaba v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom, ki jim je sledil bevacizumab samostojno, pri bolnicah s ponovitvijo epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevoda ali primarnega peritonealnega karcinoma, občutljivega na platino.
- Preskušanje MO22224 je ocenjevalo učinkovitost in varnost bevacizumaba v kombinaciji s paklitakselom, topotekanom ali pegiliranim liposomalnim doksorubicinom pri bolnicah s ponovitvijo epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevoda ali primarnega peritonealnega karcinoma, rezistentnega na platino.

V randomiziranem, dvojno slepem, s placebom primerjanem preskušanju faze III (AVF4095g) so proučevali varnost in učinkovitost bevacizumaba pri zdravljenju bolnic s ponovitvijo raka jajčnikov, karcinoma jajcevodov ali primarnega peritonealnega karcinoma, občutljivih na platino, ki pri ponovnem pojavu bolezni še niso prejele kemoterapije in se še niso zdravile z bevacizumabom. Študija je primerjala učinek dodajanja bevacizumaba h kemoterapiji, ki je vsebovala karboplatin in gemcitabin, ter se je nadaljevala s samim bevacizumabom do napredovanja bolezni, z dajanjem samo karboplatina in gemcitabina.

V študijo so bile vključene le bolnice s histološko potrjenim karcinomom jajčnikov, primarnim peritonealnim karcinomom ali karcinomom jajcevodov, ki se je pojavil > 6 mesecev po kemoterapiji na osnovi platine, in bolnice, ki niso prejele kemoterapije pri ponovnem zdravljenju ter niso prejele predhodne terapije z bevacizumabom ali drugimi zaviralci VEGF ali zdravili, usmerjenimi proti VEGF receptorju.

V dve skupini v razmerju 1 : 1 so randomizirali skupno 484 bolnic z merljivo boleznijo:

- karboplatin (AUC 4, dan 1) in gemcitabin (1.000 mg/m² na dan 1 in 8) ter sočasno placebo vsake 3 tedne, od 6 do največ 10 ciklov, nato je sledil samo placebo vsake tri tedne do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti;
- karboplatin (AUC 4, dan 1) in gemcitabin (1.000 mg/m² na dan 1 in 8) ter sočasni bevacizumab (15 mg/kg, dan 1) vsake 3 tedne, od 6 do največ 10 ciklov, nato je sledil samo bevacizumab (15 mg/kg vsake 3 tedne) do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, glede na oceno raziskovalca, z uporabo kriterija RECIST 1.0. Ostali opazovani dogodki so vključevali objektivni odgovor, trajanje odgovora, celokupno preživetje in varnost. Opravljen je bil tudi neodvisen pregled primarnega opazovanega dogodka.

Rezultati te študije so povzeti v preglednici 20.

Preglednica 20: Rezultati učinkovitosti iz študije AVF4095g

Preživetje brez napredovanja bolezni				
	Ocena raziskovalca		Ocena odbora za neodvisni pregled	
	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)
<i>Brez krnitve podatkov glede zdravljenja, ki ni bilo opredeljeno v protokolu</i>				
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (mesece)	8,4	12,4	8,6	12,3
razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p-vrednost	< 0,0001		< 0,0001	
<i>S krnitvijo podatkov glede zdravljenja, ki ni bilo opredeljeno v protokolu</i>				
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (mesece)	8,4	12,4	8,6	12,3
razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p-vrednost	< 0,0001		< 0,0001	
Delež objektivnih odgovorov				
	Ocena raziskovalca		Ocena odbora za neodvisni pregled	
	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)
% bolnikov z objektivnim odgovorom	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
p-vrednost	< 0,0001		< 0,0001	
Celokupno preživetje				
	placebo + C/G (n = 242)		bevacizumab + C/G (n = 242)	
mediana celokupnega preživetja (mesece)	32,9		33,6	
razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,952 [0,771; 1,176]			
p-vrednost	0,6479			

Analize preživetja brez napredovanja bolezni v podskupinah, glede na ponovitev bolezni od zadnjega zdravljenja, ki je vsebovalo platino, so povzete v preglednici 21.

Preglednica 21: Preživetje brez napredovanja bolezni prikazano glede na čas od zadnjega zdravljenja, ki je vsebovalo platino, do ponovitve bolezni

Čas od zadnjega zdravljenja, ki je vsebovalo platino, do ponovitve bolezni	Ocena raziskovalca	
	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)
6–12 mesecev (n = 202)		
mediana	8,0	11,9
razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,41 (0,29–0,58)	
> 12 mesecev (n = 282)		
mediana	9,7	12,4
razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,55 (0,41–0,73)	

GOG-0213

Randomizirano, kontrolirano, odprto preskušanje faze III GOG-0213 je proučevalo varnost in učinkovitost bevacizumaba pri zdravljenju bolnic s ponovitvijo epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevodov ali primarnega peritonealnega karcinoma, občutljivega na platino, ki pri ponovnem pojavu bolezni še niso prejele kemoterapije. Predhodna antiangiogena terapija ni bila izključitveni kriterij. Študija je ocenjevala učinek dodajanja bevacizumaba h kombinaciji karboplatina in paklitaksela ter nadaljevanja zdravljenja s samim bevacizumabom do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti v primerjavi z dajanjem samo karboplatina in paklitaksela.

Skupaj so randomizirali 673 bolnic v enakih deležih v naslednji dve skupini:

- skupina CP: karboplatin (AUC 5) in paklitaksel (175 mg/m² intravensko) vsake 3 tedne, od 6 do največ 8 ciklov.
- skupina CPB: karboplatin (AUC 5) in paklitaksel (175 mg/m² intravensko) ter sočasni bevacizumab (15 mg/kg) vsake 3 tedne, od 6 do največ 8 ciklov, ki jim je sledil sam bevacizumab (15 mg/kg vsake 3 tedne) do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Večina bolnic tako v skupini CP (80,4 %) kot v skupini CPB (78,9 %) je bila belk. Mediana starost je bila 60,0 let v skupini CP in 59,0 let v skupini CPB. Večina bolnic (CP: 64,6 %; CPB: 68,8 %) je bila iz starostne skupine < 65 let. Izhodiščno je imela večina bolnic v obeh zdravljenih skupinah stanje zmogljivosti po GOG (Gynecologic Oncology Group) 0 (CP: 82,4 %; CPB: 80,7 %) ali 1 (CP: 16,7 %, CPB: 18,1 %). O izhodiščnem stanju zmogljivosti po GOG 2 so poročali pri 0,9 % bolnic v skupini CP in pri 1,2 % bolnic v skupini CPB.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil celokupno preživetje (OS, overall survival). Glavni sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil preživetje brez napredovanja bolezni (PFS). Rezultati so prikazani v preglednici 22.

Preglednica 22: Rezultati učinkovitosti^{1,2} iz študije GOG-0213

Primarni opazovani dogodek		
Celokupno preživetje (OS)	karboplatin + paklitaksel (n = 336)	karboplatin + paklitaksel + bevacizumab (n = 337)
mediana celokupnega preživetja (meseči)	37,3	42,6
razmerje ogroženosti (95-% IZ) (eCRF) ^a	0,823 [IZ: 0,680; 0,996]	
p-vrednost	0,0447	
razmerje ogroženosti (95-% IZ) (registracijski obrazec) ^b	0,838 [IZ: 0,693; 1,014]	
p-vrednost	0,0683	
Sekundarni opazovani dogodek		
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	karboplatin + paklitaksel (n = 336)	karboplatin + paklitaksel + bevacizumab (n = 337)
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (meseči)	10,2	13,8
razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,613 [IZ: 0,521; 0,721]	
p-vrednost	< 0,0001	

¹ Končna analiza

² Ocene tumorjev in vrednotenje odzivov so določili raziskovalci z uporabo kriterijev GOG RECIST (revidiranih smernic RECIST (verzija 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

^a Razmerje ogroženosti so ocenili iz Coxovih modelov sorazmernih ogroženosti, stratificiranih s trajanjem intervala brez platine pred vključitvijo v to študijo glede na elektronski obrazec za poročanje o primerih (eCRF, electronic case report form) in sekundarno s statusom kirurške odstranitve Da/Ne (Da = randomizirane, da bodo imele citoredukcijo ali randomizirane, da citoredukcije ne bodo imele; Ne = ni bila kandidatka za citoredukcijo ali z njo ni soglašala).

