

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Lextemy 25 mg/mL koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL koncentrata sadrži 25 mg bevacizumaba*.

Jedna bočica od 4 mL sadrži 100 mg bevacizumaba.

Jedna bočica od 16 mL sadrži 400 mg bevacizumaba.

Za preporuke o razrjeđivanju i druga rukovanja lijekom vidjeti dio 6.6.

*Bevacizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno DNA tehnologijom u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Pomoćna(e) tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica od 4 mL sadrži 4,196 mg natrija.

Jedna bočica od 16 mL sadrži 16,784 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedosmeđa tekućina, koja ima pH vrijednosti 5,70 - 6,40 i osmolalnost 0,251-0,311 Osmol/kg te je bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lextemy je u kombinaciji s kemoterapijom na bazi fluoropirimidina indiciran za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma.

Lextemy je u kombinaciji s paklitakselom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastatskim karcinomom dojke. Za dodatne informacije o statusu receptora-2 humanog epidermalnog faktora rasta (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), molimo vidjeti dio 5.1.

Lextemy je u kombinaciji s kapecitabinom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastatskim karcinomom dojke za koje se liječenje drugim kemoterapijskim protokolima, uključujući taksane odnosno antracikline, ne smatra primjerenim. Lijekom Lextemy u kombinaciji s kapecitabinom ne smiju se liječiti bolesnici koji su u proteklih 12 mjeseci u okviru adjuvantnog liječenja primali taksane ili antracikline. Za dodatne informacije o statusu HER2, molimo vidjeti dio 5.1.

Lextemy je u kombinaciji s kemoterapijom na bazi spojeva platine indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s neresektibilnim uznapredovalim, metastatskim ili recidivirajućim karcinomom pluća nemalih stanica u kojemu histološki ne prevladavaju skvamozne stanice.

Lextemy je u kombinaciji s erlotinibom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s neresektabilnim uznapredovalim, metastatskim ili recidivirajućim neskvamoznim karcinomom pluća nemalih stanica s aktivirajućim mutacijama receptora epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) (vidjeti dio 5.1).

Lextemy je u kombinaciji s interferonom alfa-2a indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim i/ili metastatskim karcinomom bubrežnih stanica.

Lextemy je u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnica s uznapredovalim (International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] stadiji IIIB, IIIC i IV) epitelnim karcinomom jajnika, karcinomom jajovoda i primarnim peritonealnim karcinomom (vidjeti dio 5.1).

Lextemy je u kombinaciji s paklitakselom i cisplatinom ili, alternativno, paklitakselom i topotekanom u bolesnica koje ne mogu primiti terapiju platinom, indiciran za liječenje odraslih bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim karcinomom cerviksa (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lextemy se mora primjenjivati pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u primjeni antitumorskih lijekova.

Doziranje

Metastatski karcinom kolona ili rektuma

Preporučena doza lijeka Lextemy, primijenjenog u obliku intravenske infuzije, iznosi 5 mg/kg ili 10 mg/kg tjelesne težine (TT) jednom svaka 2 tjedna, odnosno 7,5 mg/kg TT ili 15 mg/kg TT jednom svaka 3 tjedna.

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Metastatski karcinom dojke

Preporučena doza lijeka Lextemy je 10 mg/kg TT jednom svaka 2 tjedna ili 15 mg/kg TT jednom svaka 3 tjedna, primijenjeno u obliku intravenske infuzije.

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Karcinom pluća nemalih stanica (NSCLC)

Prva linija liječenja neskvamoznog NSCLC-a u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine

Lextemy se primjenjuje uz kemoterapiju na bazi spojeva platine do najviše 6 ciklusa liječenja, nakon čega se Lextemy primjenjuje sam do progresije bolesti.

Preporučena doza lijeka Lextemy je 7,5 mg/kg ili 15 mg/kg TT, primijenjena jednom svaka 3 tjedna u obliku intravenske infuzije.

Klinička korist u bolesnika koji boluju od karcinoma pluća nemalih stanica dokazana je i uz dozu od 7,5 mg/kg TT i uz dozu od 15 mg/kg TT (vidjeti dio 5.1).

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Prva linija liječenja neskvamoznog NSCLC-a s aktivirajućim mutacijama EGFR-a u kombinaciji s erlotinibom

Prije početka liječenja kombinacijom lijeka Lextemy s erlotinibom potrebno je provesti testiranje na mutacije EGFR-a. Važno je odabrati dobro validiranu i robusnu metodologiju kako bi se izbjegli lažno negativni ili lažno pozitivni nalazi.

Preporučena doza lijeka Lextemy kada se primjenjuje kao dodatak erlotinibu je 15 mg/kg TT, a primjenjuje se jednom svaka 3 tjedna u obliku intravenske infuzije.

Liječenje lijekom Lextemy uz erlotinib preporučuje se nastaviti do progresije bolesti.

Za informacije o doziranju i načinu primjene erlotiniba pročitajte cjelovite informacije o lijeku za erlotinib.

Uznapredovali i/ili metastatski karcinom bubrežnih stanica

Preporučena doza lijeka Lextemy je 10 mg/kg TT, primijenjena jednom svaka 2 tjedna u obliku intravenske infuzije.

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Epitelni karcinom jajnika, karcinom jajovoda i primarni peritonealni karcinom

Prva linija liječenja

Lextemy se primjenjuje uz karboplatin i paklitaksel do najviše 6 ciklusa liječenja, nakon čega se Lextemy primjenjuje sam do progresije bolesti ili najdulje 15 mjeseci ili do pojave neprihvatljive toksičnosti, ovisno o tome što nastupi prije.

Preporučena doza lijeka Lextemy je 15 mg/kg TT, primijenjena jednom svaka 3 tjedna u obliku intravenske infuzije.

Karcinom cerviksa

Lextemy se primjenjuje u kombinaciji s jednim od sljedećih kemoterapijskih protokola: paklitakselom i cisplatinom ili paklitakselom i topotekanom.

Preporučena doza lijeka Lextemy je 15 mg/kg TT, primijenjena jednom svaka 3 tjedna u obliku intravenske infuzije.

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu ispitivane sigurnost primjene i djelotvornost u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu ispitivane sigurnost primjene i djelotvornost u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost bevacizumaba u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Nema relevantne primjene bevacizumaba u pedijatrijskoj populaciji za indikacije liječenja karcinoma kolona, rektuma, dojke, pluća, jajnika, jajovoda, peritoneuma, cerviksa i bubrega.

Način primjene

Lextemy je namijenjen za intravensku primjenu. Početna se doza mora primijeniti u obliku intravenske infuzije tijekom 90 minuta. Ako bolesnik dobro podnese prvu infuziju, drugu je moguće primijeniti tijekom 60 minuta. Ako bolesnik dobro podnese 60-minutnu infuziju, sve iduće infuzije mogu se primijeniti tijekom 30 minuta.

Lijek se ne smije primijeniti brzom intravenskom injekcijom niti u obliku bolusa.

Ne preporučuje se smanjivati dozu zbog nuspojava. Ako je indicirano, liječenje treba ili trajno obustaviti ili privremeno prekinuti, kako je opisano u dijelu 4.4.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6. Infuzije lijeka Lextemy ne smiju se primjenjivati niti miješati s otopinama glukoze. Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na produkte stanica jajnika kineskog hrčka ili druga rekombinantna humana ili humanizirana protutijela.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedljivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Gastrointestinalne perforacije i fistule (vidjeti dio 4.8)

Bolesnici mogu biti izloženi povećanom riziku od nastanka gastrointestinalnih perforacija i perforacija žučnog mjehura tijekom liječenja bevacizumabom. Intraabdominalni upalni proces može biti čimbenik rizika za gastrointestinalne perforacije u bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma, stoga je prilikom liječenja takvih bolesnika potreban oprez. Prethodno zračenje jest čimbenik rizika za gastrointestinalnu perforaciju u bolesnika koje se bevacizumabom liječe zbog perzistentnog, recidivirajućeg ili metastatskog karcinoma cerviksa, a sve bolesnice s gastrointestinalnom perforacijom prethodno su bile liječene zračenjem. U bolesnika u kojih dođe do gastrointestinalne perforacije liječenje treba trajno obustaviti.

Gastrointestinalno-vaginalne fistule u ispitivanju GOG-0240

Bolesnice koje se liječe bevacizumabom zbog perzistentnog, recidivirajućeg ili metastatskog karcinoma cerviksa izložene su povećanom riziku od nastanka fistula između rodnice i bilo kojeg dijela gastrointestinalnog trakta (gastrointestinalno-vaginalne fistule). Prethodno zračenje značajan je čimbenik rizika za razvoj gastrointestinalno-vaginalne fistule, a sve bolesnice s gastrointestinalno-vaginalnom fistulom prethodno su bile liječene zračenjem. Recidiv karcinoma unutar područja koje je prethodno bilo zračeno dodatan je važan čimbenik rizika za razvoj gastrointestinalno-vaginalne fistule.

Fistule izvan gastrointestinalnog sustava (vidjeti dio 4.8)

Kada se liječe bevacizumabom, bolesnici mogu biti izloženi povećanom riziku od nastanka fistula. Terapiju bevacizumabom treba trajno obustaviti u bolesnika s traheozofagealnom fistulom ili bilo kojom fistulom stupnja 4 [prema Općim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak SAD-a (NCI-CTCAE v.3)]. Podaci o nastavku primjene bevacizumaba u bolesnika s drugim fistulama su ograničeni. U slučajevima razvoja unutarnje fistule izvan gastrointestinalnog trakta, potrebno je razmotriti prestanak primjene bevacizumaba.

Komplikacije pri zacjeljivanju rana (vidjeti dio 4.8)

Bevacizumab može imati nepovoljan utjecaj na proces zacjeljivanja rana. Prijavljene su ozbiljne komplikacije pri zacjeljivanju rana, uključujući i komplikacije vezane uz anastomozu, sa smrtnim ishodom. Liječenje se ne smije započinjati barem 28 dana nakon veće operacije ili dok rana od operacije ne zacijeli u potpunosti. U bolesnika koji su tijekom liječenja imali komplikacije pri zacjeljivanju rana treba privremeno prekinuti liječenje dok rana u potpunosti ne zacijeli. U slučaju planirane operacije liječenje treba privremeno prekinuti.

U bolesnika liječenih bevacizumabom rijetko je prijavljen nekrotizirajući fasciitis, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Ovo se stanje obično javlja kao posljedica komplikacija pri zacjeljivanju rana, gastrointestinalne perforacije ili nastanka fistule. U bolesnika u kojih se razvije nekrotizirajući fasciitis terapiju bevacizumabom treba prekinuti i odmah započeti s odgovarajućim liječenjem.

Hipertenzija (vidjeti dio 4.8)

U bolesnika liječenih bevacizumabom opažena je veća incidencija hipertenzije. Klinički podaci o sigurnosti primjene upućuju na to da incidencija hipertenzije vjerojatno ovisi o dozi. Prije početka liječenja bevacizumabom postojeću hipertenziju treba odgovarajuće regulirati. Nema informacija o učinku bevacizumaba na bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom u vrijeme početka liječenja. Općenito se preporučuje tijekom terapije kontrolirati krvni tlak.

U većini slučajeva hipertenzija je bila dobro kontrolirana standardnom antihipertenzivnom terapijom, sukladnom potrebama pojedinog bolesnika. Uporaba diuretika za regulaciju hipertenzije ne preporučuje se u bolesnika koji primaju kemoterapiju na bazi cisplatina. Bevacizumab treba trajno obustaviti ako se medicinski značajna hipertenzija ne može odgovarajuće kontrolirati antihipertenzivima, ili ako se u bolesnika razvije hipertenzivna kriza ili hipertenzivna encefalopatija.

Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (vidjeti dio 4.8)

U bolesnika liječenih bevacizumabom rijetko je zabilježena pojava znakova i simptoma povezanih sa sindromom reverzibilne posteriorne encefalopatije (engl. *Posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES), rijetkim neurološkim poremećajem koji se, između ostalih, manifestira sljedećim znakovima i simptomima: konvulzijama, glavoboljom, promjenom psihičkog stanja, poremećajem vida ili kortikalnim sljepilom, sa ili bez povišenog krvnog tlaka. Dijagnozu PRES-a treba potvrditi snimanjem mozga, najbolje oslikavanjem magnetskom rezonancijom (MR). U bolesnika u kojih se razvije PRES, uz prekid primjene bevacizumaba preporučuje se i liječenje specifičnih simptoma uključujući kontrolu hipertenzije. Nije poznata sigurnost ponovnog uvođenja bevacizumaba u bolesnika koji su prethodno imali PRES.

Proteinurija (vidjeti dio 4.8)

Kada se liječe bevacizumabom, bolesnici s hipertenzijom mogu biti izloženi povećanom riziku od razvoja proteinurije. Dokazi upućuju na to da svi stupnjevi proteinurije (prema Općim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak [NCI-CTCAE v.3]) mogu ovisiti o dozi. Prije početka i tijekom liječenja bevacizumabom preporučuje se kontrola proteinurije analizom mokraće pomoću test trakica. Proteinurija stupnja 4 (nefrotski sindrom) primijećena je u najviše 1,4 % bolesnika liječenih bevacizumabom. U bolesnika u kojih se razvije nefrotski sindrom (NCI-CTCAE v.3) treba trajno obustaviti liječenje.

Arterijska tromboembolija (vidjeti dio 4.8)

U kliničkim je ispitivanjima učestalost arterijskih tromboembolijskih reakcija, uključujući cerebrovaskularne incidente (CVI), tranzitorne ishemijske atake (TIA) te infarkt miokarda (IM), bila

viša u bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom u usporedbi s onima koji su primali samo kemoterapiju.

Bolesnici koji primaju bevacizumab zajedno s kemoterapijom i koji u anamnezi imaju arterijsku tromboemboliju, dijabetes ili su stariji od 65 godina, imaju povećan rizik za razvoj arterijskih tromboembolijskih reakcija tijekom liječenja. Kad se takvi bolesnici liječe bevacizumabom, potreban je oprez.

U bolesnika u kojih se razviju arterijske tromboembolijske reakcije liječenje treba trajno obustaviti.

Venska tromboembolija (vidjeti dio 4.8)

U bolesnika koji se liječe bevacizumabom postoji rizik za razvoj venskih tromboembolijskih reakcija, uključujući plućnu emboliju.

Bolesnice koje se liječe bevacizumabom u kombinaciji s paklitakselom i cisplatinom zbog perzistentnog, recidivirajućeg ili metastatskog karcinoma cerviksa mogu biti izložene povećanom riziku od venskih tromboembolijskih događaja.

Primjenu bevacizumaba treba prekinuti u bolesnika s tromboembolijskim reakcijama opasnim po život (stupanj 4), uključujući plućnu emboliju (NCI-CTCAE v.3). Bolesnike s tromboembolijskim reakcijama stupnja ≤ 3 treba pomno nadzirati (NCI-CTCAE v.3).

Krvarenje

Bolesnici liječeni bevacizumabom izloženi su povećanom riziku od krvarenja, a osobito krvarenja povezanog s tumorom. Bevacizumab valja trajno obustaviti u bolesnika u kojih tijekom liječenja ovim lijekom nastupi krvarenje stupnja 3 ili 4 (NCI-CTCAE v.3) (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s neliječenim metastazama u središnjem živčanom sustavu (SŽS) bili su rutinski isključeni iz kliničkih ispitivanja bevacizumaba na temelju dijagnostičkih snimaka ili znakova i simptoma. Zbog toga rizik od krvarenja u SŽS-u u takvih bolesnika nije prospektivno ocijenjen u randomiziranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi i simptomi krvarenja u SŽS-u te u slučaju intrakranijalnog krvarenja obustaviti liječenje bevacizumabom.

Nema podataka o sigurnosnom profilu bevacizumaba u bolesnika s prirođenom hemoragijskom dijatezom, stečenom koagulopatijom niti u bolesnika koji su prije početka liječenja bevacizumabom primali punu dozu antikoagulanasa za liječenje tromboembolije jer takvi bolesnici nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga je potreban oprez prije započinjanja liječenja u tih bolesnika. Međutim, bolesnici u kojih se tijekom liječenja razvila venska tromboza nisu imali povećanu stopu krvarenja stupnja 3 ili višeg stupnja pri istodobnom liječenju punom dozom varfarina i bevacizumabom (NCI-CTCAE v.3).