^b stratificirane s trajanjem intervala brez zdravljenja pred vključitvijo v to študijo glede na registracijski obrazec in sekundarno s statusom kirurške odstranitve Da/Ne.

Preskušanje je doseglo primarni opazovani dogodek: podaljšanje celokupnega preživetja. Izsledki (po zbranih podatkih iz eCRF) so pokazali klinično pomembno in statistično značilno podaljšanje celokupnega preživetja pri skupini, ki je prejela bevacizumab v odmerku 15 mg/kg vsake 3 tedne v kombinaciji s kemoterapijo (karboplatinom in paklitakselom) od 6 do največ 8 ciklov, ki mu je sledilo zdravljenje z bevacizumabom do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti, v primerjavi z dajanjem samo karboplatina in paklitaksela.

MO22224

Študija MO22224 je ocenjevala učinkovitost in varnost bevacizumaba v kombinaciji s kemoterapijo pri bolnicah s ponovitvijo epitelijskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevodov ali primarnega peritonealnega karcinoma, rezistentnega na platino. Študija je bila zasnovana kot odprto, randomizirano preskušanje faze III z dvema skupinama, v katerem so ocenjevali zdravljenje z bevacizumabom in kemoterapijo (CT + BV) v primerjavi s samo kemoterapijo (CT).

Vanjo so skupaj vključili 361 bolnic, ki so prejele samo kemoterapijo (paklitaksel, topotekan ali pegilirani liposomalni doksorubicin (PLD)) ali kemoterapijo v kombinaciji z bevacizumabom:

skupina s samo kemoterapijo:

- paklitaksel 80 mg/m² z 1-urno intravensko infuzijo 1., 8., 15. in 22. dan vsake 4 tedne;
- topotekan 4 mg/m² s 30-minutno intravensko infuzijo 1., 8. in 15. dan vsake 4 tedne; lahko se daje tudi v odmerku 1,25 mg/m² v 30 minutah od 1. do 5. dne vsake 3 tedne;
- PLD 40 mg/m² kot intravenska infuzija s hitrostjo 1 mg/min samo 1. dan vsake 4 tedne. Po prvem ciklusu se lahko zdravilo daje kot 1-urna infuzija.

skupina s kemoterapijo in bevacizumabom:

- izbrano kemoterapijo so kombinirali z bevacizumabom, danim intravensko, v odmerku

10 mg/kg vsake 2 tedna (ali bevacizumabom v odmerku 15 mg/kg vsake 3 tedne, če so ga uporabljali skupaj s topotekanom v odmerku 1,25 mg/m² od 1. do 5. dne vsake 3 tedne).

Za vključitev v študijo so bile primerne bolnice, ki so imele epitelijski rak jajčnikov, karcinom jajcevodov ali primarni peritonealni karcinom, ki je napredoval v manj kot 6 mesecih od prejšnjega zdravljenja s platino, ki je vključevalo najmanj 4 cikle zdravljenja z njo. Bolnice so morale imeti pričakovano preživetje ≥ 12 tednov in v preteklosti niso smele prejeti radioterapije medenice ali trebuha. Večina bolnic je imela stadij IIIC ali IV po klasifikaciji FIGO. Večina bolnic v obeh skupinah je imela stanje zmogljivosti po ECOG 0 (kemoterapija: 56,4 % v primerjavi s kemoterapijo in bevacizumabom: 61,2 %). V skupini s kemoterapijo je imelo 38,7 % bolnic stanje zmogljivosti po ECOG 1, 5,0 % bolnic pa stanje zmogljivosti po ECOG ≥ 2 . V skupini s kemoterapijo in bevacizumabom je imelo 29,8 % bolnic stanje zmogljivosti po ECOG 1, 9,0 % bolnic pa stanje zmogljivosti po ECOG ≥ 2 . Podatek o rasi obstaja za 29,3 % bolnic in skoraj vse bolnice so bile belke. Mediana starosti bolnic je bila 61,0 let (razpon: 25 do 84 let). Skupaj je bilo 16 bolnic (4,4 %) starejših od 75 let. Skupni delež prekinitvev zaradi neželenih učinkov je bil 8,8 % v skupini s kemoterapijo in 43,6 % v skupini s kemoterapijo in bevacizumabom (večinoma zaradi neželenih učinkov stopnje 2 do 3), mediani čas do prekinitve je bil v skupini s kemoterapijo in bevacizumabom 5,2 meseca v primerjavi z 2,4 meseca v skupini s kemoterapijo. Delež prekinitvev zaradi neželenih učinkov je bil v podskupini bolnic, starejših od 65 let, pri tistih, ki so prejemale samo kemoterapijo, 8,8 %, in tistih, ki so prejemale kemoterapijo in bevacizumab, 50,0 %. Razmerje ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 0,47 (95-% IZ: 0,35; 0,62) za mlajše od 65 let in 0,45 (95-% IZ: 0,31; 0,67) za bolnice, stare 65 let ali več.

Primarni opazovani dogodek je bil preživetje brez napredovanja bolezni, sekundarni opazovani dogodki pa so vključevali objektivni odgovor in celokupno preživetje. Rezultati so prikazani v preglednici 23.

Preglednica 23: Rezultati učinkovitosti iz študije MO22224

Primarni opazovani dogodek		
Preživetje brez napredovanja bolezni*		
	kemoterapija (n = 182)	kemoterapija + bevacizumab (n = 179)
mediana (meseci)	3,4	6,7
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,379 [0,296; 0,485]	
p-vrednost	< 0,0001	
Sekundarni opazovani dogodki		
Objektivni odgovor**		
	kemoterapija (n = 144)	kemoterapija + bevacizumab (n = 142)
% bolnic z objektivnim odgovorom	18 (12,5 %)	40 (28,2 %)
p-vrednost	0,0007	
Celokupno preživetje (končna analiza)***		
	kemoterapija (n = 182)	kemoterapija + bevacizumab (n = 179)
Mediana celokupnega preživetja (meseci)	13,3	16,6
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,870 [0,678; 1,116]	
p-vrednost	0,2711	

Vse analize v tej preglednici so stratificirane.

* Primarna analiza je bila pripravljena s podatki, zajetimi do 14. novembra 2011.

** Randomizirane bolnice, ki so izhodiščno imele merljivo bolezen.

*** Končna analiza celokupnega preživetja je bila opravljena, ko je nastopilo 266 smrti, kar je predstavljalo 73,7 % vključenih bolnic.

Preskušanje je doseglo primarni opazovani dogodek: podaljšanje preživetja brez napredovanja bolezni. V primerjavi z bolnicami, zdravljenimi samo s kemoterapijo (paklitakselom, topotekanom ali PLD), pri ponovitvi bolezni, rezistentni na platino, so imele bolnice, ki so prejemale bevacizumab v odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna (ali 15 mg/kg vsake 3 tedne, če so ga uporabljali v kombinaciji z 1,25 mg/m² topotekana od 1. do 5. dne vsake 3 tedne) v kombinaciji s kemoterapijo in nadaljevale z njegovim jemanjem do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti, statistično pomembno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni. Eksplorativne analize preživetja brez napredovanja bolezni in celokupnega preživetja glede na uporabljeno kemoterapijo (paklitaksel, topotekan ali PLD) so povzete v preglednici 24.

Preglednica 24: Eksplorativne analize preživetja brez napredovanja bolezni in celokupnega preživetja glede na uporabljeno kemoterapijo

	kemoterapija	kemoterapija + bevacizumab
paklitaksel	n = 115	
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (meseči)	3,9	9,2
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,47 [0,31; 0,72]	
Mediana celokupnega preživetja (meseči)	13,2	22,4
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,64 [0,41; 0,99]	
topotekan	n = 120	
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (meseči)	2,1	6,2
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,28 [0,18; 0,44]	
Mediana celokupnega preživetja (meseči)	13,3	13,8
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	1,07 [0,70; 1,63]	
PLD	n = 126	
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (meseči)	3,5	5,1
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,53 [0,36; 0,77]	
Mediana celokupnega preživetja (meseči)	14,1	13,7
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,91 [0,61; 1,35]	

Rak materničnega vratu

GOG-0240

Učinkovitost in varnost bevacizumaba v kombinaciji s kemoterapijo (paklitaksel in cisplatin ali paklitaksel in topotekan) za zdravljenje bolnic z rakom materničnega vratu, pri katerih je bila bolezen prisotna tudi po zaključenem primarnem zdravljenju, se je ponovila ali je bila metastatska, so ugotavljali v študiji GOG-0240, randomiziranem, odprtem, multicentričnem preskušanju faze III s štirimi skupinami bolnic.