Plućno krvarenje/hemoptiza

Bolesnici koji boluju od karcinoma pluća nemalih stanica i liječe se bevacizumabom izloženi su riziku od teškog, a u nekim slučajevima smrtonosnog plućnog krvarenja/hemoptize. Bolesnici koji su nedavno imali plućno krvarenje/hemoptizu ($> 2,5$ mL svježe krvi) ne smiju se liječiti bevacizumabom.

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene bevacizumaba potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Kongestivno zatajenje srca (vidjeti dio 4.8)

U kliničkim su ispitivanjima prijavljene reakcije koje odgovaraju kongestivnom zatajenju srca. Nalazi su se kretali od asimptomatskog smanjenja ejekcijske frakcije lijeve klijetke do simptomatskog kongestivnog zatajenja srca koje je zahtijevalo liječenje ili hospitalizaciju. Potreban je oprez kad se bevacizumab primjenjuje u bolesnika s klinički značajnom bolešću srca i krvnih žila, poput postojeće bolesti koronarnih arterija ili kongestivnog zatajenja srca.

Većina bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca imala je metastatski karcinom dojke te su prethodno liječeni antraciklinima, radioterapijom lijeve strane prsnog koša ili su pak postojali drugi čimbenici rizika za kongestivno zatajenje srca.

U ispitivanju AVF3694g, u bolesnika liječenih antraciklinima koji ranije nisu primali antracikline nije opažena povećana učestalost kongestivnog zatajenja srca bilo kojeg stupnja u skupini koja je primala antraciklin + bevacizumab u odnosu na skupinu koja je liječena samo antraciklinima. Kongestivno zatajenje srca stupnja 3 ili višeg stupnja bilo je nešto češće u bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom nego u bolesnika koji su primali samo kemoterapiju. To se podudara s nalazima u bolesnika iz drugih ispitivanja metastatskoga karcinoma dojke koji nisu istodobno liječeni antraciklinima (NCI-CTCAE v.3) (vidjeti dio 4.8).

Neutropenija i infekcije (vidjeti dio 4.8)

U bolesnika liječenih nekim mijelotoksičnim kemoterapijskim protokolima u kombinaciji s bevacizumabom su, u usporedbi s primjenom samo kemoterapije, opažene povećane stope teške neutropenije, febrilne neutropenije te infekcije praćene teškom neutropenijom ili bez nje (s nekoliko smrtnih ishoda). To je uglavnom uočeno kod kombinacije s terapijama na bazi platinskog spoja ili taksana u liječenju karcinoma pluća nemalih stanica, metastatskog karcinoma dojke te kod kombinacije s paklitakselom i topotekanom u liječenju perzistentnog, recidivirajućeg ili metastatskog karcinoma cerviksa.

Reakcije preosjetljivosti/infuzijske reakcije (vidjeti dio 4.8)

Bolesnici mogu biti izloženi riziku za razvoj infuzijskih reakcija odnosno reakcija preosjetljivosti. Preporučuje se pomno nadzirati bolesnike za vrijeme i nakon primjene bevacizumaba, kao što je i uobičajeno kod svake infuzijske primjene humaniziranog monoklonskog protutijela. Ako se razvije reakcija, infuziju treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje. Sustavna premedikacija nije potrebna.

Osteonekroza čeljusti (vidjeti dio 4.8)

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti u bolesnika s malignom bolešću liječenih bevacizumabom, od kojih je većina prethodno ili istodobno primala intravenske bisfosfonate, kod čije primjene osteonekroza čeljusti predstavlja poznat rizik. Potreban je oprez kada se bevacizumab i intravenski bisfosfonat primjenjuju istovremeno ili jedan iza drugoga. Invazivni stomatološki zahvati također su prepoznati kao čimbenik rizika. Prije započinjanja liječenja bevacizumabom treba razmisliti o pregledu zuba i odgovarajućim preventivnim stomatološkim postupcima. U bolesnika koji su primali ili primaju intravenske bisfosfonate po mogućnosti treba izbjeći invazivne stomatološke zahvate.

Intravitrealna primjena

Bevacizumab nije namijenjen za intravitrealnu primjenu.

Poremećaji oka

Prijavljeni su pojedinačni slučajevi i skupine ozbiljnih očnih nuspojava nakon neodobrene intravitrealne primjene bevacizumaba pripremljenog iz bočica odobrenih za intravensku primjenu u bolesnika s malignom bolešću. Ti su događaji obuhvaćali infektivni endoftalmitis, intraokularnu upalu poput sterilnog endoftalmitisa, uveitisa i vitritisa, odvajanje mrežnice, kidanje pigmentnog epitela mrežnice, povišen očni tlak, intraokularno krvarenje poput vitrealnog krvarenja ili krvarenja mrežnice te krvarenje konjunktive. Neke od ovih reakcija imale su za posljedicu gubitak vida različitog stupnja, uključujući i trajnu sljepoću.

Sistemske učinci nakon intravitrealne primjene

Nakon intravitrealnog liječenja inhibitorima VEGF zabilježeno je smanjenje koncentracije VEGF-a u cirkulaciji. Prijavljene su sistemske nuspojave, uključujući neokularna krvarenja i arterijske tromboembolijske reakcije nakon intravitrealne injekcije VEGF inhibitora.

Zatajivanje jajnika/plodnost

Bevacizumab može narušiti plodnost u žena (vidjeti dijelove 4.6 i 4.8). Stoga kod žena reproduktivne dobi treba razmotriti strategije za očuvanje plodnosti prije početka liječenja bevacizumabom.

Lextemy sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 4,196 mg natrija u jednoj bočici od 4 mL, što odgovara 0,21 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 16,784 mg natrija u jednoj bočici od 16 mL, što odgovara 0,84 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak antineoplastičnih tvari na farmakokinetiku bevacizumaba

Rezultati analiza populacijske farmakokinetike pokazali su da nema klinički značajnih interakcija istodobno primijenjene kemoterapije na farmakokinetiku bevacizumaba. Nije bilo ni statistički ni klinički značajnih razlika u klirensu bevacizumaba između bolesnika koji su primali samo bevacizumab i bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji s interferonom alfa-2a, erlotinibom ili kemoterapeutičima (IFL, 5-FU/LV, karboplatin/paklitaksel, kapecitabin, doksorubicin ili cisplatin/gemcitabin).

Učinak bevacizumaba na farmakokinetiku drugih antineoplastičnih tvari

Nije primijećena klinički značajna interakcija bevacizumaba na farmakokinetiku istodobno primijenjenog interferona alfa-2a, erlotiniba (i njegova aktivnog metabolita OSI-420) ni kemoterapeutika irinotekana (i njegova aktivnog metabolita SN38), kapecitabina, oksaliplatina (što je utvrđeno određivanjem slobodne platine i ukupne platine) i cisplatina. Ne mogu se donijeti zaključci o utjecaju bevacizumaba na farmakokinetiku gemcitabina.

Kombinacija bevacizumaba i sunitinib malata

U dva klinička ispitivanja metastatskog karcinoma bubrežnih stanica u 7 od 19 bolesnika liječenih kombinacijom bevacizumaba (10 mg/kg svaka dva tjedna) i sunitinib malata (50 mg dnevno) prijavljena je mikroangiopatska hemolitička anemija (MAHA).

MAHA je hemolitički poremećaj koji se može manifestirati fragmentacijom eritrocita, anemijom i trombocitopenijom. Uz to su u nekih od ovih bolesnika opaženi hipertenzija (uključujući hipertenzivne krize), povišena razina kreatinina i neurološki simptomi. Sve su nuspojave bile reverzibilne po prestanku liječenja bevacizumabom i sunitinib malatom (vidjeti Hipertenzija, Proteinurija i Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije u dijelu 4.4).

Kombinacija s kemoterapijom na bazi platinskog spoja ili taksana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)

Povećane stope teške neutropenije, febrilne neutropenije te infekcije praćene teškom neutropenijom ili bez nje (s nekoliko smrtnih ishoda) opažene su većinom u bolesnika koji su primali kemoterapiju na bazi platinskog spoja ili taksana u liječenju karcinoma pluća nemalih stanica i metastatskog karcinoma dojke.

Radioterapija

Nisu ustanovljene sigurnost i djelotvornost istodobne primjene radioterapije i bevacizumaba.

Monoklonska protutijela s djelovanjem na EGFR u kombinaciji s kemoterapijom koja uključuje bevacizumab

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Monoklonska protutijela s djelovanjem na EGFR se u liječenju metastatskog karcinoma kolona ili rektuma ne smiju primjenjivati u kombinaciji s kemoterapijom koja uključuje bevacizumab. Rezultati randomiziranih ispitivanja faze III PACCE i CAIRO-2 u bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma ukazuju na to da je primjena monoklonskih protutijela protiv EGFR-a, panitumumaba i cetuksimaba, u kombinaciji s kemoterapijom i bevacizumabom povezana s kraćim preživljenjem bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) i/ili

ukupnim preživljenjem (engl. *overall survival*, OS) te s povećanom toksičnošću u usporedbi s primjenom samo bevacizumaba i kemoterapije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom (i do 6 mjeseci nakon) liječenja.

Trudnoća

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o primjeni bevacizumaba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući i malformacije (vidjeti dio 5.3). Poznato je da molekule IgG-a mogu proći kroz posteljicu, a pretpostavlja se da bevacizumab može spriječiti angiogenezu u fetusa te se stoga sumnja da bi mogao izazvati teške urođene mane ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Nakon stavljanja lijeka u promet primijećeni su slučajevi poremećaja fetusa u žena liječenih bevacizumabom samostalno ili u kombinaciji s poznatim embriotoksičnim kemoterapeutima (vidjeti dio 4.8). Bevacizumab je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bevacizumab u majčino mlijeko. Budući da se majčin IgG izlučuje u mlijeko, a bevacizumab može naškoditi rastu i razvoju djeteta (vidjeti dio 5.3), žene moraju prestati dojit za vrijeme liječenja te ne smiju dojit najmanje šest mjeseci nakon posljednje doze bevacizumaba.

Plodnost

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedena na životinjama pokazala su da bevacizumab može imati štetan učinak na žensku plodnost (vidjeti dio 5.3). U okviru ispitivanja faze III adjuvantnog liječenja bolesnika s karcinomom kolona, u podispitivanju žena u predmenopauzi pokazala se veća učestalost novih slučajeva zatajivanja jajnika u skupini koja je primala bevacizumab u odnosu na kontrolnu skupinu. Nakon prekida liječenja bevacizumabom, u većine se ispitanica funkcija jajnika oporavila. Nisu još poznati dugoročni učinci liječenja bevacizumabom na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bevacizumab malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, pri primjeni bevacizumaba prijavljene su somnolencija i sinkopa (vidjeti tablicu 1 u dijelu 4.8). Ako bolesnici imaju simptome koji im djeluju na vid, koncentraciju ili sposobnost reakcije, mora ih se upozoriti da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan sigurnosni profil bevacizumaba temelji se na podacima prikupljenima u više od 5700 bolesnika s raznim malignim bolestima, koji su u kliničkim ispitivanjima uglavnom primali bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom.

Najozbiljnije nuspojave bile su:

- gastrointestinalne perforacije (vidjeti dio 4.4)
- krvarenje, uključujući plućno krvarenje/hemoptizu, koje je češće u bolesnika koji boluju od karcinoma pluća nemalih stanica (vidjeti dio 4.4)
- arterijska tromboembolija (vidjeti dio 4.4).

Najčešće zabilježene nuspojave u svim kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su primali bevacizumab bile su hipertenzija, umor ili astenija, proljev i bol u abdomenu.

Analize kliničkih podataka o sigurnosti primjene upućuju na to da pojava hipertenzije i proteinurije tijekom liječenja bevacizumabom vjerojatno ovisi o dozi.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u ovom dijelu mogu se svrstati u sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

U Tablicama 1 i 2 navedene su nuspojave povezane s primjenom bevacizumaba u kombinaciji s različitim kemoterapijskim protokolima u većem broju indikacija, prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava.

U Tablici 1 navedene su sve nuspojave prema učestalosti za koje je utvrđena uzročna povezanost s primjenom bevacizumaba:

- usporedbom njihove incidencije u pojedinim ispitivanim skupinama u kliničkim ispitivanjima (s razlikom od barem 10 % u odnosu na kontrolnu skupinu za nuspojave stupnja 1-5 prema NCI-CTCAE ili s razlikom od barem 2 % u odnosu na kontrolnu skupinu za nuspojave stupnja 3-5 prema NCI-CTCAE),
- iz ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja,
- iz spontanijih prijava,
- iz epidemioloških ispitivanja odnosno neintervencijskih ili opservacijskih ispitivanja
- ili ocjenom izvješća o pojedinačnim slučajevima.

U Tablici 2 su navedene učestalosti za teške nuspojave. Teške nuspojave su definirane kao štetni događaji stupnja 3-5 prema NCI-CTCAE s razlikom od barem 2 % u odnosu na kontrolnu skupinu u kliničkim ispitivanjima. U Tablicu 2 su uključene i one nuspojave koje nositelj odobrenja smatra klinički značajnima ili teškima.

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet uključene su u Tablice 1 i 2 (kako je odgovarajuće). Dodatne informacije o tim nuspojavama nakon stavljanja lijeka u promet nalaze se u Tablici 3.

U sljedećim su tablicama nuspojave razvrstane u odgovarajuću kategoriju učestalosti na osnovu najveće zabilježene incidencije u bilo kojoj indikaciji.

Neke od nuspojava su nuspojave koje se često javljaju uz kemoterapiju međutim, bevacizumab može pogoršati te nuspojave kada se primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijskim lijekovima. Primjeri uključuju sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteze kod primjene u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom ili kapecitabinom, perifernu senzornu neuropatiju kod primjene u kombinaciji s paklitakselom ili oksaliplatinom, poremećaje noktiju ili alopeciju kod primjene u kombinaciji s paklitakselom te paronihiju kod primjene u kombinaciji s erlotinibom.

Tablica 1: Nuspojave prema učestalosti

Organski sustav	Vrlo često	Često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		sepsa, apsces ^{b,d} , celulitis, infekcija, infekcija mokraćnih putova	nekrotizirajući fascitis ^a		

Organski sustav	Vrlo često	Često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	febrilna neutropenija, leukopenija, neutropenija ^b , trombocitopenija	anemija, limfopenija			
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost, infuzijske reakcije ^{a,b,d}			
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija, hipomagnezijemija, hiponatrijemija	dehidracija			
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija ^b , dizatrija, glavobolja, disgeuzija	cerebrovaskularni incident, sinkopa, somnolencija	sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije ^{a,b,d}	hipertenzivna encefalopatija ^a	
Poremećaji oka	poremećaj oka, pojačano suženje				
Srčani poremećaji		kongestivno zatajenje srca ^{b,d} , supraventrikularna tahikardija			
Krvožilni poremećaji	hipertenzija ^{b,d} , tromboembolija (venska) ^{b,d}	tromboembolija (arterijska) ^{b,d} , krvarenje ^{b,d} , duboka venska tromboza			bubrežna trombotska mikroangiopatija ^{a,b} , aneurizme i disekcije arterije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	dispneja, rinitis, epistaksa, kašalj	plućno krvarenje/hemoptiza ^{b,d} , plućna embolija, hipoksija, disfonija ^a			plućna hipertenzija ^a , perforacija nosnog septuma ^a
Poremećaji probavnog sustava	rektalno krvarenje, stomatitis, konstipacija, proljev, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu	gastrointestinalna perforacija ^{b,d} , perforacija crijeva, ileus, opstrukcija crijeva, rektovaginalna fistula ^{d,e} , gastrointestinalni poremećaj, proktalgija			gastrointestinalni ulkus ^a
Poremećaji jetre i žuči					perforacija žučnog mjehura ^{a,b}

Organski sustav	Vrlo često	Često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	komplikacije pri zacjeljivanju rana ^{b,d} , ekfolijativni dermatitis, suha koža, promjena boje kože	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske			
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, mialgija	fistula ^{b,d} , mišićna slabost, bol u leđima			osteonekroza čeljusti ^{a,b} , osteonekroza koja ne zahvaća čeljust ^{a,f}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	proteinurija ^{b,d}				
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	zatajivanje jajnika ^{b,c,d}	bol u zdjelici			
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji					poremećaji fetusa ^{a,b}
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, umor, pireksija, bol, upala sluznice	letargija			
Pretrage	smanjenje težine				

Za događaje koji su zabilježeni kao nuspojave u kliničkim ispitivanjima svih stupnjeva težine i stupnja težine 3-5, prijavljena je najveća učestalost zabilježena u bolesnika. Podaci nisu usklađeni s obzirom na različito trajanje liječenja.