Skupno 452 bolnic so randomizirali na prejemanje ene od naslednjih shem:

- paklitaksel 135 mg/m² intravensko v 24-urni infuziji 1. dan in cisplatin 50 mg/m² intravensko 2. dan na 3 tedne, ali
paklitaksel 175 mg/m² intravensko v 3-urni infuziji 1. dan in cisplatin 50 mg/m² intravensko 2. dan (na 3 tedne), ali
paklitaksel 175 mg/m² intravensko v 3-urni infuziji 1. dan in cisplatin 50 mg/m² intravensko 1. dan (na 3 tedne);
- paklitaksel 135 mg/m² intravensko v 24-urni infuziji 1. dan in cisplatin 50 mg/m² intravensko 1. dan ter bevacizumab 15 mg/kg intravensko 2. dan (na 3 tedne), ali
paklitaksel 175 mg/m² intravensko v 3-urni infuziji 1. dan in cisplatin 50 mg/m² intravensko

2. dan ter bevacizumab 15 mg/kg intravensko 2. dan (na 3 tedne), ali paklitaksel 175 mg/m² intravensko v 3-urni infuziji 1. dan in cisplatin 50 mg/m² intravensko 1. dan ter bevacizumab 15 mg/kg intravensko 1. dan (na 3 tedne);

- paklitaksel 175 mg/m² intravensko v 3-urni infuziji 1. dan in topotekan 0,75 mg/m² intravensko v 30 minutah od 1. do 3. dne (na 3 tedne);
- paklitaksel 175 mg/m² intravensko v 3-urni infuziji 1. dan in topotekan 0,75 mg/m² intravensko v 30 minutah od 1. do 3. dne (na 3 tedne) ter bevacizumab 15 mg/kg intravensko 1. dan (na 3 tedne).

Primerne bolnice so imele histološko skvamozni karcinom, adenoskvamozni karcinom ali adenokarcinom materničnega vratu, pri katerem ni bila možna ozdravitev z operacijo in/ali obsevanjem, ponovitev bolezni ali metastatsko bolezen ter predhodno še niso bile zdravljene z bevacizumabom ali drugimi zaviralci VEGF ali tarčnimi učinkovinami za receptor VEGF.

Mediana starost bolnic je bila v skupini s samo kemoterapijo 46,0 let (razpon: od 20 do 83), v skupini s kemoterapijo in bevacizumabom pa 48,0 let (razpon: od 22 do 85); v skupini s samo kemoterapijo je bilo starejših od 65 let 9,3 % bolnic, v skupini s kemoterapijo in bevacizumabom pa 7,5 % bolnic.

Od 452 izhodiščno randomiziranih bolnic je bila večina belk (80,0 % v skupini s samo kemoterapijo in 75,3 % v skupini s kemoterapijo in bevacizumabom), večina je imela skvamozni karcinom (67,1 % v skupini s samo kemoterapijo in 69,6 % v skupini s kemoterapijo in bevacizumabom), večina je imela prisotno bolezen tudi po zaključenem primarnem zdravljenju/ponovitev bolezni (83,6 % v skupini s samo kemoterapijo in 82,8 % v skupini s kemoterapijo in bevacizumabom), večina je imela metastaze na 1 do 2 mestih (72,0 % v skupini s samo kemoterapijo in 76,2 % v skupini s kemoterapijo in bevacizumabom), večina je imela prizadete bezgavke (50,2 % v skupini s samo kemoterapijo in 56,4 % v skupini s kemoterapijo in bevacizumabom) in večina je imela \geq 6-mesečni interval brez platine (72,5 % v skupini s samo kemoterapijo in 64,4 % v skupini s kemoterapijo in bevacizumabom).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil celokupno preživetje. Med sekundarnimi opazovanimi dogodki sta bila preživetje brez napredovanja bolezni in objektivni delež odgovora. Rezultati primarne analize in analize po spremljanju so predstavljeni glede na zdravljenje z bevacizumabom (preglednica 25) in glede na preizkušano zdravljenje (preglednica 26).

Preglednica 25: Rezultati učinkovitosti v študiji GOG-0240 glede na zdravljenje z bevacizumabom

	kemoterapija (n = 225)	kemoterapija + bevacizumab (n = 227)
Primarni opazovani dogodek		
Celokupno preživetje – primarna analiza⁶		
mediana (meseči) ¹	12,9	16,8
Razmerje ogroženosti [95-% IZ]	0,74 [0,58; 0,94] (p-vrednost ⁵ = 0,0132)	
Celokupno preživetje – analiza po spremljanju⁷		
mediana (meseči) ¹	13,3	16,8
Razmerje ogroženosti [95-% IZ]	0,76 [0,62; 0,94] (p-vrednost ^{5,8} = 0,0126)	
Sekundarni opazovani dogodki		
Preživetje brez napredovanja bolezni – primarna analiza⁶		
mediana preživetja brez napredovanja (meseči) ¹	6,0	8,3
Razmerje ogroženosti [95-% IZ]	0,66 [0,54; 0,81] (p-vrednost ⁵ < 0,0001)	
Najboljši celokupni odgovor na zdravljenje – primarna analiza⁶		
Bolnice z odgovorom na zdravljenje (delež) ²	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95-% IZ za odgovor na zdravljenje ³	[27,6 %, 40,4 %]	[38,8 %, 52,1 %]
Razlika v deležih odgovora na zdravljenje	11,60 %	
95-% IZ za razliko v deležih odgovora na zdravljenje ⁴	[2,4 %, 20,8 %]	
Vrednost p (test hi-kvadrat)	0,0117	

¹ Ocena po metodi Kaplan-Meier

² Bolnice in odstotek bolnic z najboljšim celokupnim odgovorom, ocenjenim kot popolni odgovor ali delni odgovor, odstotek izračunan pri bolnicah z merljivo boleznijo ob izhodišču.

³ 95-% IZ za binomski test enega vzorca z uporabo Pearson-Clopperjeve metode.

⁴ Približni 95-% IZ za razliko dveh deležev z uporabo Hauck-Andersonove metode.

⁵ Test log-rang (stratificirani)

⁶ Primarno analizo so opravili s podatki, zajetimi do 12. decembra 2012. Smatramo jo za končno analizo.

⁷ Analizo po spremljanju so opravili s podatki, zajetimi do 7. marca 2014.

⁸ Vrednost p je napisana samo za deskriptivne namene.

Preglednica 26: Rezultati celokupnega preživetja v študiji GOG-0240 glede na preizkušano zdravljenje

Primerjava zdravljenj	Drugi faktor	Celokupno preživetje – primarna analiza ¹ Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	Celokupno preživetje – analiza po spremljanju ² Razmerje ogroženosti (95-% IZ)
bevacizumab v primerjavi z brez bevacizumaba	cisplatin + paklitaksel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 proti 14,3 meseca; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 proti 15,0 meseca; p = 0,0584)
	topotekan + paklitaksel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 proti 11,9 meseca; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 proti 12,0 meseca; p = 0,1342)
topotekan + paklitaksel v primerjavi s cisplatin + paklitaksel	bevacizumab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 proti 17,5 meseca; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 proti 17,5 meseca; p = 0,3769)
	brez bevacizumaba	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 proti 14,3 meseca; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 proti 15,0 meseca; p = 0,6267)

¹ Primarno analizo so opravili s podatki, zajetimi do 12. decembra 2012. Smatramo jo za končno analizo.

² Analizo po spremljanju so opravili s podatki, zajetimi do 7. marca 2014; vse vrednosti p so napisane samo za deskriptivne namene.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij za vse skupine pediatrične populacije pri raku dojke, adenokarcinomu debelega črevesa in danke, raku pljuč (drobnoceličnem in nedrobnoceličnem), raku ledvic in ledvičnega meha (razen nefroblastoma, nefroblastomatoze, svetloceličnega sarkoma, mezoblastnega nefroma, raka ledvične sredice in rabdoidnega ledvičnega tumorja), raku jajčnikov (razen rabdomiosarkoma in germinalnih tumorjev), raku jajcevodov (razen rabdomiosarkoma in germinalnih tumorjev), primarnem peritonealnem karcinomu (razen blastoma in sarkoma) in raku materničnega vratu ter materničnega telesa.

Gliom visoke stopnje

V dveh predhodnih študijah pri skupno 30 otrocih, starejših od 3 let, s ponavljajočim se ali napredujočim gliomom visoke stopnje malignosti, ki so bili zdravljeni z bevacizumabom in irinotekanom (CPT-11), protitumorne aktivnosti niso opazili. Na voljo ni dovolj podatkov, da bi določili varnost in učinkovitost bevacizumaba pri otrocih z novo diagnosticiranim gliomom visoke stopnje malignosti.

- V študiji (PBTC-022), ki je vključevala eno skupino, je 18 otrok s ponavljajočim se ali napredujočim gliomom visoke stopnje malignosti, ki se ni nahajal v možganskem deblu, bilo zdravljenih z bevacizumabom (10 mg/kg) v razmiku dveh tednov in nato z bevacizumabom v kombinaciji s CPT-11 (125–350 mg/m²) enkrat na dva tedna do napredovanja bolezni (8 otrok je imelo glioblastom [stopnje IV po lestvici SZO], 9 anaplastični astrocitom [stopnje III po lestvici SZO] in 1 anaplastični oligodendrogliom [stopnje III po lestvici SZO]). Objektivnih (delnih ali popolnih) radioloških odgovorov (kriterij po Macdonaldu) ni bilo. Toksičnosti in neželeni učinki so vključevali arterijsko hipertenzijo in utrujenost ter ishemijsko centralnega živčnega sistema z akutnim nevrološkim pomanjkanjem.
- V retrospektivnem pregledu primerov v eni ustanovi, so odkrili 12 zaporednih primerov otrok s ponavljajočim se ali napredujočim gliomom visoke stopnje malignosti (3 otroci s stopnjo IV po lestvici SZO, 9 otrok s stopnjo III po lestvici SZO), ki so bili med letom 2005 in 2008 zdravljeni z bevacizumabom (10 mg/kg) in irinotekanom (125 mg/m²) vsaka 2 tedna. Popolnih odgovorov

na zdravljenje ni bilo, bila pa sta 2 delna odgovora na zdravljenje (kriterij po MacDonaldu).

V randomizirani študiji faze II (BO25041) so s pooperativno radioterapijo in adjuvantnim temozolomidom v kombinaciji z intravenskim bevacizumabom (v intravenskem odmerku 10 mg/kg vsaka dva tedna) ali brez njega zdravili skupno 121 bolnikov, starih od ≥ 3 do < 18 let, z novo diagnosticiranim supratentorialnim ali infratentorialnim cerebralnim ali pedunkularnim gliomom visoke stopnje.

Primarni opazovani dogodek, to je dokazati značilno izboljšanje v preživetju brez dogodka (po oceni centralnega odbora za radiološki pregled (CRRS – Central Radiology Review Committee)) v skupini, zdravljeni z radioterapijo in temozolomidom z dodatkom bevacizumaba, v primerjavi s skupino, zdravljeno z radioterapijo in temozolomidom, ni bil dosežen (razmerje ogroženosti = 1,44; 95-% IZ: 0,90, 2,30). Ti rezultati so bili skladni z rezultati iz različnih občutljivostnih analiz in klinično ustreznih podskupin. Rezultati za vse sekundarne opazovane dogodke (preživetje brez dogodka po oceni raziskovalca, delež celokupnega odziva in celokupno preživetje) so bili skladni in niso pokazali izboljšanja, povezanega z dodatkom bevacizumaba v skupini, zdravljeni z radioterapijo in temozolomidom, v primerjavi s skupino, zdravljeno samo z radioterapijo in temozolomidom.

V študiji BO25041 dodatek bevacizumaba k radioterapiji in temozolomidu ni pokazal klinične koristi pri 60 ocenjenih otroških bolnikih z novo diagnosticiranim supratentorialnim, infratentorialnim cerebralnim ali pedunkularnim gliomom visoke stopnje (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Mehkotkivni sarkom

V randomizirani študiji faze II (BO20924) je skupno 154 bolnikov, starih ≥ 6 mesecev do < 18 let, z novo diagnosticiranim metastatskim rabdomiosarkomom in ostalimi mehkotkivnimi sarkomi prejelo standardno zdravljenje (indukcijo IVADo/IVA z lokalnim zdravljenjem ali brez njega, ki ji je sledilo vzdrževalno zdravljenje z vinorelbinom in ciklofosfamidom) z bevacizumabom ali brez njega (2,5 mg/kg/teden) v približno 18-mesečnem obdobju celotnega zdravljenja. V času končne primarne analize neodvisni centralni pregled med obema zdravljenima skupinama ni pokazal statistično pomembne razlike v primarnem opazovanem dogodku, preživetju brez dogodka; razmerje ogroženosti je bilo 0,93 (95-% IZ: 0,61; 1,41; vrednost $p = 0,72$). Po neodvisnem centralnem pregledu je bila razlika v deležu celokupnega odziva med redkimi bolniki iz obeh zdravljenih skupin, ki so imeli ocenljiv tumor v izhodišču in potrjen odziv pred prejemom katerega koli lokalnega zdravljenja, 18 % (IZ: 0,6 %; 35,3 %): 27/75 bolnikov (36,0 %; 95-% IZ: 25,2 %; 47,9 %) iz skupine, ki je prejela kemoterapijo, in 34/63 bolnikov (54,0 %; 95-% IZ: 40,9 %; 66,6 %) iz skupine, ki je prejela kombinacijo bevacizumaba in kemoterapije. Končne analize celokupnega preživetja pri tej skupini bolnikov niso pokazale klinično pomembne koristi dodatka bevacizumaba h kemoterapiji.

V kliničnem preskušanju BO20924 dodatek bevacizumaba k standardnemu zdravljenju ni pokazal klinične koristi pri 71 ocenjenih otrocih, starih od 6 mesecev do 18 let, z metastatskim rabdomiosarkomom in ostalimi mehkotkivnimi sarkomi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Incidenca neželenih dogodkov, vključno z neželenimi dogodki stopnje ≥ 3 in resnimi neželenimi dogodki, je bila pri obeh zdravljenih skupinah podobna. V nobeni od zdravljenih skupin ni bilo neželenih dogodkov, ki bi bili smrtni; vsi smrtni primeri so bili zaradi napredovanja bolezni. Zdi se, da je bil pri tej pediatrični populaciji bevacizumab kot dodatek multimodalnemu standardnemu zdravljenju dobro prenosljiv.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Na voljo so farmakokinetični podatki o bevacizumabu iz desetih kliničnih preskušanj pri bolnikih s solidnimi tumorji. V vseh kliničnih preskušanjih so bevacizumab uporabljal v obliki intravenske infuzije, katere hitrost je bila odvisna od prenašanja, njeno prvo dajanje pa je trajalo 90 minut. Farmakokinetika bevacizumaba je bila linearna pri odmerkih v intervalu od 1 do 10 mg/kg.

Porazdelitev

Tipična vrednost za volumen osrednjega prostora (V_c) je bila 2,73 l pri bolnicah in 3,28 l pri bolnikih, kar je v območju, ki so ga opisali za imunoglobuline G in druga monoklonska protitelesa. Tipična vrednost za periferni volumen (V_p), če so bevacizumab dajali sočasno z drugimi antineoplastičnimi zdravili, je pri bolnicah znašala 1,69 l, pri bolnikih pa 2,35 l. Po prilagoditvi glede na telesno maso so imeli bolniki večji volumen osrednjega prostora (V_c) (+20 %) kot bolnice.