^aZa dodatne informacije vidjeti Tablicu 3 „Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet“.

^bPojmovi označavaju skup događaja koji opisuju određeni medicinski koncept, a ne pojedinačno stanje ili preferirani termin prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove (MedDRA). Ovaj skup medicinskih pojmova može imati istu patofiziološku podlogu (npr. arterijske tromboembolijske reakcije uključuju cerebrovaskularni incident, infarkt miokarda, tranzitorne ishemijske atake i druge arterijske tromboembolijske reakcije).

^cNa temelju podataka iz podispitivanja u okviru ispitivanja NSABP C-08 s 295 bolesnika.

^dZa dodatne informacije vidjeti dio „Dodatne informacije o odabranim ozbiljnim nuspojavama“ u nastavku.

^eU kategoriji gastrointestinalno-vaginalnih fistula najčešće su rektovaginalne fistule.

^fZabilježena samo u pedijatrijskoj populaciji

Tablica 2: Teške nuspojave prema učestalosti

Organski sustav	Vrlo često	Često	Nepoznato
Infekcije i infestacije		sepsa, celulitis, apsces ^{a,b} , infekcija, infekcija mokraćnih putova	nekrotizirajući fascitis ^c
Poremećaji krvi i limfnog sustava	febrilna neutropenija, leukopenija, neutropenija ^a , trombocitopenija	anemija, limfopenija	
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost, infuzijske reakcije ^{a,b,c}
Poremećaji metabolizma i prehrane		dehidracija, hiponatrijemija	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija ^a	cerebrovaskularni incident, sinkopa, somnolencija, glavobolja	sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije ^{a,b,c} , hipertenzivna encefalopatija ^c
Srčani poremećaji		kongestivno zatajenje srca ^{a,b} , supraventrikularna tahikardija	
Krvožilni poremećaji	hipertenzija ^{a,b}	tromboembolija (arterijska) ^{a,b} , krvarenje ^{a,b} , tromboembolija (venska) ^{a,b} , duboka venska tromboza	bubrežna trombotska mikroangiopatija ^{b,c} , aneurizme i disekcije arterije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		plućno krvarenje/ hemoptiza ^{a,b} , plućna embolija, epistaksa, dispneja, hipoksija	plućna hipertenzija ^c , perforacija nosnog septuma ^c
Poremećaji probavnog sustava	proljevi, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu	perforacija crijeva, ileus, opstrukcija crijeva, rektovaginalna fistula ^{c,d} , gastrointestinalni poremećaj, stomatitis, proktalgija	gastrointestinalna perforacija ^{a,b} , gastrointestinalni ulkus ^c , rektalno krvarenje
Poremećaji jetre i žuči			perforacija žučnog mjehura ^{b,c}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		komplikacije pri zacjeljivanju rana ^{a,b} , sindrom palmarno- plantarne eritrodizesteze	

Organski sustav	Vrlo često	Često	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		fistula ^{a,b} , mialgija, artralgija, mišićna slabost, bol u leđima	osteonekroza čeljusti ^{b,c}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		proteinurija ^{a,b} ,	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		bol u zdjelici	zatajivanje jajnika ^{a,b} ,
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji			poremećaji fetusa ^{a,c}
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, umor	bol, letargija, upala sluznice	

U Tablici 2 su navedene učestalosti teških nuspojava. Teške nuspojave su definirane kao štetni događaji stupnja 3-5 prema NCI-CTCAE s razlikom od barem 2 % u odnosu na kontrolnu skupinu u kliničkim ispitivanjima. U Tablicu 2 su uključene i one nuspojave koje nositelj odobrenja smatra klinički značajnima ili teškima. Te su klinički značajne nuspojave bile prijavljene u kliničkim ispitivanjima, ali nuspojave stupnja 3-5 nisu prešle zadani prag od barem 2 % razlike u odnosu na kontrolnu skupinu. Tablica 2 također uključuje klinički značajne nuspojave zabilježene samo nakon stavljanja lijeka u promet pa njihova učestalost i stupanj prema NCI-CTCAE nisu poznati. Te su klinički značajne nuspojave zato u Tablici 2 uključene u kolonu „Nepoznata učestalost“.

^a Pojmovi označavaju skup događaja koji opisuju određeni medicinski koncept, a ne pojedinačno stanje ili preferirani termin prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove (MedDRA). Ovaj skup medicinskih pojmova može imati istu patofiziološku podlogu (npr. arterijske tromboembolijske reakcije uključuju cerebrovaskularni incident, infarkt miokarda, tranzitorne ishemijske atake i druge arterijske tromboembolijske reakcije).

^b Za dodatne informacije vidjeti dio „Dodatne informacije o odabranim ozbiljnim nuspojavama“ u nastavku

^c Za dodatne informacije vidjeti Tablicu 3 „Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet“.

^d U kategoriji gastrointestinalno-vaginalnih fistula najčešće su rektovaginalne fistule.

Opis odabranih ozbiljnih nuspojava

Gastrointestinalne perforacije i fistule (vidjeti dio 4.4)

Bevacizumab se povezuje s ozbiljnim slučajevima gastrointestinalne perforacije.

Gastrointestinalne perforacije su u kliničkim ispitivanjima prijavljene s incidencijom manjom od 1 % u bolesnika s neskvamoznim karcinomom pluća nemalih stanica, najviše 1,3 % u bolesnika s metastatskim karcinomom dojke, najviše 2,0 % u bolesnika s metastatskim karcinomom bubrežnih stanica ili bolesnika s karcinomom jajnika te u najviše 2,7 % (uključujući gastrointestinalne fistule i apsces) bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. U kliničkom ispitivanju u bolesnika s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim karcinomom cerviksa (ispitivanje GOG-0240), gastrointestinalne perforacije (svih stupnjeva) prijavljene su u 3,2 % bolesnika, a u svih njih prethodno je provedeno zračenje zdjelice.

Pojava tih događaja razlikovala se po obilježjima i težini, u rasponu od slobodnog zraka vidljivog na rendgenskoj snimci abdomena, koji nije trebalo liječiti, do perforacije crijeva s razvojem abdominalnog apscesa i smrtnim ishodom. U nekim slučajevima bila je prisutna otprije postojeća intraabdominalna upala, uzrokovana ulkusom želuca, nekrozom tumora, divertikulitisom ili kolitisom povezanim s kemoterapijom.

Smrtni je ishod prijavljen u približno trećine ozbiljnih slučajeva gastrointestinalnih perforacija, što predstavlja između 0,2 % i 1 % svih bolesnika liječenih bevacizumabom.

U kliničkim ispitivanjima bevacizumaba prijavljena incidencija gastrointestinalnih fistula (svih stupnjeva) iznosila je do 2 % u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom i karcinomom jajnika, no one su prijavljene manje često i u bolesnika s drugim oblicima karcinoma.

Gastrointestinalno-vaginalne fistule u ispitivanju GOG-0240

U ispitivanju u bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim karcinomom cerviksa, incidencija gastrointestinalno-vaginalnih fistula iznosila je 8,3 % u bolesnica liječenih bevacizumabom te 0,9 % u kontrolnoj skupini, a u svih njih prethodno je provedeno zračenje zdjelice. Učestalost gastrointestinalno-vaginalnih fistula u skupini liječenoj bevacizumabom + kemoterapijom bila je viša u bolesnica s recidivom unutar područja koje je prethodno bilo zračeno (16,7 %) nego u onih koje prethodno nisu primale zračenje i/ili onih bez recidiva unutar područja koje je prethodno bilo zračeno (3,6 %). Odgovarajuća učestalost u kontrolnoj skupini koja je primala samo kemoterapiju iznosila je 1,1 % odnosno 0,8 %. Bolesnice u kojih se pojave gastrointestinalno-vaginalne fistule mogu imati i opstrukciju crijeva, što može zahtijevati kiruršku intervenciju kao i izvođenje preusmjeravajućih stoma.

Fistule izvan gastrointestinalnog sustava (vidjeti dio 4.4)

Primjena bevacizumaba povezuje se s ozbiljnim slučajevima fistula, uključujući reakcije sa smrtnim ishodom.

U kliničkom ispitivanju u bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim karcinomom cerviksa (ispitivanje GOG-0240), fistule izvan gastrointestinalnog sustava i to vaginalne, vezikalne ili fistule u ženskom genitalnom traktu, prijavljene su u 1,8 % bolesnica liječenih bevacizumabom te u 1,4 % bolesnica u kontrolnoj skupini.

U ispitivanjima u raznim indikacijama manje često ($\geq 0,1$ % i < 1 %) su prijavljene fistule u dijelovima tijela izvan gastrointestinalnog trakta (npr. bronhopleuralne i bilijarne fistule). Fistule su prijavljene i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

Fistule su prijavljene u različitim razdobljima tijekom liječenja, od prvog tjedna do više od godine dana nakon početka primjene bevacizumaba, ali se većina njih pojavila u prvih 6 mjeseci liječenja.

Zacjeljivanje rana (vidjeti dio 4.4)

Budući da bevacizumab može nepovoljno utjecati na zacjeljivanje rana, bolesnici koji su bili podvrgnuti opsežnijoj operaciji u prethodnih 28 dana nisu bili uključeni u klinička ispitivanja faze III.

U kliničkim ispitivanjima u indikaciji metastatskog karcinoma kolona ili rektuma nije zabilježen povećan rizik od postoperativnog krvarenja ili komplikacija pri zacjeljivanju rana u bolesnika koji su bili podvrgnuti većem kirurškom zahvatu 28 do 60 dana prije početka liječenja bevacizumabom. Zabilježena je povećana incidencija postoperativnog krvarenja ili komplikacija pri zacjeljivanju rana unutar 60 dana od većeg kirurškog zahvata ako je bolesnik primao bevacizumab u vrijeme zahvata. Incidencija je varirala između 10 % (4/40) i 20 % (3/15).

Prijavljene su ozbiljne komplikacije pri zacjeljivanju rana, uključujući anastomotske komplikacije, od kojih su neke imale smrtni ishod.

U ispitivanjima lokalno recidivirajućeg ili metastatskog karcinoma dojke, komplikacije pri zacjeljivanju rana stupnja 3-5 primijećene su u 1,1 % bolesnika koji su primali bevacizumab, u usporedbi s 0,9 % bolesnika u kontrolnoj skupini (NCI-CTCAE v.3).

U kliničkim ispitivanjima karcinoma jajnika, komplikacije pri zacjeljivanju rana stupnja 3-5 zabilježene su u 1,8 % bolesnica u skupini koja je primala bevacizumab u odnosu na 0,1 % u kontrolnoj skupini (NCI-CTCAE v.3).

Hipertenzija (vidjeti dio 4.4)

U kliničkim ispitivanjima, osim u ispitivanju JO25567, ukupna incidencija hipertenzije (svih stupnjeva), dosegala je do 42,1 % u skupinama čije je liječenje uključivalo bevacizumab, u usporedbi s najviše 14 % u kontrolnim skupinama. Ukupna incidencija hipertenzije stupnja 3 i 4 prema NCI-CTC kriterijima u bolesnika koji su primali bevacizumab kretala se od 0,4 % do 17,9 %. Hipertenzija stupnja 4 (hipertenzivna kriza) nastupila je u najviše 1,0 % bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom, u usporedbi s najviše 0,2 % bolesnika liječenih samo istom tom kemoterapijom.

U ispitivanju JO25567, hipertenzija svih stupnjeva primijećena je u 77,3 % bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji s erlotinibom kao prvu liniju liječenja neskvamoznog NSCLC-a s aktivirajućim mutacijama EGFR-a u usporedbi s 14,3 % bolesnika liječenih samo erlotinibom. Hipertenzija stupnja 3 zabilježena je u 60,0 % bolesnika liječenih bevacizumabom u kombinaciji s erlotinibom u usporedbi s 11,7 % bolesnika liječenih samo erlotinibom. Nisu zabilježeni slučajevi hipertenzije stupnja 4 ili 5.

Hipertenzija se u načelu dobro kontrolirala primjenom oralnih antihipertenziva poput inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima, diuretika i blokatora kalcijских kanala. Rijetko je došlo do prekida liječenja bevacizumabom ili hospitalizacije.

Vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi hipertenzivne encefalopatije, od kojih su neki imali smrtni ishod.

Rizik od hipertenzije vezane uz bevacizumab nije bio u korelaciji s bolesnikovim karakteristikama na početku liječenja, bolešću koja se liječi ili popratnom terapijom.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (vidjeti dio 4.4)

U bolesnika liječenih bevacizumabom rijetko je prijavljena pojava znakova i simptoma povezanih s PRES-om, rijetkim neurološkim poremećajem. On se može manifestirati konvulzijama, glavoboljom, promjenom psihičkog stanja, poremećajem vida ili kortikalnim sljepilom, sa ili bez hipertenzije. Kliničke manifestacije PRES-a su često nespecifične pa stoga dijagnozu PRES-a treba potvrditi snimanjem mozga, najbolje MR-om.

U bolesnika u kojih se razvije PRES, uz obustavu bevacizumaba preporučuje se rano prepoznavanje simptoma i brzo liječenje specifičnih simptoma, uključujući kontrolu hipertenzije (ako je sindrom povezan s teškom neliječenom hipertenzijom). Simptomi se obično povlače ili poboljšavaju u roku od nekoliko dana nakon prekida liječenja, iako su neki bolesnici imali neke neurološke posljedice. Nije poznata sigurnost pri ponovnom uvođenju bevacizumaba u bolesnika koji su prethodno imali PRES.

U kliničkim je ispitivanjima prijavljeno ukupno 8 slučajeva PRES-a. U dva od tih osam slučajeva nije bilo radiološke potvrde MR-om.

Proteinurija (vidjeti dio 4.4)

U kliničkim je ispitivanjima proteinurija prijavljena u između 0,7 % i 54,7 % bolesnika koji su primali bevacizumab.

Težina proteinurije kretala se od klinički asimptomatske, kratkotrajne proteinurije u tragovima do nefrotskog sindroma, no u najvećem broju slučajeva radilo se o proteinuriji stupnja 1 (NCI-CTCAE v.3). Proteinurija stupnja 3 prijavljena je u najviše 10,9 % liječenih bolesnika. Proteinurija stupnja 4 (nefrotski sindrom) zabilježena je u najviše 1,4 % liječenih bolesnika. Prije početka liječenja bevacizumabom preporučuje se testiranje na proteinuriju. U većini kliničkih ispitivanja razine proteina u mokraći ≥ 2 g/24 h dovele su do prekida primjene bevacizumaba dok se razina nije vratila na < 2 g/24 h.

Krvarenje (vidjeti dio 4.4)

U kliničkim ispitivanjima u svim indikacijama ukupna incidencija reakcija krvarenja stupnja 3-5 prema NCI-CTCAE v.3 iznosila je od 0,4 % do 6,9 % u bolesnika liječenih bevacizumabom u odnosu na najviše 4,5 % u bolesnika u kontrolnoj skupini liječenoj kemoterapijom.

U kliničkom ispitivanju u bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim karcinomom cerviksa (ispitivanje GOG-0240), reakcije krvarenja stupnja 3-5 prijavljene su u do 8,3 % bolesnica liječenih bevacizumabom u kombinaciji s paklitakselom i topotekanom u usporedbi s do 4,6 % bolesnica liječenih paklitakselom i topotekanom.

Reakcije krvarenja opažene u kliničkim ispitivanjima odnosile su se uglavnom na krvarenja povezana s tumorom (vidjeti u daljnjem tekstu) i manja mukokutana krvarenja (npr. epistaksu).

Krvarenje povezano s tumorom (vidjeti dio 4.4)

Jako ili masivno plućno krvarenje/hemoptiza opaženo je ponajprije u ispitivanjima provedenima u bolesnika s karcinomom pluća nemalih stanica (NSCLC-om). Mogući čimbenici rizika obuhvaćaju histološki tip tumora skvamoznih stanica, liječenje antireumatskim/protuupalnim lijekovima, liječenje antikoagulantima, prethodnu radioterapiju, terapiju bevacizumabom, anamnezu ateroskleroze te središnju lokalizaciju i kavitacije tumora prije ili tijekom liječenja. Jedine varijable koje su pokazale statistički značajne korelacije s krvarenjem jesu terapija bevacizumabom i histologija skvamoznih stanica. Bolesnici koji su imali NSCLC s poznatom histologijom skvamoznih stanica ili NSCLC mješovitog staničnog tipa s prevladavajućom histologijom skvamoznih stanica nisu bili uključeni u daljnja ispitivanja faze III, dok su bolesnici s tumorom nepoznate histologije bili uključeni.