Biotransformacija

Ocena presnove pri kuncih po enkratnem intravenskem odmerku ^{125}I -bevacizumaba je pokazala, da ima bevacizumab podoben presnovni profil kot pričakovani za native molekule IgG, ki se ne vežejo na VEGF. Presnova in izločanje bevacizumaba sta podobna presnovi in izločanju endogenega IgG. To poteka v glavnem s proteolitično razgradnjo po celem telesu, tudi v endotelijskih celicah, ni pa predvsem odvisno od izločanja preko ledvic in jeter. Z vezavo na receptor FcRn se IgG zaščiti pred celično presnovo, zato se podaljša njegov končni razpolovni čas.

Izločanje

Povprečna vrednost za očistek je bila pri bolnicah 0,188 l/dan, pri bolnikih pa 0,220 l/dan. Po prilagoditvi glede na telesno maso so imeli bolniki višji očistek bevacizumaba (+17 %) kot bolnice. Glede na dvoprostorni model je razpolovni čas izločanja 18 dni za tipično bolnico in 20 dni za tipičnega bolnika.

Nizek albumin in visoko tumorsko breme sta splošna pokazatelja resnosti bolezni. Očistek bevacizumaba je bil približno 30 % hitrejši pri bolnikih z nizkimi vrednostmi serumskega albumina in 7 % hitrejši pri bolnikih z visokim tumorskim bremenom v primerjavi s tipičnim bolnikom s srednjimi vrednostmi albumina in tumorskega bremena.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih so z analizo populacijske farmakokinetike proučili vpliv demografskih značilnosti na farmakokinetiko. Rezultati so pokazali, da pri odraslih ni značilnih razlik v farmakokinetiki bevacizumaba glede na starost.

Ledvična okvara

Preskušanj za proučevanje farmakokinetike bevacizumaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso opravili, ker ledvice niso glavni organ za presnovo ali izločanje bevacizumaba.

Jetna okvara

Preskušanj za proučevanje farmakokinetike bevacizumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso opravili, ker jetra niso glavni organ za presnovo ali izločanje bevacizumaba.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko bevacizumaba so ocenili pri 152 otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih (7 mesecev do 21 let; 5,9 do 125 kg) v 4 kliničnih študijah z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modela. Farmakokinetični rezultati kažejo, da sta bila po normiranju glede na telesno maso očistek in volumen porazdelitve bevacizumaba med pediatričnimi in mlajšimi odraslimi bolniki primerljiva, z izpostavljenostjo, ki se je z manjšanjem telesne mase zmanjševala. Starost ob upoštevanju telesne mase na farmakokinetiko bevacizumaba ni imela vpliva.

Farmakokinetika bevacizumaba je bila dobro opredeljena z uporabo farmakokinetičnega modela pediatrične populacije za 70 bolnikov iz študije BO20924 (1,4 do 17,6 let; 11,6 do 77,5 kg) in za

59 bolnikov iz študije BO25041 (1 do 17 let; 11,2 do 82,3 kg). V študiji BO20924 je bila izpostavljenost bevacizumabu v splošnem manjša kot pri tipičnem odraslem bolniku, ki je prejemal enak odmerek. V študiji BO25041 je bila izpostavljenost bevacizumabu podobna kot pri tipičnem odraslem bolniku, ki je prejemal enak odmerek. V obeh študijah se je izpostavljenost bevacizumabu z manjšanjem telesne mase zmanjševala.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah na opicah cynomolgus, ki so trajale do 26 tednov, so pri mladih živalih z odprtimi rastnimi ploščami opazili fizalno displazijo pri srednjih koncentracijah bevacizumaba v serumu, ki so bile pod pričakovanimi povprečnimi terapevtskimi koncentracijami v serumu pri ljudeh. Pri kuncih je bevacizumab zaviral celjenje ran ob odmerkih, ki so bili manjši od predlaganih kliničnih odmerkov. Učinki na celjenje ran so bili popolnoma reverzibilni.

Študij za oceno mutagenega in kancerogenega potenciala bevacizumaba niso izvajali.

Specifičnih študij na živalih za oceno učinka na plodnost niso izvajali. Pričakovan pa je škodljiv učinek na plodnost žensk, saj so študije toksičnosti pri večkratnih odmerkih na živalih pokazale zaviranje zorenja ovarijskih foliklov in zmanjšanje/odsotnost rumenega telesca ter s tem povezano zmanjšanje mase jajčnika in maternice ter zmanjšanje števila menstrualnih ciklov.

Bevacizumab se je pri kuncih pokazal kot embriotoksičen in teratogen. Opazili so zmanjšanje telesne mase tako matere kot ploda, povečanje števila reabsorbiranih fetusov, povečanje incidence določenih skeletnih nepravilnosti ploda in anomalij velikosti ploda. Neželeni učinki na plod so se pojavljali pri vseh preskušanih odmerkih. Od teh je najnižji odmerek sprožil približno 3-krat višje povprečne serumske koncentracije kot odmerek 5 mg/kg pri ljudeh, ki so ga prejemali vsaka dva tedna. Podatki o malformacijah ploda, ki so jih opazili v obdobju po prihodu zdravila na trg, so vključeni v poglavji 4.6 in 4.8.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

trehaloza dihidrat
natrijev hidrogenfosfat monohidrat
natrijev fosfat
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Če so bevacizumab razredčili z raztopino glukoze (5 %), so opazili od koncentracije odvisen razpad tega zdravila.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

30 mesecev

Razredčeno zdravilo

Kemijska in fizikalna stabilnost v 0,9-% (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida za injiciranje pred uporabo je bila dokazana za 30 dni pri temperaturi 2 °C do 8 °C in dodatnih 48 ur pri temperaturi, ki

ne preseže 30 °C. Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo uporabiti takoj. Če ga ne uporabite takoj po pripravi, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Hranjenje navadno ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če je bila raztopina pripravljena v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

4 ml raztopine v viali (steklo tipa I) z zamaškom (klorobutilna guma), ki vsebuje 100 mg bevacizumaba.

16 ml raztopine v viali (steklo tipa I) z zamaškom (klorobutilna guma), ki vsebuje 400 mg bevacizumaba.

Pakiranje po 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Viale ne stresajte.

Zdravilo Alymsys mora pripraviti zdravstveno osebje v aseptičnih pogojih, da zagotovi sterilnost pripravljene raztopine. Za pripravo zdravila Alymsys je treba uporabiti sterilno injekcijsko iglo in brizgo.

Potrebno količino bevacizumaba je potrebno odvzeti in jo razredčiti do ustreznega volumna za aplikacijo z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Koncentracija končne raztopine bevacizumaba mora biti od 1,4 do 16,5 mg/ml. V večini primerov lahko potrebno količino zdravila Alymsys razredčimo z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje do končnega volumna 100 ml.

Med zdravilom Alymsys in polivinil kloridom ali poliolefinskimi vrečkami ali infuzijskimi seti ni bilo inkompatibilnosti.

Zdravila za parenteralno dajanje je treba pred uporabo vizualno pregledati, saj ne smejo vsebovati delcev ali biti obarvana.

Zdravilo Alymsys je le za enkratno uporabo in ne vsebuje konzervansov. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1509/001 – 100 mg/4 ml

EU/1/20/1509/002 – 400 mg/16 ml

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. marec 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Alymsys 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
bevacizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala koncentrata vsebuje 100 mg bevacizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Trehaloza dihidrat, natrijev hidrogenfosfat monohidrat, natrijev fosfat, polisorbit 20, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala s 4 ml

100 mg/4 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po razredčitvi
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1509/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Alymsys 25 mg/ml sterilni koncentrat
bevacizumab
i.v. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg/4 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Alymsys 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
bevacizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala koncentrata vsebuje 400 mg bevacizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Trehaloza dihidrat, natrijev hidrogenfosfat monohidrat, natrijev fosfat, polisorbit 20, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala s 16 ml
400 mg/16 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po razredčitvi
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1509/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Alymsys 25 mg/ml sterilni koncentrat
bevacizumab
i.v. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

400 mg/16 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Alymsys 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje bevacizumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnili pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Alymsys in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Alymsys
3. Kako uporabljati zdravilo Alymsys
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Alymsys
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Alymsys in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Alymsys vsebuje učinkovino bevacizumab, ki je humanizirano monoklonsko protitelo (vrsta beljakovine, ki jo običajno proizvaja imunski sistem, da pomaga telesu pri obrambi proti okužbam in raku). Bevacizumab se selektivno veže na beljakovino, imenovano humani vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF), ki se nahaja na notranji steni krvnih in limfnih žil v telesu. Beljakovina VEGF v tumorjih omogoča rast krvnih žil, ki tumor preskrbujejo s hrano in kisikom. Bevacizumab se veže na VEGF in prepreči rast tumorja tako, da zavira rast krvnih žil, ki ga oskrbujejo s hrano in kisikom.