U bolesnika s karcinomom pluća nemalih stanica, osim u slučaju prevladavajuće histologije skvamoznih stanica, krvarenja svih stupnjeva zabilježena su s učestalošću do 9,3 % kada su liječeni bevacizumabom i kemoterapijom, u usporedbi s najviše 5 % u bolesnika liječenih samo kemoterapijom. Krvarenja stupnja 3-5 opažena su u do 2,3 % bolesnika liječenih kombinacijom kemoterapije i bevacizumaba u usporedbi s < 1 % u bolesnika liječenih samo kemoterapijom (NCI-CTCAE v.3). Jako ili masivno plućno krvarenje/hemoptiza može nastupiti iznenada, a do dvije trećine slučajeva ozbiljnog plućnog krvarenja imalo je smrtni ishod.

Za krvarenja u probavnom sustavu prijavljena u bolesnika s kolorektalnim karcinomom, uključujući krvarenje iz rektuma i melenu, ocijenjeno je da se radi o krvarenjima povezanim s tumorom.

Krvarenja povezana s tumorom rijetko su primijećena i kod drugih vrsta tumora i drugih sijela, uključujući slučajeve krvarenja u središnjem živčanom sustavu u bolesnika s metastazama u SŽS-u (vidjeti dio 4.4).

Incidencija krvarenja u SŽS-u u bolesnika s neliječenim metastazama u SŽS-u koji su primali bevacizumab nije prospektivno ocijenjena u randomiziranim kliničkim ispitivanjima. U eksploracijskoj retrospektivnoj analizi podataka iz 13 završenih randomiziranih ispitivanja u bolesnika s različitim vrstama tumora, 3 bolesnika od njih 91 (3,3 %) s metastazama na mozgu imala su krvarenja u SŽS-u (svi stupnja 4) kada su liječeni bevacizumabom, u usporedbi s 1 bolesnikom (stupanj 5) od njih 96 (1 %) koji nisu bili izloženi bevacizumabu. U dva kasnija ispitivanja u bolesnika s liječenim metastazama na mozgu (koja su obuhvaćala približno 800 bolesnika) u vrijeme međuanalize sigurnosti primjene u 83 bolesnika liječenih bevacizumabom prijavljen je jedan slučaj krvarenja u SŽS-u stupnja 2 (1,2 %) (NCI-CTCAE v.3).

U svim je kliničkim ispitivanjima krvarenje u kožu i sluznice zabilježeno u do 50 % bolesnika liječenih bevacizumabom. Najčešće se radilo o epistaksi stupnja 1 prema NCI-CTCAE v.3, koja je trajala manje od 5 minuta i povukla se bez medicinske intervencije te nije zahtijevala promjene u režimu liječenja bevacizumabom. Klinički podaci o sigurnosti primjene upućuju na to da bi incidencija manjih mukokutanih krvarenja (npr. epistaksa) mogla ovisiti o dozi.

Bilo je i manje čestih slučajeva blažeg mukokutanog krvarenja na drugim mjestima, poput krvarenja iz desni ili vaginalnog krvarenja.

Tromboembolija (vidjeti dio 4.4)

Arterijska tromboembolija

U bolesnika liječenih bevacizumabom u svim je indikacijama opažena povećana incidencija arterijskih tromboembolijskih reakcija, uključujući cerebrovaskularne incidente, infarkt miokarda, tranzitorne ishemijske atake i druge arterijske tromboembolijske reakcije.

U kliničkim je ispitivanjima ukupna incidencija arterijskih tromboembolijskih reakcija dosegla do 3,8 % u skupinama čija je terapija obuhvaćala bevacizumab te do 2,1 % u kontrolnim skupinama liječenima kemoterapijom. Smrtni je ishod prijavljen u 0,8 % bolesnika koji su primali bevacizumab te u 0,5 % bolesnika koji su primali samo kemoterapiju. Cerebrovaskularni incidenti (uključujući i tranzitorne ishemijske atake) prijavljeni su u najviše 2,7 % bolesnika liječenih bevacizumabom u kombinaciji s kemoterapijom u odnosu na najviše 0,5 % bolesnika liječenih samo kemoterapijom. Infarkt miokarda prijavljen je u najviše 1,4 % bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom u usporedbi s najviše 0,7 % bolesnika liječenih samo kemoterapijom.

U jedno kliničko ispitivanje AVF2192g, u kojem se bevacizumab ispitivao u kombinaciji s 5-fluorouracilom/ folatnom kiselinom, uključeni su bolesnici s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji nisu bili kandidati za liječenje irinotekanom. U tom su ispitivanju arterijske tromboembolijske reakcije opažene u 11 % (11/100) bolesnika u usporedbi s 5,8 % (6/104) u kontrolnoj skupini liječenoj kemoterapijom.

Venska tromboembolija

Incidencija venskih tromboembolijskih reakcija u kliničkim ispitivanjima bila je slična u bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom i bolesnika u kontrolnoj skupini koji su primali samo kemoterapiju. Venske tromboembolijske reakcije uključuju duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i tromboflebitis.

U kliničkim ispitivanjima u svim indikacijama ukupna se incidencija venskih tromboembolijskih reakcija kretala od 2,8 % do 17,3 % u bolesnika liječenih bevacizumabom te od 3,2 % do 15,6 % u kontrolnim skupinama.

Venske tromboembolijske reakcije stupnja 3-5 (NCI-CTCAE v.3) prijavljene su u najviše 7,8 % bolesnika liječenih kemoterapijom i bevacizumabom u usporedbi s 4,9 % u bolesnika liječenih samo kemoterapijom (u svim indikacijama osim perzistentnog, recidivirajućeg ili metastatskog karcinoma cerviksa).

U kliničkom ispitivanju u bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim karcinomom cerviksa (ispitivanje GOG-0240), venski tromboembolijski događaji stupnja 3-5 prijavljeni su u do 15,6 % bolesnica liječenih bevacizumabom u kombinaciji s paklitakselom i cisplatinom u usporedbi s do 7,0 % bolesnica liječenih paklitakselom i cisplatinom.

Bolesnici koji su imali vensku tromboembolijsku reakciju mogu biti izloženi većem riziku od njenog ponovnog pojavljivanja ako prime bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom nego ako prime samo kemoterapiju.

Kongestivno zatajenje srca

U kliničkim ispitivanjima bevacizumaba kongestivno zatajenje srca zabilježeno je u svim dosad ispitivanim onkološkim indikacijama, no najčešće se javljalo u bolesnika s metastatskim rakom dojke. U četiri ispitivanja faze III (AVF2119g, E2100, BO17708 i AVF3694g) u bolesnika s metastatskim karcinomom dojke, kongestivno zatajenje srca stupnja 3 ili višeg stupnja (NCI-CTCAE v.3) prijavljeno je u do 3,5 % bolesnika liječenih bevacizumabom u kombinaciji s kemoterapijom, u usporedbi s 0,9 % bolesnika u kontrolnim skupinama. U bolesnika iz ispitivanja AVF3694g koji su primali antracikline zajedno s bevacizumabom, incidencija kongestivnog zatajenja srca stupnja 3 ili višeg stupnja bila je i u skupini na bevacizumabu i u kontrolnoj skupini slična incidenciji u drugim ispitivanjima metastatskog karcinoma dojke: 2,9 % u skupini koja je primala antraciklin +

bevacizumab te 0 % u skupini koja je primala antraciklin + placebo. Nadalje, u ispitivanju AVF3694g incidencija kongestivnog zatajenja srca bilo kojeg stupnja bila je podjednaka u skupini koja je primala antraciklin + bevacizumab (6,2 %) i skupini koja je primala antraciklin + placebo (6,0 %).

U većine bolesnika koji su za vrijeme kliničkog ispitivanja metastatskog karcinoma dojke razvili kongestivno zatajenje srca je nakon odgovarajućeg liječenja došlo do poboljšanja simptoma i/ili poboljšanja funkcije lijeve klijetke.

Bolesnici s postojećim kongestivnim zatajenjem srca NYHA (New York Heart Association) stupnja II-IV nisu bili uključeni u većinu kliničkih ispitivanja bevacizumaba pa stoga nema dostupnih informacija o riziku za razvoj kongestivnog zatajenja srca u toj populaciji bolesnika.

Prethodna izloženost antraciklinima i/ili zračenje stijenke prsnog koša mogući su čimbenici rizika za razvoj kongestivnog zatajenja srca.

Opažena je povećana incidencija kongestivnog zatajenja srca u kliničkom ispitivanju bolesnika s difuznim velikostaničnim limfomom B-limfocita kada su primali bevacizumab s doksorubicinom u kumulativnoj dozi višoj od 300 mg/m². U tom je kliničkom ispitivanju faze III uspoređeno liječenje kombinacijom rituksimab/ciklofosamid/doksorubicin/vinkristin/prednizon (R-CHOP) uz bevacizumab s protokolom R-CHOP bez bevacizumaba. Dok je incidencija kongestivnog zatajenja srca u obje skupine bila viša od one zabilježene kod liječenja doksorubicinom, stopa je bila veća u skupini koja je primala R-CHOP uz bevacizumab. Ovi rezultati upućuju na potrebu pomnog kliničkog nadzora uz odgovarajuću procjenu srčane funkcije u bolesnika izloženih kumulativnim dozama doksorubicina višima od 300 mg/m² u kombinaciji s bevacizumabom.

Reakcije preosjetljivosti/infuzijske reakcije (vidjeti dio 4.4 i Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet u daljnjem tekstu)

U nekim su kliničkim ispitivanjima anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije prijavljene češće u bolesnika koji su u kombinaciji s kemoterapijom primali bevacizumab nego u bolesnika koji su primali samo kemoterapiju. Incidencija ovih reakcija je u pojedinim kliničkim ispitivanjima bevacizumaba bila česta (do 5 % u bolesnika liječenih bevacizumabom).

Infekcije

U kliničkom ispitivanju u bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim karcinomom cerviksa (ispitivanje GOG-0240), infekcije stupnja 3-5 prijavljene su u do 24 % bolesnica liječenih bevacizumabom u kombinaciji s paklitakselom i topotekanom u usporedbi s do 13 % bolesnica liječenih paklitakselom i topotekanom.

Zatajenje jajnika/plodnost (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)

U ispitivanju NSABP C-08, ispitivanju faze III adjuvantnog liječenja bevacizumabom bolesnika s karcinomom kolona, u 295 žena u predmenopauzi ispitana je incidencija novih slučajeva zatajenja jajnika, definiranih kao amenoreja u trajanju od tri mjeseca ili više, razina FSH $\geq$ 30 mIU/mL te negativan serumski β -HCG test na trudnoću. Novi slučajevi zatajenja jajnika prijavljeni su u 2,6 % bolesnica u skupini mFOLFOX-6 u usporedbi s 39 % njih u skupini mFOLFOX-6 + bevacizumab. Nakon prekida liječenja bevacizumabom, funkcija jajnika se oporavila u 86,2 % tih žena koje je bilo moguće ocijeniti. Nisu poznati dugoročni učinci liječenja bevacizumabom na plodnost.

Odstupanja laboratorijskih nalaza

Smanjen broj neutrofila, smanjen broj leukocita i prisutnost proteina u mokraći mogu biti povezani s liječenjem bevacizumabom.

Sljedeća odstupanja laboratorijskih nalaza stupnja 3 i 4 (NCI-CTCAE v.3) u svim su se kliničkim ispitivanjima javljala s razlikom od najmanje 2 % između bolesnika liječenih bevacizumabom i odgovarajućih kontrolnih skupina: hiperglikemija, snižena razina hemoglobina, hipokalijemija, hiponatrijemija, smanjen broj leukocita, povišena vrijednost INR-a (internacionalni normalizirani omjer).

Klinička su ispitivanja pokazala da su prolazna povećanja serumske razine kreatinina (u rasponu od 1,5 do 1,9 puta iznad početne vrijednosti), koja su se javljala i uz istodobnu proteinuriju kao i bez nje, povezana s primjenom bevacizumaba. Primijećeno povećanje serumske razine kreatinina nije bilo povezano s većom incidencijom kliničkih manifestacija oštećenja bubrežne funkcije u bolesnika liječenih bevacizumabom.

Ostale posebne populacije

Starije osobe

U randomiziranim kliničkim ispitivanjima pokazalo se da bolesnici stariji od 65 godina imaju povećan rizik za razvoj arterijskih tromboembolijskih reakcija, uključujući cerebrovaskularne incidente (CVI), tranzitorne ishemijske atake (TIA) te infarkte miokarda (IM). Ostale nuspojave liječenja bevacizumabom zabilježene češće u bolesnika starijih od 65 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi od ≤ 65 godina bile su leukopenija i trombocitopenija stupnja 3-4 (NCI-CTCAE v.3) te neutropenija, proljev, mučnina, glavobolja i umor bilo kojeg stupnja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8, pod *Tromboembolija*). U jednom je kliničkom ispitivanju incidencija hipertenzije stupnja ≥ 3 bila dvostruko veća u bolesnika starijih od 65 godina nego u mlađoj dobnoj skupini (< 65 godina). U ispitivanju recidiva karcinoma jajnika rezistentnog na platinu prijavljene su i alopecija, upala sluznice, periferna senzorna neuropatija, proteinurija i hipertenzija, a stopa njihova pojavljivanja u skupini koja je primala kemoterapiju i bevacizumab bila je najmanje 5 % veća u bolesnika liječenih bevacizumabom u dobi od ≥ 65 godina nego u bolesnika liječenih bevacizumabom u dobi od < 65 godina.

U starijih bolesnika (> 65 godina) koji su primali bevacizumab, u odnosu na bolesnike u dobi od ≤ 65 godina liječene bevacizumabom, nije primijećen porast incidencije drugih reakcija, uključujući gastrointestinalne perforacije, komplikacije pri zacjeljivanju rana, kongestivno zatajenje srca i krvarenje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene bevacizumaba u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene.

U ispitivanju BO25041, u kojem se ocjenjivao bevacizumab kao dodatak poslijeoperacijskoj radioterapiji (RT) uz istodobnu i adjuvantnu primjenu temozolomida u pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranim supratentorijalnim, infratentorijalnim, cerebelarnim ili pedunkularnim gliomom visokog stupnja, sigurnosni profil bio je usporediv s onim opaženim kod drugih vrsta tumora u odraslih liječenih bevacizumabom.

U ispitivanju BO20924, u kojem se ispitivao bevacizumab s trenutnom standardnom terapijom u liječenju metastatskog rhabdomyosarkoma i sarkoma mekog tkiva koji nije rhabdomyosarkom, sigurnosni profil lijeka u djece liječene bevacizumabom bio je usporediv s onim primijećenim u odraslih osoba liječenih bevacizumabom.

Bevacizumab nije odobren za primjenu u bolesnika mlađih od 18 godina. U izvješćima objavljenima u literaturi zabilježeni su slučajevi osteonekroze koja nije zahvaćala čeljust u bolesnika mlađih od 18 godina liječenih bevacizumabom.

Tablica 3: Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojave (učestalost*)
Infekcije i infestacije	Nekrotizirajući fasciitis, obično kao posljedica komplikacija pri zacjeljivanju rana, gastrointestinalne perforacije ili stvaranja fistule (rijetko) (vidjeti i dio 4.4).
Poremećaji imunološkog sustava	Reakcije preosjetljivosti i infuzijske reakcije (nepoznato), sa sljedećim mogućim pratećim znakovima: dispneja/otežano disanje, navale vrućine/crvenilo/osip, hipotenzija ili hipertenzija, smanjena saturacija kisikom, bol u prsištu, tresavica i mučnina/povraćanje (vidjeti i dio 4.4 i <i>Reakcije preosjetljivosti/infuzijske reakcije</i> u prethodnom tekstu)
Poremećaji živčanog sustava	Hipertenzivna encefalopatija (vrlo rijetko) (vidjeti i dio 4.4 i <i>Hipertenzija</i> u dijelu 4.8) Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES) (rijetko) (vidjeti i dio 4.4)
Krvožilni poremećaji	Renalna trombotska mikroangiopatija, koja se klinički može iskazati kao proteinurija (nepoznato), kod istodobne primjene sunitiniba ili bez njega. Za dodatne informacije o proteinuriji vidjeti dio 4.4 i <i>Proteinurija</i> u dijelu 4.8.
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Perforacija nosnog septuma (nepoznato) Plućna hipertenzija (nepoznato) Disfonija (često)
Poremećaji probavnog sustava	Ulkus u gastrointestinalnom traktu (nepoznato)
Poremećaji jetre i žuči	Perforacija žučnog mjehura (nepoznato)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti u bolesnika liječenih bevacizumabom, većinom u bolesnika koji su imali poznate čimbenike rizika za osteonekrozu čeljusti, osobito izloženost intravenskim bisfosfonatima i/ili bolest zuba koja je zahtijevala invazivne stomatološke zahvate u anamnezi (vidjeti i dio 4.4). U pedijatrijskih bolesnika liječenih bevacizumabom zabilježeni su slučajevi osteonekroze koja nije zahvaćala čeljust (vidjeti dio 4.8, Pedijatrijska populacija).
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	Primijećeni su slučajevi poremećaja fetusa u žena liječenih bevacizumabom samostalno ili u kombinaciji s poznatim embriotoksičnim kemoterapeutcima (vidjeti dio 4.6)

*ako je učestalost navedena, preuzeta je iz podataka prikupljenih tijekom kliničkih ispitivanja

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Najveća doza ispitana u ljudi (20 mg/kg TT, primijenjena intravenski svaka 2 tjedna) u nekoliko je bolesnika bila povezana s teškom migrenom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori, antineoplastici, ostali antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01XC 07

Lextemy je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Mehanizam djelovanja

Bevacizumab se vezuje na krvožilni endotelni faktor rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), ključni medijator vaskulogeneze i angiogeneze, i time inhibira vezivanje VEGF-a za receptore Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na površini endotelnih stanica. Neutralizacijom biološke aktivnosti VEGF-a smanjuje se vaskularizacija tumora, normalizira preostala tumorska krvožilna mreža i smanjuje stvaranje novih krvnih žila tumora, a time i inhibira njegov rast.

Farmakodinamički učinci

Primjena bevacizumaba ili njegova parentalnog mišjeg protutijela na ksenotransplantacijske modele raka u golih miševa rezultirala je ekstenzivnom antitumorskom aktivnošću u ljudskim zloćudnim tumorima, uključujući rak kolona, dojke, gušterače i prostate. Inhibirana je metastatska progresija bolesti i smanjena je mikrovaskularna propusnost.

Klinička djelotvornost

Metastatski karcinom kolona ili rektuma

Sigurnost primjene i djelotvornost preporučene doze (5 mg/kg TT svaka dva tjedna) u liječenju metastatskog karcinoma kolona ili rektuma ispitane su u tri randomizirana, aktivno kontrolirana klinička ispitivanja u kombinaciji s kemoterapijom prve linije baziranom na fluoropirimidinu. Bevacizumab je kombiniran s dva kemoterapijska protokola:

- AVF2107g: tjedna primjena protokola irinotekan/bolus 5-fluorouracila/folatne kiseline (IFL) kroz ukupno 4 tjedna tijekom svakog šestotjednog ciklusa (Saltzov protokol)
- AVF0780g: u kombinaciji s bolusom 5-fluorouracila/folatne kiseline (5-FU/FA) kroz ukupno 6 tjedana tijekom svakog osmotjednog ciklusa (Roswell-Park protokol)
- AVF2192g: u kombinaciji s bolusom 5-FU/FA kroz ukupno 6 tjedana tijekom svakog osmotjednog ciklusa (Roswell-Park protokol) u bolesnika koji nisu bili optimalni kandidati za primjenu irinotekana u prvoj liniji liječenja.

Provedena su tri dodatna ispitivanja bevacizumaba u bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma: ispitivanje u prvoj liniji liječenja (NO16966), ispitivanje u drugoj liniji liječenja bez prethodne primjene bevacizumaba (E3200) i ispitivanje u drugoj liniji liječenja nakon progresije bolesti uz prethodnu primjenu bevacizumaba u prvoj liniji liječenja (ML18147). U tim je ispitivanjima bevacizumab primjenjivan u kombinaciji s protokolima FOLFOX-4 (5-FU/LV/oksaliplatin) i XELOX (kapecitabin/oksaliplatin) te fluoropirimidin/irinotekan i fluoropirimidin/oksaliplatin u sljedećim režimima doziranja:

- NO16966: bevacizumab u dozi od 7,5 mg/kg TT svaka 3 tjedna u kombinaciji s peroralno primijenjenim kapecitabinom i intravenski primijenjenim oksaliplatinom (XELOX), ili bevacizumab u dozi od 5 mg/kg svaka 2 tjedna u kombinaciji s leukovorinom i bolusom 5-fluorouracila te zatim infuzijom 5-fluorouracila i intravenski primijenjenim oksaliplatinom (FOLFOX-4).
- E3200: bevacizumab u dozi od 10 mg/kg TT svaka 2 tjedna u kombinaciji s leukovorinom i bolusom 5-fluorouracila te zatim infuzijom 5-fluorouracila i intravenski primijenjenim oksaliplatinom (FOLFOX-4) u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni bevacizumabom.

- ML18147: bevacizumab u dozi od 5,0 mg/kg TT svaka 2 tjedna ili Bevacizumab u dozi od 7,5 mg/kg TT svaka 3 tjedna u kombinaciji s fluoropirimidinom/irinotekanom ili fluoropirimidinom/oksaliplatinom u bolesnika u kojih je došlo do progresije bolesti nakon liječenja bevacizumabom u prvoj liniji. Protokoli koji sadrže irinotekan odnosno oksaliplatin promijenjeni su ovisno o tome je li u prvoj liniji primijenjen oksaliplatin ili irinotekan.

AVF2107g

Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III, u kojemu se proučavala primjena bevacizumaba u kombinaciji s IFL-om kao prva linija liječenja metastatskog karcinoma kolona ili rektuma. Randomizirano je 813 bolesnika, u skupinu koja je primala IFL + placebo (skupina 1) ili u skupinu koja je primala IFL + bevacizumab (5 mg/kg svaka 2 tjedna, skupina 2). Treća skupina sa 110 bolesnika primala je bolus 5-FU/FA + bevacizumab (skupina 3). Prema planu ispitivanja uključivanje u treću skupinu prekinuto je čim je utvrđena i prihvatljivom ocijenjena sigurnost primjene bevacizumaba u kombinaciji s protokolom IFL. Liječenje je u svih bolesnika nastavljeno do progresije bolesti. Prosječna ukupna dob iznosila je 59,4 godine; 56,6 % bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status 0, njih 43 % status 1, a 0,4 % status 2. 15,5 % bolesnika prethodno je primilo radioterapiju, a 28,4 % kemoterapiju.

Primarna varijabla za ocjenu djelotvornosti liječenja bilo je ukupno preživljenje (OS). Dodatak bevacizumaba IFL protokolu rezultiralo je statistički značajnim porastom OS-a, preživljenja bez progresije bolesti (PFS) i ukupne stope odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) (vidjeti Tablicu 4). Kliničko poboljšanje, mjereno OS-om, uočeno je u svim unaprijed definiranim podskupinama bolesnika, uključujući i one određene dobi, spolom, funkcionalnim statusom, sijelom primarnog tumora, brojem zahvaćenih organa i trajanjem metastatske bolesti.

Rezultati djelotvornosti bevacizumaba u kombinaciji s IFL kemoterapijom prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje AVF2107g

	AVF2107g	
	Skupina 1 IFL + placebo	Skupina 2 IFL + bevacizumab ^a
Broj bolesnika	411	402
Ukupno preživljenje		
Medijan vremena (mjeseci)	15,6	20,3
95 % CI	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Omjer hazarda ^b	0,660 (p-vrijednost = 0,00004)	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan vremena (mjeseci)	6,2	10,6
Omjer hazarda	0,54 (p-vrijednost < 0,0001)	
Ukupna stopa odgovora		
Stopa (%)	34,8	44,8
	(p-vrijednost = 0,0036)	

^a 5 mg/kg svaka 2 tjedna.

^b u odnosu na kontrolnu skupinu.

Za 110 bolesnika randomiziranih u skupinu 3 (5-FU/FA + bevacizumab) prije prekida uključivanja u tu skupinu medijan OS-a iznosio je 18,3 mjeseca, a medijan PFS-a 8,8 mjeseci.

AVF2192g

Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju faze II, u kojemu se određivala djelotvornost i sigurnost primjene bevacizumaba u kombinaciji s protokolom 5-FU/FA kao prve linije liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma u bolesnika koji nisu bili optimalni kandidati za primjenu irinotekana u prvoj liniji liječenja. Randomizirano je 105 bolesnika u skupinu 5-FU/FA + placebo, a 104 bolesnika u skupinu 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg svaka 2 tjedna). Liječenje je u svih bolesnika nastavljeno do progresije bolesti. Dodavanjem bevacizumaba u dozi od 5 mg/kg protokolu 5-FU/FA svaka dva tjedna povećala se stopa objektivnog odgovora, statistički značajno je produljen PFS uz tendenciju poboljšanja preživljenja u usporedbi s primjenom samo kemoterapije 5-FU/FA.

AVF0780g

Riječ je o randomiziranom, aktivno kontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju faze II, u kojemu se ispitivala primjena bevacizumaba u kombinaciji s protokolom 5-FU/FA u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. Medijan dobi iznosio je 64 godine. 19 % bolesnika prethodno je primilo kemoterapiju, a 14 % radioterapiju. Randomiziran je 71 bolesnik, ili za bolus 5-FU/FA ili za 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg svaka 2 tjedna). Treća skupina od 33 bolesnika primala je bolus 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg svaka 2 tjedna). Bolesnici su liječeni do progresije bolesti. Primarne mjere ishoda ispitivanja bile su stopa objektivnog odgovora i PFS. Dodavanjem bevacizumaba u dozi od 5 mg/kg protokolu 5-FU/FA svaka dva tjedna povećala se stopa objektivnog odgovora, produljio se PFS uz tendenciju poboljšanja preživljenja u usporedbi s primjenom samo kemoterapije 5-FU/FA (vidjeti Tablicu 5). Ovi podaci o djelotvornosti podudaraju se s rezultatima iz ispitivanja AVF2107g.

Podaci o djelotvornosti iz ispitivanja AVF0780g i AVF2192g, u kojima je ispitivana primjena bevacizumaba u kombinaciji s kemoterapijom 5-FU/FA, sažeti su u Tablici 5.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti za ispitivanja AVF0780g i AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Broj bolesnika	36	35	33	105	104
Ukupno preživljenje					
Medijan vremena (mjeseci)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 % CI				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Omjer hazarda	–	0,52	1,01		0,79
p-vrijednost		0,073	0,978		0,16
Preživljenje bez progresije bolesti					
Medijan vremena (mjeseci)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Omjer hazarda		0,44	0,69		0,5
p-vrijednost	–	0,0049	0,217		0,0002
Ukupna stopa odgovora					
Stopa (postotak)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95 % CI	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
p-vrijednost		0,029	0,43		0,055
Trajanje odgovora					
Medijan vremena (mjeseci)	ND	9,3	5,0	6,8	9,2
25. – 75. percentil (mjeseci)	5,5 – ND	6,1 – ND	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

^a 5 mg/kg svaka 2 tjedna.

^b 10 mg/kg svaka 2 tjedna

^c u odnosu na kontrolnu skupinu

ND = nije dostignuto.

NO16966

Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom (za bevacizumab) kliničkom ispitivanju faze III u kojemu se ispitivala primjena bevacizumaba u dozi od 7,5 mg/kg svaka 3 tjedna u kombinaciji s peroralno primijenjenim kapecitabinom i intravenski primijenjenim oksaliplatinom (XELOX), odnosno primjena bevacizumaba u dozi od 5 mg/kg svaka dva tjedna u kombinaciji s leukovorinom i bolusom 5-fluorouracila, nakon čega je slijedila infuzija 5-fluorouracila uz intravensku primjenu oksaliplatina (FOLFOX-4). Ispitivanje se sastojalo od dva dijela: u početnom otvorenom dijelu s dvije skupine (dio I) bolesnici su randomizirani u dvije različite terapijske skupine (XELOX i FOLFOX-4). U sljedećem dijelu (dio II) sastavljenom od 4 skupine prema faktorijskom nacrtu 2 x 2 bolesnici su randomizirani u četiri terapijske skupine (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). U dijelu II je randomizacija bolesnika bila dvostruko slijepa s obzirom na bevacizumab.

U svaku od 4 skupine u dijelu II ispitivanja randomizirano je približno 350 bolesnika.

Tablica 6: Protokoli liječenja u ispitivanju NO16966 (metastatski karcinom kolona ili rektuma)

	Liječenje	Početna doza	Raspored
FOLFOX-4 ili FOLFOX-4 + bevacizumab	oksaliplatin	85 mg/m ² intravenski 2 h	oksaliplatin 1. dana
	leukovorin	200 mg/m ² intravenski 2 h	leukovorin 1. i 2. dana
	5-fluorouracil	400 mg/m ² intravenski bolus, 600 mg/m ² intravenski 22 h	5-fluorouracil intravenski bolus/infuzija, oboje 1. i 2. dana
	placebo ili bevacizumab	5 mg/kg intravenski 30 – 90 min	1. dana prije primjene protokola FOLFOX-4, svaka 2 tjedna
XELOX ili XELOX + bevacizumab	oksaliplatin	130 mg/m ² intravenski 2 h	oksaliplatin 1. dana
	kapecitabin	1000 mg/m ² peroralno dva puta na dan	kapecitabin, peroralno, dva puta na dan tijekom 2 tjedna (slijedi jednodnevni prekid)
	placebo ili bevacizumab	7,5 mg/kg intravenski 30 – 90 min	1. dana prije primjene protokola XELOX, svaka 3 tjedna
5-fluorouracil: intravenska bolus injekcija odmah nakon leukovorina			

Primarni parametar djelotvornosti u ispitivanju bilo je trajanje PFS-a. Ovo je ispitivanje imalo dva primarna cilja: pokazati neinferiornost protokola XELOX u odnosu na protokol FOLFOX-4 te pokazati da je liječenje bevacizumabom u kombinaciji s kemoterapijskim protokolima FOLFOX-4 ili XELOX superiornije od liječenja samo kemoterapijom. Oba su primarna cilja postignuta:

- Neinferiornost protokola XELOX u odnosu na protokol FOLFOX-4 u cjelovitoj je usporedbi dokazana s obzirom na PFS i OS u populaciji bolesnika liječenih prema protokolu koje je bilo moguće ocijeniti.
- Superiornost protokola koji su obuhvaćali bevacizumab u odnosu na samu kemoterapiju u cjelovitoj je usporedbi dokazana s obzirom na PFS u populaciji bolesnika u kojoj je planirano liječenje (ITT populaciji) (Tablica 7).

Sekundarne analize PFS-a, na temelju procjene odgovora tijekom liječenja, potvrdile su značajno superiorniju kliničku korist za bolesnike liječene bevacizumabom (analize prikazane u Tablici 7), što je u skladu sa statistički značajnom koristi opaženom u analizi objedinjenih podataka.

Tablica 7: Ključni rezultati djelotvornosti za analizu superiornosti (ITT populacija, ispitivanje NO16966)

Mjera ishoda (mjeseci)	FOLFOX-4 ili XELOX + placebo (n=701)	FOLFOX-4 ili XELOX + bevacizumab (n=699)	p-vrijednost
Primarna mjera ishoda			
Medijan PFS-a**	8,0	9,4	0,0023
Omjer hazarda (97,5 % CI) ^a	0,83 (0,72 – 0,95)		
Sekundarne mjere ishoda			
Medijan PFS-a (tijekom liječenja)**	7,9	10,4	< 0,0001
Omjer hazarda (97,5 % CI)	0,63 (0,52 – 0,75)		
Ukupna stopa odgovora (procjena ispitivača)**	49,2 %	46,5 %	
Medijan ukupnog preživljenja*	19,9	21,2	0,0769
Omjer hazarda (97,5 % CI)	0,89 (0,76 – 1,03)		

* analiza OS-a prema podacima do 31. siječnja 2007.