Zdravilo Alymsys uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim rakom debelega črevesa in danke. Zdravilo Alymsys boste prejeli v kombinaciji z zdravljenjem s kemoterapijo, ki vsebuje zdravilo na osnovi fluoropirimidina.

Zdravilo Alymsys uporabljamo tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom dojke. Kadar ga uporabljamo za bolnike z rakom dojke, ga dajemo skupaj s kemoterapijo, to je z zdravilom paklitaksel ali kapecitabin.

Zdravilo Alymsys uporabljamo tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč. Zdravilo Alymsys boste prejeli skupaj s kemoterapijo, ki vsebuje platino.

Zdravilo Alymsys uporabljamo tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ko imajo rakave celice določene mutacije beljakovine, ki se imenuje receptor epidermalnega rastnega faktorja (EGFR). Zdravilo Alymsys boste prejeli v kombinaciji z erlotinibom.

Zdravilo Alymsys uporabljamo tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim rakom ledvičnih celic. Kadar ga uporabljamo pri bolnikih z rakom ledvičnih celic, ga dajemo skupaj z drugim zdravilom, ki se imenuje interferon.

Zdravilo Alymsys uporabljamo tudi za zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim epiteljskim rakom jajčnikov, karcinomom jajcevodov ali primarnim rakom trebušnice. Kadar ga uporabljamo pri bolnicah z epiteljskim rakom jajčnikov, karcinomom jajcevodov ali primarnim rakom trebušnice, ga dajemo skupaj s karboplatinom in paklitakselom.

Kadar zdravilo uporabljamo pri odraslih bolnicah z napredovalim epiteljskim rakom jajčnikov, karcinomom jajcevodov in primarnim rakom trebušnice, pri katerih se je bolezen ponovila po 6 ali več mesecih po zadnji prejeti kemoterapiji, ki je vsebovala platino, bo zdravilo Alymsys dano v kombinaciji s karboplatinom in gemcitabinom ali s karboplatinom in paklitakselom.

Kadar zdravilo uporabljamo pri odraslih bolnicah z napredovalim epiteljskim rakom jajčnikov, karcinomom jajcevodov ali primarnim rakom trebušnice, pri katerih se je bolezen ponovila prej kot po 6 mesecih po zadnji prejeti kemoterapiji, ki je vsebovala platino, bo zdravilo Alymsys dano v kombinaciji s topotekanom ali pegiliranim liposomalnim doksorubicinom.

Zdravilo Alymsys se uporablja tudi za zdravljenje odraslih bolnic z rakom materničnega vratu, pri katerih je bolezen prisotna tudi po zaključenem primarnem zdravljenju, se je ponovila ali je metastatska. Zdravilo Alymsys se uporablja v kombinaciji s paklitakselom in cisplatinom ali, alternativno, s paklitakselom in topotekanom pri bolnicah, ki ne morejo dobivati zdravljenja s platino.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Alymsys

Ne uporabljajte zdravila Alymsys:

- če ste alergični na bevacizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na celične produkte ovarija kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary) ali druga rekombinantna humana ali humanizirana protitelesa,
- če ste noseči.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Alymsys se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- možno je, da lahko zdravilo Alymsys poveča tveganje za pojav preluknjanja stene črevesja. Če imate stanje, ki povzroča trebušno vnetje (npr. divertikulitis, želodčno razjedo, s kemoterapijo povezan kolitis), se o tem pogovorite z zdravnikom;
- zdravilo Alymsys lahko poveča tveganje za razvoj neobičajne povezave ali prehoda med dvema organoma ali žilami. Tveganje za nastanek povezav med nožnico in deli črevesa se lahko poveča, če imate rak materničnega vratu, prisoten tudi po zaključenem primarnem zdravljenju, ponovitev bolezni ali metastatsko bolezen;
- zdravilo Alymsys lahko poveča tveganje za krvavitve ali poveča tveganje za težave pri celjenju ran po operaciji. Če boste operirani, če je od večje operacije minilo manj kot 28 dni, ali če se vaša rana po operaciji še ni zacelila, tega zdravila ne smete prejeti;
- zdravilo Alymsys lahko poveča tveganje za nastanek resnih okužb kože ali globljih plasti pod kožo, še posebej, če se vam je stena črevesja preluknjala ali ste imeli težave pri celjenju ran;
- zdravilo Alymsys lahko poveča pojavnost visokega krvnega tlaka. Če imate visok krvni tlak, ki ni dobro uravnan z zdravili proti zvišanemu krvnemu tlaku, se posvetujte z zdravnikom. Pomembno je namreč, da bo vaš krvni tlak pred začetkom zdravljenja z zdravilom Alymsys ustrezno uravnan;
- Če imate ali ste že imeli anevrizmo (povečanje in oslabitev stene krvnih žil) ali raztrganje v steni krvnih žil.

- zdravilo Alymsys poveča tveganje za pojav beljakovin v seču, še posebej, če že imate visok krvni tlak;
- tveganje za pojav krvnih strdkov v arterijah (tip krvne žile) je lahko povečano, če ste starejši od 65 let, imate sladkorno bolezen ali če ste v preteklosti že imeli krvne strdke v arterijah. Posvetujte se z zdravnikom, saj lahko krvni strdki privedejo do srčnega infarkta in kapi;
- zdravilo Alymsys lahko prav tako poveča tveganje za pojav krvnih strdkov v venah (tip krvnih žil);
- zdravilo Alymsys lahko povzroči krvavitve, posebno krvavitve, povezane s tumorjem. Posvetujte se z zdravnikom, če ste vi ali vaša družina nagnjeni k težavam zaradi krvavitev ali če jemljete zdravila za redčenje krvi iz kakršnih koli razlogov;
- zdravilo Alymsys lahko povzroči krvavitev v možganih in njihovi okolici. Posvetujte se z zdravnikom, če imate rak v metastatski obliki, ki je prizadel vaše možgane;
- možno je, da lahko zdravilo Alymsys poveča tveganje za krvavitve v pljučih, vključno s kašljanjem in izpljuvanjem krvi. Pogovorite se z zdravnikom, če ste to že kdaj opazili;
- zdravilo Alymsys lahko poveča tveganje za opešanje srca. Pomembno je, da vaš zdravnik ve, če ste kdaj prejeli antracikline (na primer doksorubicin, specifično vrsto kemoterapije, ki jo uporabljajo pri zdravljenju nekaterih vrst raka), če so vam obsevali prsni koš ali če imate srčno bolezen;
- zdravilo Alymsys lahko povzroči okužbe in zmanjša število vaših nevtrofilcev (vrsta krvnih celic, ki so pomembne za zaščito pred bakterijami);
- možno je, da lahko zdravilo Alymsys povzroči preobčutljivost (vključno z anafilaktičnim šokom) in/ali reakcije, povezane z infundiranjem (reakcije, povezane z injiciranjem zdravila). Svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro obvestite, če ste že imeli težave po injiciranju, kot je omotica/občutek slabotnosti, težave pri dihanju (zasoplost), otekanje ali kožni izpuščaji;
- redek neželen učinek, povezan z živci, imenovan sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), povezujejo z zdravljenjem z zdravilom Alymsys. Če imate glavobol, spremembe vida, ste zmedeni ali imate epileptični napad z visokim krvnim pritiskom ali brez njega, obvestite svojega zdravnika.
- Pri bolnikih, mlajših od 18 let, ki so se zdravili z zdravilom Alymsys, so poročali o propadanju kostnega tkiva (osteonekrozi) v drugih kosteh kot v čeljustnici. Bolečina v ustih, zobeh in/ali čeljusti, otekline ali mehurji v ustih, otrplost ali občutek teže v čeljusti ali razmajanost zoba so lahko znaki in simptomi poškodbe kosti čeljusti (osteonekroza). Če se pojavi kar koli od naštetega, nemudoma povejte svojemu zdravniku in zobozdravniku.