** primarna analiza prema podacima do 31. siječnja 2006.

^a u odnosu na kontrolnu skupinu

U podskupini bolesnika liječenih protokolom FOLFOX medijan PFS-a iznosio je 8,6 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo, a 9,4 mjeseca u bolesnika liječenih bevacizumabom: omjer hazarda (engl. *Hazard Ratio*, HR) = 0,89; 97,5 % CI = [0,73; 1,08]; p-vrijednost = 0,1871. U podskupini bolesnika liječenih protokolom XELOX medijan preživljenja bez progresije bolesti je iznosio 7,4 mjeseca u bolesnika koji su primali placebo, u usporedbi s 9,3 mjeseca u bolesnika liječenih bevacizumabom: HR = 0,77; 97,5 % CI = [0,63; 0,94]; p-vrijednost = 0,0026.

Medijan OS-a iznosio je 20,3 mjeseca u bolesnika u podskupini liječenoj protokolom FOLFOX koji su primali placebo, a 21,2 mjeseca u onih liječenih bevacizumabom: HR = 0,94; 97,5 % CI = [0,75; 1,16]; p-vrijednost = 0,4937. U podskupini liječenoj protokolom XELOX, medijan ukupnog preživljenja bio je 19,2 mjeseca u bolesnika koji su dobivali placebo, u usporedbi s 21,4 mjeseca u bolesnika liječenih bevacizumabom, HR = 0,84; 97,5 % CI = [0,68; 1,04]; p-vrijednost = 0,0698.

ECOG E3200

Riječ je o randomiziranom, aktivno kontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju faze III u kojemu se ispitivao bevacizumab u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna u kombinaciji s leukovorinom i bolusom 5-fluorouracilom, a zatim infuzijom 5-fluorouracila uz intravensku primjenu oksaliplatina (FOLFOX-4) u prethodno liječenih bolesnika (druga linija) s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom. U skupinama koje su primale kemoterapiju, u liječenju protokolom FOLFOX-4 koristile su se doze i raspored doziranja jednaki onima prikazanim u Tablici 6 za ispitivanje NO16966.

Primarni parametar djelotvornosti ispitivanja bio je OS, definirano kao vrijeme od randomizacije do smrti uzrokovane bilo kojim uzrokom. Randomizirano je 829 bolesnika (292 za protokol FOLFOX-4, 293 za bevacizumab + FOLFOX-4 i 244 za monoterapiju bevacizumabom). Dodatak bevacizumaba protokolu FOLFOX-4 rezultirao je statistički značajnim produljenjem preživljenja. Uočeno je i statistički značajno produljenje PFS-a i povećanje stope objektivnog odgovora (vidjeti Tablicu 8).

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab ^a
Broj bolesnika	292	293
Ukupno preživljenje		
Medijan (mjeseci)	10,8	13,0
95 % CI	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Omjer hazarda ^b	0,751 (p-vrijednost = 0,0012)	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan (mjeseci)	4,5	7,5
Omjer hazarda	0,518 (p-vrijednost < 0,0001)	
Ukupna stopa odgovora na liječenje		
Stopa	8,6 %	22,2 %
	(p-vrijednost < 0,0001)	

^a 10 mg/kg TT svaka 2 tjedna

^b u odnosu na kontrolnu skupinu

Nije opažena značajna razlika u duljini OS-a između bolesnika koji su primali bevacizumab u monoterapiji i bolesnika liječenih protokolom FOLFOX-4. PFS i stopa objektivnog odgovora bili su lošiji u skupini koja je primala bevacizumab u monoterapiji nego u skupini liječenoj protokolom FOLFOX-4.

ML18147

Riječ je o randomiziranom, kontroliranom, otvorenom ispitivanju faze III u kojemu se ispitivao bevacizumab u dozi od 5,0 mg/kg svaka 2 tjedna ili 7,5 mg/kg svaka 3 tjedna u kombinaciji s kemoterapijom na bazi fluoropirimidina u usporedbi s primjenom samo kemoterapije na bazi fluoropirimidina u bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma u kojih je došlo do progresije bolesti nakon prve linije liječenja koja je obuhvaćala bevacizumab.

Bolesnici s histološki potvrđenim metastatskim karcinomom kolona ili rektuma i progresijom bolesti su unutar 3 mjeseca od prekida primjene bevacizumaba u prvoj liniji liječenja randomizirani u omjeru 1:1 da primaju kemoterapiju s fluoropirimidinom/oksaliplatinom ili fluoropirimidinom/irinotekanom (ta je kemoterapija bila promijenjena ovisno o kemoterapiji u prvoj liniji), s bevacizumabom ili bez njega. Liječenje se nastavilo do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda bio je OS, definiran kao vrijeme od randomizacije do smrti zbog bilo kojeg razloga.

Ukupno je randomizirano 820 bolesnika. Dodavanje bevacizumaba kemoterapiji na bazi fluoropirimidina dovelo je do statistički značajnog produljenja preživljenja u bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma u kojih je došlo do progresije bolesti nakon prve linije liječenja koja je sadržavala bevacizumab (ITT = 819) (vidjeti Tablicu 9).

Tablica 9: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje ML18147 (ITT populacija)

	ML18147	
	kemoterapija na bazi fluoropirimidina/irinotekana ili fluoropirimidina/oksaliplatin a	kemoterapija na bazi fluoropirimidina/irinotekana ili fluoropirimidina/oksaliplatin a + bevacizumab ^a
Broj bolesnika	410	409
<u>Ukupno preživljenje</u>		
Medijan (mjeseci)	9,8	11,2
Omjer hazarda (95 % CI)	0,81 (0,69; 0,94) (p-vrijednost = 0,0062)	
<u>Preživljenje bez progresije bolesti</u>		
Medijan (mjeseci)	4,1	5,7
Omjer hazarda (95 % CI)	0,68 (0,59; 0,78) (p-vrijednost ≤ 0,0001)	
<u>Stopa objektivnog odgovora (ORR)</u>		
Bolesnici obuhvaćeni analizom	406	404
Stopa	3,9 %	5,4 %
	♦ (p-vrijednost = 0,3113)	

^a5,0 mg/kg svaka 2 tjedna ili 7,5 mg/kg svaka 3 tjedna

Opaženo je i statistički značajno poboljšanje PFS-a. Stopa objektivnog odgovora bila je niska u obje terapijske skupine, a razlika nije bila statistički značajna.

U ispitivanju E3200 je u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni bevacizumabom primijenjena doza bevacizumaba ekvivalentna dozi od 5 mg/kg na tjedan, dok je u ispitivanju ML18147 u bolesnika prethodno liječenih bevacizumabom primijenjena doza bevacizumaba ekvivalentna dozi od 2,5 mg/kg na tjedan. Usporedba podataka o djelotvornosti i sigurnosti između ta dva ispitivanja ograničena je razlikama prije svega u populacijama bolesnika, prethodnoj izloženosti bevacizumabu i kemoterapijskim protokolima. I doze bevacizumaba ekvivalentne dozi od 5 mg/kg na tjedan i one ekvivalentne dozi od 2,5 mg/kg na tjedan pružile su statistički značajnu korist s obzirom na OS (HR 0,751 u ispitivanju E3200; HR 0,81 u ispitivanju ML18147) i PFS (HR 0,518 u ispitivanju E3200; HR 0,68 u ispitivanju ML18147). Što se tiče sigurnosti primjene, u ispitivanju E3200 ukupna incidencija nuspojava stupnja 3-5 bila je veća nego u ispitivanju ML18147.

Metastatski karcinom dojke

Djelotvornost liječenja bevacizumabom u kombinaciji s dva zasebna kemoterapijska lijeka ispitana je u dva velika ispitivanja faze III, u kojima je primarna mjera ishoda bio PFS. U oba su ispitivanja opažena klinički i statistički značajna poboljšanja PFS-a.

Slijedi sažeti pregled rezultata PFS-a za svaki kemoterapijski lijek obuhvaćen indikacijom:

- Ispitivanje E2100 (paklitaksel)
 - Medijan produljenja PFS-a: 5,6 mjeseci, HR = 0,421 (p < 0,0001; 95 % CI = 0,343; 0,516)
- Ispitivanje AVF3694g (kapecitabin)
 - Medijan produljenja PFS-a: 2,9 mjeseci, HR = 0,69 (p = 0,0002; 95 % CI = 0,56; 0,84)

Dodatne pojedinosti i rezultati svakoga od ispitivanja navedeni su u nastavku.

ECOG E2100

Ispitivanje E2100 bilo je otvoreno, randomizirano, aktivno kontrolirano multicentrično kliničko ispitivanje u kojemu se ispitala primjena bevacizumaba u kombinaciji s paklitakselom u liječenju lokalno recidivirajućeg ili metastatskog karcinoma dojke u bolesnika koji prethodno nisu primali kemoterapiju za lokalno recidivirajuću ili metastatsku bolest. Bolesnici su randomizirani u skupinu koja je primala samo paklitaksel (90 mg/m² intravenski u trajanju od jednog sata, jedanput na tjedan tijekom tri od četiri tjedna), ili paklitaksel u kombinaciji s bevacizumabom (10 mg/kg intravenskom infuzijom svaka dva tjedna). Bila je dopuštena prethodna hormonska terapija radi liječenja metastatske bolesti. Adjuvantna terapija taksanom bila je dopuštena samo ako je završila najmanje 12 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje. Od 722 bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju većina je imala HER2-negativan oblik bolesti (90 %), uz mali broj bolesnika u kojih status nije bio poznat (8 %) ili su imali potvrđen HER2-pozitivan status (2 %), te su prethodno ili bili liječeni trastuzumabom ili nisu bili smatrani pogodnima za liječenje trastuzumabom. Nadalje, 65 % bolesnika je primilo adjuvantnu kemoterapiju, od toga u 19 % slučajeva taksane, a u 49 % antracikline. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s metastazama u središnjem živčanom sustavu, uključujući prethodno liječene ili odstranjene lezije mozga.

U ispitivanju E2100 bolesnici su liječeni do progresije bolesti. U situacijama u kojima je bilo potrebno prije vremena prekinuti kemoterapiju, nastavljena je monoterapija bevacizumabom do progresije bolesti. Karakteristike bolesnika bile su slične u obje ispitivane skupine. Primarna mjera ishoda ovog ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS), na temelju ispitivačeve procjene progresije bolesti. Dodatno je provedena i neovisna revizija primarne mjere ishoda. Rezultati ovog ispitivanja prikazani su u Tablici 10.

Tablica 10: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje E2100

Preživljenje bez progresije bolesti				
	Procjena ispitivača*		Procjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva	
	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel/ bevacizumab (n=368)	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel/ bevacizumab (n=368)
Medijan PFS-a (mjeseci)	5,8	11,4	5,8	11,3
HR (95 % CI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
Stope odgovora na liječenje (za bolesnike s mjerljivom bolešću)				
	Procjena ispitivača		Procjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva	
	Paklitaksel (n=273)	Paklitaksel/ bevacizumab (n=252)	Paklitaksel (n=243)	Paklitaksel/ bevacizumab (n=229)
% bolesnika s objektivnim odgovorom	23,4	48,0	22,2	49,8
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	

* primarna analiza

Ukupno preživljenje		
	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel/ bevacizumab (n=368)
Medijan OS-a (mjeseci)	24,8	26,5
HR (95 % CI)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-vrijednost	0,1374	

Klinička korist bevacizumaba, određena prema PFS-a, uočena je u svim unaprijed definiranim ispitanim podskupinama (uključujući razdoblje bez bolesti, broj metastatskih sjela, prethodno liječenje adjuvantnom kemoterapijom i status estrogenskih receptora (ER)).

AVF3694g

Ispitivanje AVF3694g bilo je multicentrično, randomizirano, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze III u kojemu se ispitala djelotvornost i sigurnost primjene bevacizumaba u kombinaciji s kemoterapijom u odnosu na kemoterapiju plus placebo, u prvoj liniji liječenja bolesnika s HER2 negativnim metastatskim ili lokalno recidivirajućim karcinomom dojke.

Izbor kemoterapije bio je prepušten ispitivaču prije randomizacije u omjeru 2:1 za kemoterapiju plus bevacizumab u odnosu na kemoterapiju plus placebo. Moguća kemoterapija obuhvaćala je kapecitabin, taksan (paklitaksel vezan za proteine, docetaksel) i lijekove na bazi antraciklina (doksorubicin/ciklofosamid, epirubicin/ciklofosamid, 5-fluorouracil/doksorubicin/ciklofosamid, 5-fluorouracil/epirubicin/ciklofosamid) koji su davani svaka tri tjedna. Bevacizumab odnosno placebo davani su u dozi od 15 mg/kg svaka tri tjedna.

Ovo je ispitivanje obuhvatilo tri faze: slijepu fazu liječenja, neobaveznu otvorenu fazu nakon progresije bolesti te fazu praćenja preživljenja. Tijekom slijepe faze liječenja bolesnici su primali kemoterapiju i lijek (bevacizumab odnosno placebo) svaka 3 tjedna do nastupa progresije bolesti, toksičnosti koja ograničava daljnje liječenje ili smrti. Čim bi se potvrdila progresija bolesti, bolesnici koji su ušli u neobaveznu otvorenu fazu ispitivanja mogli su primati bevacizumab u kombinaciji sa širokim izborom lijekova druge linije.

Statističke analize napravljene su posebno za: 1) bolesnike koji su primali kapecitabin u kombinaciji s bevacizumabom odnosno placebom te 2) bolesnike koji su primali kemoterapiju na bazi taksana ili antraciklina u kombinaciji s bevacizumabom odnosno placebom. Primarna mjera ishoda ispitivanja bio je PFS prema ocjeni ispitivača. Osim toga, primarnu mjeru ishoda ocijenilo je i neovisno ocjenjivačko povjerenstvo.

U Tablici 11 prikazani su rezultati za PFS i stope odgovora na liječenje dobiveni analizama prema konačnom protokolu za kapecitabin kohortu iz ispitivanja AVF3694g koja je bila dizajnirana na način da ima neovisnu statističku snagu. Uz to su prikazani i rezultati eksploracijske analize OS-a, koji obuhvaćaju dodatnih sedam mjeseci praćenja (oko 46 % bolesnika je umrlo). Postotak bolesnika koji su u otvorenoj fazi primali bevacizumab iznosio je 62,1 % u skupini kapecitabin + placebo te 49,9 % u skupini kapecitabin + bevacizumab.

Tablica 11: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje AVF3694g: – kapecitabin^a i bevacizumab/placebo (kap + bevacizumab/pl)

Preživljenje bez progresije bolesti ^b				
	Procjena ispitivača		Procjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva	
	Kap + pl (n= 206)	Kap + bevacizumab (n= 409)	Kap + pl (n= 206)	Kap + bevacizumab (n= 409)
Medijan PFS-a (mjeseci)	5,7	8,6	6,2	9,8
Omjer hazarda u odnosu na skupinu na placebo (95 % CI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-vrijednost	0,0002		0,0011	
Stopa odgovora (za bolesnike s mjerljivom bolešću) ^b				
	Kap + pl (n= 161)		Kap + bevacizumab (n= 325)	
% bolesnika s objektivnim odgovorom	23,6		35,4	
p-vrijednost	0,0097			
Ukupno preživljenje ^b				
HR (95 % CI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-vrijednost (eksploracijska)	0,33			

^a1000 mg/m² peroralno dvaput na dan tijekom 14 dana, svaka 3 tjedna

^bStratificirana analiza obuhvatila je sve događaje progresije i smrti izuzev tamo gdje je prije nego je utvrđena progresija uvedena terapija koja nije obuhvaćena protokolom ispitivanja; podaci o ovim bolesnicima su izostavljeni kod posljednje procjene tumora prije uvođenja terapije koja nije obuhvaćena protokolom.

Napravljena je nestratificirana analiza PFS-a (prema ocjeni ispitivača) koja nije isključila bolesnike koji su prije progresije bolesti primali terapiju koja nije bila obuhvaćena protokolom. Rezultati ove analize bili su vrlo slični primarnim rezultatima PFS-a.

Karcinom pluća nemalih stanica (NSCLC)

Prva linija liječenja neskvamoznog NSCLC-a u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine

Sigurnost primjene i djelotvornost bevacizumaba u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine kao prvom linijom liječenja bolesnika koji boluju od neskvamoznog karcinoma pluća nemalih stanica (NSCLC) ispitana je u ispitivanjima E4599 i BO17704. Korist za OS dokazana je u ispitivanju E4599 uz primjenu bevacizumaba u dozi od 15 mg/kg svaka 3 tjedna. Ispitivanje BO17704 pokazalo je da bevacizumab i u dozi od 7,5 mg/kg svaka 3 tjedna i u dozi od 15 mg/kg svaka 3 tjedna produljuje PFS-a te povećava stopu odgovora na liječenje.

E4599

E4599 je bilo otvoreno, randomizirano, aktivno kontrolirano, multicentrično kliničko ispitivanje u kojemu se procjenjivala primjena bevacizumaba u prvoj liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim (stadij IIIB sa zloćudnim pleuralnim izljevom), metastatskim ili recidivirajućim karcinomom pluća nemalih stanica u kojem histološki ne prevladavaju skvamozne stanice.

Bolesnici su randomizirani u skupinu koja je primala kemoterapiju na bazi platinskog spoja (paklitaksel 200 mg/m²) i karboplatin AUC = 6,0, oba intravenskom infuzijom (PK) 1. dana svakog

trotjednog ciklusa u trajanju do najviše šest ciklusa, ili u skupinu koja je primala isti kemoterapijski protokol na bazi platine (PK) uz bevacizumab u dozi od 15 mg/kg primijenjen intravenskom infuzijom 1. dana svakog trojednog ciklusa. Nakon završetka šest ciklusa kemoterapije s karboplatinom i paklitakselom ili preuranjenog prekida kemoterapije, bolesnici u skupini koja je primala bevacizumab + karboplatin i paklitaksel nastavili su primati samo bevacizumab svaka 3 tjedna do progresije bolesti. U te je dvije skupine randomizirano 878 bolesnika.

Od bolesnika koji su tijekom ispitivanja primali ispitivani lijek, njih 32,2 % (136/422) je primilo 7-12 aplikacija bevacizumaba, a 21,1 % (89/422) 13 ili više aplikacija bevacizumaba.

Primarna mjera ishoda bilo je trajanje preživljenja. Rezultati su prikazani u Tablici 12.

Tablica 12: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje E4599

	Skupina 1 Karboplatin/paklitaksel	Skupina 2 Karboplatin/paklitaksel + bevacizumab 15 mg/kg svaka 3 tjedna
Broj bolesnika	444	434
Ukupno preživljenje		
Medijan (mjeseci)	10,3	12,3
Omjer hazarda	0,80 (p= 0,003) 95 % CI (0,69; 0,93)	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan (mjeseci)	4,8	6,4
Omjer hazarda	0,65 (p < 0,0001) 95 % CI (0,56; 0,76)	
Ukupna stopa odgovora		
Stopa (postotak)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

U eksploracijskoj analizi je utvrđeno da je opseg koristi liječenja bevacizumabom u pogledu OS-a bio manje izražen u podskupini bolesnika koji histološki nisu imali adenokarcinom.

BO17704

Ispitivanje BO17704 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III u kojem je bevacizumab kao dodatak cisplatinu i gemcitabinu uspoređivan s placebom, cisplatinom i gemcitabinom u bolesnika s lokalno uznapredovalim (stadij IIIb s metastazama u supraklavikularnim limfnim čvorovima ili sa zloćudnim pleuralnim ili perikardijalnim izljevom), metastatskim ili recidivirajućim neskvamoznim karcinomom pluća nemalih stanica, koji ranije nisu primali kemoterapiju. Primarna mjera ishoda bio je PFS, dok su sekundarne mjere ishoda obuhvaćale i trajanje OS-a.

Bolesnici su randomizirani ili u skupinu koja je primala kemoterapiju na bazi platine, i to cisplatin u dozi od 80 mg/m² primijenjen intravenskom infuzijom 1. dana i gemcitabin u dozi od 1250 mg/m² primijenjen intravenskom infuzijom 1. i 8. dana svakog trojednog ciklusa u trajanju do najviše 6 ciklusa (CG) i placebo ili u skupine koje su primale CG u kombinaciji s bevacizumabom u dozi od 7,5 ili 15 mg/kg, primijenjenim intravenskom infuzijom 1. dana svakog trojednog ciklusa. U skupinama koje su primale bevacizumab bolesnici su mogli dobivati bevacizumab i kao jedini lijek svaka tri tjedna do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti. Rezultati ispitivanja pokazuju da je 94 % (277/296) bolesnika koji su ispunjavali uvjete u 7. ciklusu nastavilo liječenje samo bevacizumabom. Visok udio bolesnika (oko 62 %) je u nastavku liječenja primao različite antitumorske lijekove koji nisu navedeni u protokolu, a koji su mogli utjecati na analizu OS-a.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 13.

Tablica 13: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje BO17704

	Cisplatin/gemcitabin + placebo	Cisplatin/gemcitabin + bevacizumab 7,5 mg/kg svaka 3 tjedna	Cisplatin/gemcitabin + bevacizumab 15 mg/kg svaka 3 tjedna
Broj bolesnika	347	345	351
Preživljenje bez progresije bolesti			
Medijan (mjeseci)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Omjer hazarda		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Najbolja stopa ukupnog odgovora ^a	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p=0,0023)

^abolesnici s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja

Ukupno preživljenje			
Medijan (mjeseci)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Omjer hazarda		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Prva linija liječenja neskvamoznog NSCLC-a s aktivirajućim mutacijama EGFR-a u kombinaciji s erlotinibom

JO25567

Ispitivanje JO25567 bilo je randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze II, provedeno u Japanu s ciljem utvrđivanja djelotvornosti i sigurnosti bevacizumaba kao dodatka erlotinibu u bolesnika oboljelih od neskvamoznog NSCLC-a s aktivirajućim mutacijama EGFR-a (delecija eksona 19 ili mutacija L858R u eksonu 21) koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za bolest stadija IIIB/IV ili recidivirajuću bolest.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva. Sekundarne mjere ishoda uključivale su OS, stopu odgovora, stopu kontrole bolesti, trajanje odgovora i sigurnost.

U svakog se bolesnika prije probira određivao status mutacija EGFR-a, nakon čega su 154 bolesnika randomizirana ili u skupinu koja je primala erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg na dan, peroralno + bevacizumab [15 mg/kg intravenski svaka 3 tjedna]) ili u skupinu koja je primala monoterapiju erlotinibom (150 mg na dan, peroralno) do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Ako nije došlo do progresije bolesti, prekid primjene jednog od lijekova uključenih u ispitivanje u skupini liječenoj erlotinibom + bevacizumabom nije uzrokovao prekid primjene drugog lijeka uključenog u ispitivanje kao što je specificirano u protokolu ispitivanja.

Rezultati djelotvornosti za ovo ispitivanje prikazani su u Tablici 14.

Tablica 14: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje JO25567

	Erlotinib N = 77[#]	Erlotinib + bevacizumab N = 75[#]
PFS[^] (mjeseci)		
Medijan	9,7	16,0
HR (95 % CI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-vrijednost	0,0015	
Stopa ukupnog odgovora		
Stopa (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p-vrijednost	0,4951	
Ukupno preživljenje* (mjeseci)		
Medijan	47,4	47,0
HR (95 % CI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-vrijednost	0,3267	

[#]Ukupno su randomizirana 154 bolesnika (ECOG funkcionalni status 0 ili 1). Međutim, dva su randomizirana bolesnika prekinula sudjelovanje u ispitivanju prije nego što su primila bilo koju ispitivanu terapiju

[^]Zaslijepljena neovisna ocjena podataka (engl. *Blinded independent review*) (protokolom definirana primarna analiza)

*Eksploracijska analiza: konačna analiza OS-a na temelju podataka prikupljenih do 31. listopada 2017., umrlo je približno 59 % bolesnika.

CI, interval pouzdanosti; HR, omjer hazarda na temelju nestratificirane Coxove regresijske analize; ND, nije dostignuto.

Uznappedovali i/ili metastatski karcinom bubrežnih stanica

Bevacizumab u kombinaciji s interferonom alfa-2a u prvoj liniji liječenja uznapredovalog i/ili metastatskog karcinoma bubrežnih stanica (BO17705)

Radi se o randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze III kojim se uspoređivala djelotvornost i sigurnost primjene bevacizumaba u kombinaciji s interferonom (IFN) alfa-2a u odnosu na liječenje samim interferonom alfa-2a u prvoj liniji liječenja metastatskog karcinoma bubrežnih stanica. Randomizirano je 649 bolesnika (od kojih je 641 liječen) funkcionalnog statusa po Karnofskom ≥ 70 %, bez metastaza u središnjem živčanom sustavu i sa zadovoljavajućom funkcijom organa. Bolesnicima je prethodno učinjena nefrektomija zbog primarnog karcinoma bubrežnih stanica. Bevacizumab u dozi od 10 mg/kg primjenjivao se svaka 2 tjedna do progresije bolesti. Interferon alfa-2a se primjenjivao najdulje 52 tjedna ili do progresije bolesti u preporučenoj početnoj dozi od 9 milijuna IU tri puta tjedno, uz mogućnost postupnog (u dva koraka) smanjenja doze na 3 milijuna IU tri puta tjedno. Bolesnici su bili stratificirani po zemljama i rezultatu po Motzeru, a terapijske skupine su bile dobro uravnotežene u pogledu prognostičkih faktora.

Primarna mjera ishoda bio je OS, dok su sekundarne mjere ishoda obuhvaćale i PFS. Dodavanjem bevacizumaba interferonu alfa-2a značajno se produljio PFS i stopa objektivnog odgovora tumora. Ti su rezultati potvrđeni neovisnim radiološkim pregledom. Međutim, produljenje OS-a, kao primarne mjere ishoda, za 2 mjeseca nije bilo statistički značajno (HR= 0,91). Velik udio bolesnika (oko 63 % za IFN/placebo; 55 % za bevacizumab/IFN) je nakon završetka ispitivanja primao različite nespecificirane antitumorske terapije, uključujući antineoplastičke lijekove, što je moglo utjecati na analizu ukuOS-a.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 15.

Tablica 15: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje BO17705

	BO17705	
	Placebo+ IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Broj bolesnika	322	327
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan (mjeseci)	5,4	10,2
Omjer hazarda	0,63	
95 % CI	0,52; 0,75	
	(p-vrijednost < 0,0001)	
Stopa (%) objektivnog odgovora u bolesnika s mjerljivom bolešću		
N	289	306
Stopa odgovora	12,8%	31,4%
	(p-vrijednost < 0,0001)	

^aInterferon alfa-2a 9 milijuna IU 3 puta tjedno

^bBevacizumab 10 mg/kg svaka 2 tjedna

Ukupno preživljenje		
Medijan (mjeseci)	21,3	23,3
Omjer hazarda	0,91	
95 % CI	0,76; 1,10	
	(p-vrijednost = 0,3360)	

Eksploracijski multivarijatni Coxov regresijski model sa selekcijom unatrag (engl. *backward selection*) pokazao je da su sljedeći ishodišni prognostički čimbenici izrazito povezani s preživljenjem, neovisno o liječenju: spol, broj bijelih krvnih stanica, trombociti, gubitak tjelesne težine tijekom 6 mjeseci prije uključanja u ispitivanje, broj metastatskih sjela, zbroj najdužeg promjera ciljnih lezija i procjena po Motzeru. Nakon prilagodbe za navedene ishodišne čimbenike dobiven je omjer hazarda liječenja od 0,78 (95 % CI [0,63;0,96]; p = 0,0219), koji ukazuje da je rizik od smrti u skupini bevacizumab + IFN alfa-2a bio 22 % manji nego u bolesnika koji su primali IFN alfa-2a.

U 97 bolesnika koji su primali IFN alfa-2a i 131 bolesnika koji je primao bevacizumab doza interferona alfa-2a smanjena je s 9 milijuna IU na 6 ili 3 milijuna IU tri puta tjedno, kako je prethodno utvrđeno u protokolu ispitivanja. Analiza podskupina pokazala je da smanjenje doze IFN alfa-2a nije utjecalo na djelotvornost kombinacije bevacizumaba i IFN alfa-2a, sudeći po udjelima PFS-a u promatranom vremenu. U 131 bolesnika koji su primali bevacizumab + IFN alfa-2a i kojima je doza IFN alfa-2a smanjena i održana tijekom ispitivanja na 6 ili 3 milijuna IU, stopa PFS-a iznosila je 73 % nakon 6 mjeseci, 52 % nakon 12 mjeseci te 21 % nakon 18 mjeseci, u usporedbi sa 61 %, 43 % odnosno 17 % u ukupnoj populaciji bolesnika koji su primali bevacizumab + IFN alfa-2a.

AVF2938

Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju faze II kojim se ispitala primjena bevacizumaba u dozi od 10 mg/kg svaka dva tjedna u usporedbi s istom dozom bevacizumaba u kombinaciji s erlotinibom u dozi od 150 mg na dan, u bolesnika s metastatskim svjetlostaničnim karcinomom bubrežnih stanica. U ovom su ispitivanju ukupno 104 bolesnika randomizirana u dvije terapijske skupine: 53 za liječenje bevacizumabom u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna u kombinaciji s placebo, a 51 za liječenje bevacizumabom u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna u kombinaciji s erlotinibom u dozi od 150 mg na dan. Analiza primarne mjere ishoda pokazala je da nema razlike između skupine liječene kombinacijom bevacizumab + placebo i skupine liječene kombinacijom bevacizumab + erlotinib (medijan PFS-a 8,5 naprama 9,9 mjeseci). Sedam bolesnika u svakoj skupini postiglo je objektivni odgovor. Dodavanje erlotiniba bevacizumabu nije poboljšalo OS (HR = 1,764; p = 0,1789), trajanje objektivnog odgovora (6,7 naprama 9,1 mjeseci) niti vrijeme do progresije simptoma (HR = 1,172; p = 0,5076).

Riječ je o randomiziranom ispitivanju faze II u kojem se uspoređivala djelotvornost i sigurnost primjene bevacizumaba u odnosu na placebo. Ukupno je 116 bolesnika randomizirano u tri skupine. Jedna je skupina primala bevacizumab u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna ($n = 39$), druga u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna ($n = 37$), a treća je skupina primala placebo ($n = 40$). Preliminarna analiza pokazala je značajno produljenje vremena do progresije bolesti u skupini koja je primala bevacizumab u dozi od 10 mg/kg u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (omjer hazarda 2,55; $p < 0,001$). Istodobno je utvrđena mala razlika, granične značajnosti, u vremenu do progresije bolesti u skupini koja je primala dozu od 3 mg/kg u odnosu na skupinu na placebo (omjer hazarda 1,26; $p = 0,053$). U četiri bolesnika, koji su svi primali bevacizumab u dozi od 10 mg/kg, postignut je objektivni (djelomičan) odgovor, a stopa ukupnog odgovora na liječenje za dozu od 10 mg/kg iznosila je 10 %.

Epitelni karcinom jajnika, karcinom jajovoda i primarni peritonealni karcinom

Prva linija liječenja karcinoma jajnika

Sigurnost primjene i djelotvornost bevacizumaba u prvoj liniji liječenja bolesnica s epitelnim karcinomom jajnika, karcinomom jajovoda ili primarnim peritonealnim karcinomom ispitivane su u dva ispitivanja faze III (GOG-0218 i BO17707), koja su procjenjivala učinak dodavanja bevacizumaba karboplatinu i paklitakselu u usporedbi s liječenjem samo tim kemoterapijskim protokolom.

GOG-0218

Ispitivanje GOG-0218 bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze III u tri skupine, koje je procjenjivalo učinak dodavanja bevacizumaba odobrenom kemoterapijskom protokolu (karboplatin i paklitaksel) u bolesnica s uznapredovalim (stadiji IIIB, IIIC i IV prema FIGO klasifikaciji, verzija iz 1988.) epitelnim karcinomom jajnika, karcinomom jajovoda ili primarnim peritonealnim karcinomom.

Bolesnice koje su prethodno liječene bevacizumabom ili sustavnom terapijom za liječenje karcinoma jajnika (npr. kemoterapijom, terapijom monoklonskim protutijelom, terapijom inhibitorom tirozin kinaze ili hormonskom terapijom) ili radioterapijom abdomena ili zdjelice bile su isključene iz ispitivanja.

Ukupno su randomizirane 1873 bolesnice u jednakim omjerima u sljedeće tri skupine:

- skupina CPP: pet ciklusa placeba (počevši od 2. ciklusa) u kombinaciji sa 6 ciklusa karboplatina (AUC 6) i paklitaksela (175 mg/m²), nakon čega je slijedio samo placebo u ukupnom trajanju od 15 mjeseci liječenja
- skupina CPB15: pet ciklusa bevacizumaba (15 mg/kg svaka 3 tjedna, počevši od 2. ciklusa) u kombinaciji sa 6 ciklusa karboplatina (AUC 6) i paklitaksela (175 mg/m²), nakon čega je slijedio samo placebo u ukupnom trajanju do 15 mjeseci liječenja
- skupina CPB15+: pet ciklusa bevacizumaba (15 mg/kg svaka 3 tjedna, počevši od 2. ciklusa) u kombinaciji sa 6 ciklusa karboplatina (AUC 6) i paklitaksela (175 mg/m²), nakon čega je slijedila trajna primjena bevacizumaba (15 mg/kg svaka 3 tjedna) kao jedinog lijeka u ukupnom trajanju do 15 mjeseci liječenja.