Prosimo, da se posvetujete z zdravnikom, če so se zgoraj navedene navedbe na vas nanašale v preteklosti.

Preden začnete zdravljenje z zdravilom Alymsys ali med zdravljenjem z njim:

- svojemu zdravniku in zobozdravniku nemudoma povejte, če imate ali ste imeli bolečine v ustih, zobeh in/ali čeljusti, otekline ali mehurji v ustih, otrplost ali občutek teže v čeljusti, ali če se vam je razmajal zob;
- pred invazivnimi posegi v zobozdravstvu in oralni kirurgiji povejte svojemu zobozdravniku, da se zdravite z zdravilom Alymsys, še posebej, če prejimate ali ste prejimali injekcije difosfonata v kri.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Alymsys boste morda morali opraviti pregled zob.

Zdravilo Alymsys so razvili in izdelali za zdravljenje raka in injiciranje v krvni obtok. Ni se razvilo ali izdelalo za injiciranje v oko, zato nima dovoljenja za tako uporabo. Kadar zdravilo Alymsys injiciramo neposredno v oko (neodobrena uporaba), se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

- okužba ali vnetje očesnega zrkla,
- pordelost očesa, majhni delci ali madeži v vidnem polju (motnjave), bolečina v očesu,
- bliskanje v vidnem polju z motnjavami, kar vodi do delne izgube vida,
- zvišan tlak v očesu,
- krvavitev v očesu.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Alymsys ni priporočena pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker varnosti in koristi zdravila pri tej populaciji niso dokazali.

Druga zdravila in zdravilo Alymsys

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Kombinacija zdravila Alymsys z drugim zdravilom, imenovanim sunitinibijev malat (predpisanem za zdravljenje raka ledvic in prebavil), lahko povzroči hude neželene učinke. Posvetujte se z zdravnikom in se tako prepričajte, da ne boste prejeli kombinacije teh zdravil.

Obvestite svojega zdravnika, če za zdravljenje pljučnega raka ali metastatskega raka dojk prejimate zdravila, ki vsebujejo platino ali taksane. Ta zdravila lahko v kombinaciji z zdravilom Alymsys povečajo tveganje za pojav hudih neželenih učinkov.

Prosimo, obvestite svojega zdravnika, če ste pred kratkim prejeli ali prejimate zdravljenje z obsevanjem.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči, tega zdravila ne smete prejemati. Zdravilo Alymsys lahko poškoduje nerojenega otroka, ker lahko zaustavi tvorbo novih krvnih žil. Vaš zdravnik vam bo svetoval uporabo primerne kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom Alymsys in še najmanj 6 mesecev po njegovem zadnjem odmerku.

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Med zdravljenjem z zdravilom Alymsys in še najmanj 6 mesecev po njegovem zadnjem odmerku otroka ne smete dojeti, ker lahko to zdravilo vpliva na rast in razvoj vašega otroka.

Zdravilo Alymsys lahko oslabi plodnost ženske. Za več informacij se posvetujte z zdravnikom.

Predmenopavzalne ženske (ženske z menstrualnim ciklom) boste morda opazile, da bodo vaše menstruacije postale neredne ali bodo izostale, oziroma bo vaša plodnost zmanjšana. V primeru, da razmišljate o zanositvi, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete z zdravljenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Za zdravilo Alymsys se ni izkazalo, da bi zmanjšalo vašo sposobnost za vožnjo ali uporabo orodij oziroma strojev. Vendar pa so pri uporabi zdravila Alymsys poročali o zaspanosti in omedlevici. Če se pri vas pojavijo simptomi, ki vplivajo na vid oziroma koncentracijo ali vašo sposobnost odzivanja, ne vozite ali uporabljajte strojev, dokler simptomi ne izginejo.

Zdravilo Alymsys vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Alymsys

Odmerjanje in pogostnost dajanja

Potrebni odmerek zdravila Alymsys je odvisen od telesne mase in vrste raka, ki ga zdravimo. Priporočeni odmerek je 5 mg; 7,5 mg; 10 mg ali 15 mg na kilogram vaše telesne mase. Zdravnik vam bo predpisal ustrezeni odmerek zdravila Alymsys, ki ga boste prejeli enkrat na 2 ali 3 tedne. Število infuzij, ki jih boste prejeli, je odvisno od vašega odziva na zdravljenje. Z zdravljenjem morate nadaljevati, dokler se ne bo izkazalo, da zdravilo Alymsys ni moglo več zaustaviti rasti tumorja. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Način in pot dajanja

Viale ne stresajte. Zdravilo Alymsys je koncentrat za raztopino za infundiranje. Odvisno od odmerka, ki vam ga je predpisal zdravnik, je treba del ali vso vsebino vial zdravila Alymsys pred uporabo razredčiti z raztopino natrijevega klorida. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta razredčeno raztopino zdravila Alymsys dala z intravensko infuzijo (kapalno infuzijo v veno). Prva bo trajala 90 minut. Če jo boste dobro prenesli, boste drugo infuzijo prejeli v 60 minutah. Nadaljnje infuzije boste lahko prejeli v 30 minutah.

Dajanje zdravila Alymsys je treba začasno opustiti:

- če se pojavi zelo visok krvni tlak, ki ga je treba zdraviti z zdravili proti zvišanemu krvnemu tlaku,
- če imate težave s celjenjem ran po operaciji,
- če boste operirani.

Uporabo zdravila Alymsys je treba dokončno opustiti, če se pojavi kar koli od naslednjega:

- zelo visok krvni tlak, ki ga ni mogoče uravnati z zdravili za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka, ali če se krvni tlak nenadoma zelo zviša,
- beljakovine v seču, ki jih spremlja otekanje telesa,
- predrtje stene črevesja,
- neobičajna povezava ali prehod, podoben cevi, med sapnikom in požiralnikom, med notranjimi organi in kožo, med nožnico in katerim koli delom črevesa ali med drugimi tkivi, ki normalno niso povezani (fistula), in jih vaš zdravnik oceni kot resne,
- resne okužbe kože ali globljih plasti pod kožo,
- krvni strdek v arterijah,
- krvni strdek v krvnih žilah pljuč,
- kakršna koli huda krvavitev.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Alymsys, kot bi smeli:

- lahko dobite hudo migreno. Če se to zgodi, se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če je bil odmerek zdravila Alymsys izpuščen:

- bo vaš zdravnik odločil o tem, kdaj boste prejeli naslednji odmerek tega zdravila. O tem se pogovorite z zdravnikom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Alymsys

Prenehanje zdravljenja z zdravilom Alymsys lahko ustavi učinek na rast tumorja. Ne prenehajte zdravljenja z zdravilom Alymsys, ne da bi se o tem pogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželene učinke, ki so navedeni spodaj, so opazili, ko so zdravilo Alymsys dajali skupaj s kemoterapijo. To pa ne pomeni, da je neželene učinke povzročilo le zdravilo Alymsys.

Alergijske reakcije

Če se pri vas pojavi alergijska reakcija, nemudoma obvestite zdravnika ali člana medicinskega osebja. Znaki lahko vključujejo težave pri dihanju ali bolečino v prsnem košu. Lahko se pojavi tudi rdečina ali pordevanje kože ali izpuščaj, mrazenje in drgetanje, slabost ali bruhanje, otekanje, omotica, hitro bitje srca in izguba zavesti.

Če imate katerega koli od spodaj naštetih neželenih učinkov, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Hudi neželeni učinki, ki so lahko **zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov), vključujejo:

- visok krvni tlak,
- občutek otrplosti ali zbadanja v dlaneh ali nogah,
- zmanjšano število krvnih celic, vključno z belimi krvnimi celicami, ki pomagajo pri boju proti okužbam (ob tem se lahko pojavi zvišana telesna temperatura), in celicami, ki pomagajo strjevati kri,
- občutek šibkosti in pomanjkanja energije,
- utrujenost,
- driska, slabost, bruhanje in bolečine v trebuhu.

Hudi neželeni učinki, ki so lahko **pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov), vključujejo:

- perforacijo črevesja,
- krvavitev, vključno s krvavitvijo v pljučih pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč,
- zamašitev arterij s krvnim strdkom,
- zamašitev ven s krvnim strdkom,
- zamašitev krvnih žil v pljučih s krvnim strdkom,
- zamašitev ven v nogah s krvnim strdkom,
- srčno popuščanje,
- težave s celjenjem ran po operaciji,
- rdečina, luščenje, občutljivost, bolečina ali pojav mehurjev na prstih ali nogah,
- zmanjšano število rdečih krvnih celic,
- pomanjkanje energije,
- želodčne ali črevesne bolezni,
- bolečine v mišicah in sklepih, šibkost mišic,
- suha usta v kombinaciji z žejo in/ali manjšim izločanjem seča ali temnejši seč,
- vnetje vlažne sluznice ust in črevesja, pljuč in zračnih poti, spolovil in sečil,
- vnetje v ustih in cevi med usti in želodcem, ki je lahko boleče in povzroča težave pri požiranju,
- bolečino, vključno z glavobolom, bolečine v hrbtu in bolečine v predelu medenice in zadnjika,
- lokalizirano nabiranje gnoja,
- okužbo, še posebej krvi ali mehurja,
- zmanjšan dotok krvi v možgane ali kap,
- zaspanost,
- krvavitev iz nosu,
- povišanje frekvence bitja srca (utripa),
- oviranje pretoka v črevesju ali mehurju,
- nenormalen urinski test (beljakovine v seču),
- zasoplost ali nizko vsebnost kisika v krvi,
- okužbe kože ali globljih plasti pod kožo,

- fistule: nenormalne cevaste povezave med notranjimi organi in kožo ali drugimi tkivi, ki normalno niso povezani, med drugim povezave med nožnico in črevesom pri bolnicah z rakom materničnega vratu.
- alergijske reakcije (znaki lahko vključujejo težave pri dihanju; lahko se pojavi tudi rdečica obraza, izpuščaji, nizek ali visok krvni tlak, nizka raven kisika v vaši krvi, bolečina v prsnem košu ali slabost/bruhanje),

Hudi neželeni učinki, ki so lahko **redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), vključujejo:

- nenadno, hudo alergijsko reakcijo s težavami pri dihanju, otekanjem, omotico, hitrim srčnim utripom, potenjem in izgubo zavesti (anafilaktični šok).

Hudi neželeni učinki **z neznano pogostnostjo** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti), vključujejo:

- resne okužbe kože ali globljih plasti pod kožo, še posebno, če ste imeli luknje v črevesni steni ali težave pri celjenju ran,
- negativni učinek na zmožnost zanositve (za nadaljnje informacije glejte spodaj),
- bolezen možganov s simptomi, ki vključujejo epileptični napad, glavobol, zmedenost in spremembe vida (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ali PRES),
- simptomi, ki kažejo na spremembe v normalnem delovanju možganov (glavoboli, spremembe vida, zmedenost ali epileptični napadi), in visok krvni tlak,
- povečanje in šibkost stene krvnih žil ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme ali arterijske disekcije),
- strdki v zelo majhni krvni žili (ali žilah) v ledvicah,
- nenormalno visok krvni tlak v krvnih žilah pljuč, zaradi česar mora desna stran srca delati močnejše kot navadno,
- predrtje nosnega pretina (stena iz hrustanca, ki ločuje nosnici),
- luknja v želodcu ali črevesju,
- odprta rana ali luknja v sluznici želodca ali tankega črevesa (znaki so lahko bolečina v trebuhu, občutek napihnjenosti, črna stolica ali kri v stolici ali kri v bruhanju),
- krvavitev iz spodnjega dela debelega črevesa,
- lezije v dlesnih z izpostavljenostjo čeljustnico, ki se ne pozdravijo in so lahko povezane z bolečino in vnetjem okoliških tkiv (za nadaljnja priporočila glejte spodaj),
- luknja v žolčniku (simptomi in znaki lahko vključujejo bolečino v trebuhu, povišano telesno temperaturo in slabost/bruhanje).

Če imate katerega koli od spodaj naštetih neželenih učinkov, poiščite zdravniško pomoč takoj, ko je mogoče.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) neželeni učinki, ki pa niso bili hudi, vključujejo:

- zaprtje,
- izgubo apetita,
- zvišano telesno temperaturo,
- težave z očmi (vključno s povečanim solzenjem),
- motnje v govoru,
- spremembe v okušanju,
- izcedek iz nosu,
- suho kožo, luskavost in vnetje kože, spremembo barve kože,
- hujšanje,
- krvavitve iz nosu.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov), ki pa niso bili hudi, vključujejo:

- spremembo glasu in hripavost.

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je večje tveganje za naslednje neželene učinke:

- krvni strdki v arterijah, ki lahko vodijo do kapi ali srčnega infarkta,
- zmanjšanje števila belih krvničk in celic, ki pomagajo strjevati kri,
- driska,
- slabost,
- glavobol,
- utrujenost,
- visok krvni tlak.

Zdravilo Alymsys lahko povzroči tudi spremembe rezultatov laboratorijskih testov, ki jih izvaja vaš zdravnik. To vključuje zmanjšanje števila belih krvnih celic v krvi, še posebno nevtrofilcev (vrsta belih krvnih celic, ki pomaga varovati pred okužbami), prisotnost beljakovin v seču, zmanjšanje ravni kalija, natrija ali fosforja (mineral) v krvi, zvišan sladkor v krvi, zvečanje alkalne fosfataze (encim), zvečanje kreatinina v serumu (beljakovina, ki jo merijo v preiskavah krvi, da ocenijo, kako dobro delujejo vaše ledvice), zmanjšanje hemoglobina (nahaja se v rdečih krvnih celicah, ki prenašajo kisik), ki je lahko hudo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Alymsys

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki viala poleg oznak EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Infuzijsko raztopino je treba uporabiti takoj po razredčitvi. Če je ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Shranjevanje običajno ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bila infuzijska raztopina pripravljena v sterilnih pogojih. Če je redčenje potekalo v sterilnih pogojih, je zdravilo Alymsys stabilno do 30 dni po redčenju pri temperaturi 2 do 8 °C in 48 ur pri temperaturah, ki ne presegajo 30 °C.

Ne uporabljajte zdravila Alymsys, če opazite kakršne koli delce ali obarvanje pred dajanjem.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Alymsys

- Učinkovina je bevacizumab. En ml koncentrata vsebuje 25 mg bevacizumaba, kar po priporočeni razredčitvi ustreza koncentraciji od 1,4 mg/ml do 16,5 mg/ml.
- Ena 4 ml viala vsebuje 100 mg bevacizumaba, kar po priporočeni razredčitvi ustreza koncentraciji 1,4 mg/ml.
- Ena 16 ml viala vsebuje 400 mg bevacizumaba, kar po priporočeni razredčitvi ustreza

koncentraciji 16,5 mg/ml.

- Pomožne snovi so trehaloza dihidrat, natrijev hidrogenfosfat monohidrat, natrijev fosfat, polisorbit 20, voda za injekcije (glejte poglavje 2 »Zdravilo Alymsys vsebuje natrij«).

Izgled zdravila Alymsys in vsebina pakiranja

Zdravilo Alymsys je koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat). Koncentrat je brezbarvna do rumenkasta ali rjavkasta opalescentna tekočina v stekleni viali z gumijastim zamaškom. Ena viala vsebuje 100 mg bevacizumaba v 4 ml raztopine ali 400 mg bevacizumaba v 16 ml raztopine. Vsako pakiranje zdravila Alymsys vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел.: +35924417136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 80 890

Deutschland

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

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tel.: +46 40 122131

Eesti

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

Norge

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Ελλάδα

Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

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

Κύπρος

Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

Polska

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

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}> <{mesec LLLL}>.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA
(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za bevacizumab je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Anafilaktične in anafilaktoidne reakcije so vključene v poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila pod "Preobčutljivostne reakcije/reakcije pri infundiranju". Vendar glede na razpoložljive podatke za anafilaktični šok iz literature in spontanah poročil, vključno s tesno časovno povezanostjo, prenehanjem neželenega učinka po prenehanju uporabe zdravila in/ali ponovnim pojavom neželenega učinka po ponovni uvedbi zdravila, ter glede na verjeten mehanizem delovanja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med bevacizumabom in anafilaktičnim šokom vsaj razumno mogoča.

Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo bevacizumab, ustrezno spremeniti.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za bevacizumab odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo bevacizumab, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.