Većina bolesnica obuhvaćenih ispitivanjem bile su bijele rase (87 % u sve tri skupine), medijan dobi iznosio je 60 godina u skupinama CPP i CPB15, a 59 godina u skupini CPB15+, dok je 29 % bolesnica u skupinama CPP i CPB15 te 26 % u skupini CPB15+ bilo starije od 65 godina. Sveukupno je približno 50 % bolesnica imalo GOG (Gynecologic Oncology Group) funkcionalni status 0 na početku liječenja, njih 43 % imalo je GOG funkcionalni status 1, a 7 % GOG funkcionalni status 2. Većina bolesnica bolovala je od epitelnog karcinoma jajnika (82 % u skupinama CPP i CPB15, a 85 % u skupini CPB15+), nakon čega je po učestalosti slijedio primarni peritonealni karcinom (16 % u skupini CPP, 15 % u skupini CPB15, 13 % u skupini CPB15+) te karcinom jajovoda (1 % u skupini CPP, 3 % u skupini CPB15, 2 % u skupini CPB15+). Većina je bolesnica po histološkom tipu imala serozni adenokarcinom (85 % u skupinama CPP i CPB15 te 86 % u skupini CPB15+). Približno 34 %

bolesnica imalo je po FIGO klasifikaciji bolest stadija III uz optimalno odstranjenu tumorsku masu, ali uz velik rezidualni tumor; 40 % bolesnica bolest stadija III uz suboptimalno odstranjenu tumorsku masu, a 26 % bolesnica bilo je u stadiju IV.

Primarna mjera ishoda bio je PFS, prema ispitivačevoj procjeni progresije bolesti na temelju radioloških snimaka, razine CA-125 ili simptomatskog pogoršanja po protokolu. Dodatno je provedena i unaprijed određena analiza podataka u koju nisu bili uključeni slučajevi porasta razine CA-125, kao i neovisna procjena PFS-a na temelju radioloških snimaka.

Ispitivanje je ispunilo svoj primarni cilj – produljenje PFS-a. U usporedbi s bolesnicama liječenima samo kemoterapijom (karboplatin i paklitaksel) u prvoj liniji liječenja, bolesnice koje su dobivale 15 mg/kg bevacizumaba svaka tri tjedna u kombinaciji s kemoterapijom te nastavile primati samo bevacizumab (CPB15+) imale su klinički i statistički značajno poboljšano PFS-a.

U bolesnica koje su primale bevacizumab samo u kombinaciji s kemoterapijom te nisu nastavile primati samo bevacizumab (CPB15) nisu uočena klinički značajna poboljšanja PFS-a.

Rezultati ovog ispitivanja sažeti su u Tablici 16.

Tablica 16: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje GOG-0218:

Preživljenje bez progresije bolesti ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medijan PFS-a (mjeseci)	10,6	11,6	14,7
Omjer hazarda (95 % CI) ²		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-vrijednost ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Objektivna stopa odgovora ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% bolesnica s objektivnim odgovorom	63,4	66,2	66,0
p-vrijednost		0,2341	0,2041
Ukupno preživljenje ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medijan OS-a (mjeseci)	40,6	38,8	43,8
Omjer hazarda (95 % CI) ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p-vrijednost ³		0,2197	0,0641

¹Analiza PFS-a po procjeni ispitivača sukladno protokolu GOG (nije cenzurirana za porast razine CA-125 ni za terapiju izvan protokola prije progresije bolesti), prema podacima do 25. veljače 2010.

²U odnosu na kontrolnu skupinu, stratificirani omjer hazarda

³P-vrijednost jednostranog log-rang testa

⁴Ovisno o graničnoj p-vrijednosti od 0,0116

⁵Bolesnice s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja

⁶Finalna analiza OS-a izvršena je nakon što je umrlo 46,9 % bolesnica.

Provedene su unaprijed određene analize PFS-a; u svima je završni datum prikupljanja podataka bio 29. rujna 2009. Rezultati tih unaprijed određenih analiza su sljedeći:

- Protokolom predviđena analiza PFS-a prema procjeni ispitivača (bez cenzuriranja za porast razine CA-125 ili terapiju izvan protokola) pokazuje stratificirani omjer hazarda od 0,71 (95 % CI: 0,61-0,83; p-vrijednost jednostranog log-rang testa < 0,0001) kada se skupina CPB15+ uspoređi sa skupinom CPP, uz medijan PFS-a od 10,4 mjeseci u skupini CPP te 14,1 mjeseca u skupini CPB15+.

- Primarna analiza PFS-a prema procjeni ispitivača (cenzurirana za porast razine CA-125 i terapiju izvan protokola) pokazuje stratificirani omjer hazarda od 0,62 (95 % CI: 0,52-0,75; p-vrijednost jednostranog log-rang testa < 0,0001) kada se skupina CPB15+ uspoređi sa skupinom CPP, uz medijan PFS-a od 12,0 mjeseci u skupini CPP te 18,2 mjeseca u skupini CPB15+.
- Analiza PFS-a prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (cenzurirana za terapiju izvan protokola) pokazuje stratificirani omjer hazarda od 0,62 (95 % CI: 0,50-0,77; p-vrijednost jednostranog log-rang testa < 0,0001) kada se skupina CPB15+ uspoređi sa skupinom CPP, uz medijan PFS-a od 13,1 mjesec u skupini CPP te 19,1 mjesec u skupini CPB15+.

Analize PFS-a po podskupinama prema stadiju bolesti i statusu smanjenja tumorske mase sažeti su u Tablici 17. Ti rezultati pokazuju robusnost analize PFS-a koja je prikazana u Tablici 16.

Tablica 17: Rezultati PFS¹ prema stadiju bolesti i statusu smanjenja tumorske mase iz ispitivanja GOG-0218

Randomizirane bolesnice sa stadijem III bolesti uz optimalno smanjenu tumorsku masu ^{2,3}			
	CPP (n=219)	CPB15 (n=204)	CPB15+ (n=216)
Medijan PFS-a (mjeseci)	12,4	14,3	17,5
Omjer hazarda (95 % CI) ⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Randomizirane bolesnice sa stadijem III bolesti uz suboptimalno smanjenu tumorsku masu ³			
	CPP (n=253)	CPB15 (n=256)	CPB15+ (n=242)
Medijan PFS-a (mjeseci)	10,1	10,9	13,9
Omjer hazarda (95 % CI) ⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Randomizirane bolesnice sa stadijem IV bolesti			
	CPP (n=153)	CPB15 (n=165)	CPB15+ (n = 165)
Medijan PFS-a (mjeseci)	9,5	10,4	12,8
Omjer hazarda (95 % CI) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

¹Analiza PFS-a po procjeni ispitivača sukladno protokolu GOG (nije cenzurirana za porast razine CA-125 ni za terapiju izvan protokola prije progresije bolesti), prema podacima do 25. veljače 2010.

²Uz veliki rezidualni tumor

³3,7 % ukupne populacije randomiziranih bolesnica bilo je u stadiju bolesti IIIB.

⁴U odnosu na kontrolnu skupinu

BO17707 (ICON7)

BO17707 bilo je multicentrično, randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje faze III, s dvije skupine, koje je uspoređivalo učinak dodavanja bevacizumaba terapiji karboplatinom i paklitakselom u bolesnica s epitelnim karcinomom jajnika, karcinomom jajovoda ili primarnim peritonealnim karcinomom FIGO stadija I ili IIA (samo stupnja 3 ili s histologijom svijetlih stanica, n = 142) ili FIGO stadija IIB – IV (svih stupnjeva i svih histoloških tipova, n = 1386) nakon kirurškog zahvata (NCI-CTCAE v.3). U ovom se ispitivanju koristila verzija FIGO klasifikacije iz 1988. godine.

Bolesnice koje su prethodno liječene bevacizumabom ili sustavnom terapijom za liječenje karcinoma jajnika (npr. kemoterapijom, terapijom monoklonskim protutijelom, inhibitorom tirozin kinaze ili hormonskom terapijom) ili radioterapijom abdomena ili zdjelice bile su isključene iz ispitivanja.

Ukupno je randomizirano 1528 bolesnica u jednakim omjerima u sljedeće dvije skupine:

- skupina CP: karboplatin (AUC 6) i paklitaksel (175 mg/m²) u 6 trodnevnih ciklusa
- skupina CPB7.5+: karboplatin (AUC 6) i paklitaksel (175 mg/m²) tijekom 6 trodnevnih ciklusa uz bevacizumab (7,5 mg/kg svaka 3 tjedna) do najviše 12 mjeseci (primjena bevacizumaba započela je u drugom ciklusu kemoterapije ako je od kirurškog zahvata do liječenja prošlo

manje od 4 tjedna ili u prvom ciklusu ako je od kirurškog zahvata do liječenja prošlo više od 4 tjedna).

Većina bolesnica obuhvaćenih ispitivanjem bila je bijele rase (96 %), medijan dobi u obje je skupine iznosio 57 godina, a 25 % bolesnica u svakoj skupini imalo je 65 ili više godina. Približno 50 % bolesnica imalo je ECOG funkcionalni status 1, dok je 7 % bolesnica u svakoj skupini imalo ECOG status 2. Većina bolesnica bolovala je od epitelnog karcinoma jajnika (87,7 %), nakon kojega po učestalosti slijede primarni peritonealni karcinom (6,9 %) i karcinom jajovoda (3,7 %) ili kombinacija tih triju bolesti (1,7 %). Većina bolesnica bila je u FIGO stadiju III bolesti (68 % u obje skupine), nakon čega je najčešći bio FIGO stadij IV (13 % odnosno 14 %), FIGO stadij II (10 % odnosno 11 %) te FIGO stadij I (9 % odnosno 7 %). U većine bolesnica u svakoj skupini (74 % odnosno 71 %) primarni su tumori na početku liječenja bili slabo diferencirani (stupnja 3). Incidencija svake histološke podvrste epitelnog karcinoma jajnika bila je slična u obje skupine; 69 % bolesnica u svakoj skupini bolovalo je od seroznog adenokarcinoma.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bio je PFS po procjeni ispitivača prema RECIST-u.

Ispitivanje je ispunilo svoj primarni cilj – produljenje PFS-a. U usporedbi s bolesnicama liječenima samo kemoterapijom (karboplatinom i paklitakselom) u prvoj liniji liječenja, u bolesnica koje su dobivale 7,5 mg/kg bevacizumaba svaka 3 tjedna u kombinaciji s kemoterapijom te nastavile primati bevacizumab do najviše 18 ciklusa zabilježeno je statistički značajno produljenje PFS-a.

Rezultati ovog ispitivanja sažeti su u Tablici 18.

Tablica 18: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje BO17707 (ICON7):

Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan PFS-a (mjeseci) ² Omjer hazarda [95 % CI] ²	CP (n = 764) 16,9 0,86 [0,75; 0,98] (p-vrijednost = 0,0185)	CPB7.5+ (n = 764) 19,3
Stopa objektivnog odgovora ¹		
Stopa odgovora	CP (n = 277) 54,9 % (p-vrijednost = 0,0188)	CPB7.5+ (n = 272) 64,7 %
Ukupno preživljenje ³		
Medijan (mjeseci) Omjer hazarda [95 % CI]	CP (n = 764) 58,0 0,99 [0,85; 1,15] (p-vrijednost = 0,8910)	CPB7.5+ (n = 764) 57,4

¹U bolesnica s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja

²Analiza PFS-a po procjeni ispitivača, prema podacima do 30. studenog 2010.

³Konačna analiza OS-a izvršena nakon što je umrlo 46,7 % bolesnica, prema podacima do 31. ožujka 2013.

Primarna analiza PFS-a prema procjeni ispitivača i na temelju podataka prikupljenih do 28. veljače 2010. pokazuje nestratificirani omjer hazarda od 0,79 (95 % CI: 0,68-0,91; p-vrijednost dvostranog log-rang testa = 0,0010), uz medijan PFS-a od 16,0 mjeseci u skupini CP te 18,3 mjeseca u skupini CPB7.5+.

Analize PFS-a po podskupinama prema stadiju bolesti i statusu smanjenja tumorske mase sažeti su u Tablici 19. Ti rezultati pokazuju robusnost analize PFS-a koja je prikazana u Tablici 18.

Tablica 19: Rezultati PFS¹ prema stadiju bolesti i statusu smanjenja tumorske mase iz ispitivanja BO17707 (ICON7)

Randomizirane bolesnice sa stadijem III bolesti uz optimalno smanjenu tumorsku masu ^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7.5+ (n = 383)
Medijan PFS-a (mjeseci)	17,7	19,3
Omjer hazarda (95 % CI) ⁴		0,89 (0,74; 1,07)
Randomizirane bolesnice sa stadijem III bolesti uz suboptimalno smanjenu tumorsku masu ³		
	CP (n = 154)	CPB7.5+ (n = 140)
Medijan PFS-a (mjeseci)	10,1	16,9
Omjer hazarda (95 % CI) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
Randomizirane bolesnice sa stadijem IV bolesti		
	CP (n = 97)	CPB7.5+ (n = 104)
Medijan PFS-a (mjeseci)	10,1	13,5
Omjer hazarda (95 % CI) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

¹Analiza PFS-a po procjeni ispitivača, prema podacima do 30. studenog 2010.

²Uz veliki rezidualni tumor ili bez njega

³5,8 % ukupne populacije randomiziranih bolesnica imalo je stadij bolesti IIIB.

⁴U odnosu na kontrolnu skupinu

Karcinom cerviksa

GOG-0240

Djelotvornost i sigurnost bevacizumaba u kombinaciji s kemoterapijom (paklitakselom i cisplatinom ili paklitakselom i topotekanom) u liječenju bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim karcinomom cerviksa ispitivane su u ispitivanju GOG-0240 - randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze III s četiri skupine.

Ukupno su randomizirane 452 bolesnice, da primaju jedan od sljedećih protokola:

- paklitaksel u dozi od 135 mg/m² intravenski tijekom 24 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m² intravenski 2. dana, svaka 3 tjedna; ili
paklitaksel u dozi od 175 mg/m² intravenski tijekom 3 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m² intravenski 2. dana, svaka 3 tjedna; ili
paklitaksel u dozi od 175 mg/m² intravenski tijekom 3 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m² intravenski 1. dana, svaka 3 tjedna; ili
- paklitaksel u dozi od 135 mg/m² intravenski tijekom 24 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m² intravenski 2. dana plus bevacizumab u dozi od 15 mg/kg intravenski 2. dana (svaka 3 tjedna); ili
paklitaksel u dozi od 175 mg/m² intravenski tijekom 3 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m² intravenski 2. dana plus bevacizumab u dozi od 15 mg/kg intravenski 2. dana (svaka 3 tjedna); ili
paklitaksel u dozi od 175 mg/m² intravenski tijekom 3 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m² intravenski 1. dana plus bevacizumab u dozi od 15 mg/kg intravenski 1. dana (svaka 3 tjedna)
- paklitaksel u dozi od 175 mg/m² intravenski tijekom 3 sata 1. dana i topotekan u dozi od 0,75 mg/m² intravenski tijekom 30 minuta od 1. do 3. dana (svaka 3 tjedna)
- paklitaksel u dozi od 175 mg/m² intravenski tijekom 3 sata 1. dana i topotekan u dozi od 0,75 mg/m² intravenski tijekom 30 minuta od 1. do 3. dana plus bevacizumab u dozi od 15 mg/kg intravenski 1. dana (svaka 3 tjedna)

Bolesnice pogodne za uključivanje u ispitivanje imale su perzistentni, recidivirajući ili metastatski planocelularni karcinom, adenoplanocelularni karcinom ili adenokarcinom cerviksa koji nije odgovorio na kurativno liječenje kirurškim zahvatom i/ili radioterapijom i prethodno nisu bile liječene bevacizumabom ili drugim VEGF inhibitorima niti lijekovima koji djeluju na VEGF receptore.

Medijan dobi bio je 46,0 godina (raspon: 20-83) u skupini koja je primala samo kemoterapiju, a 48,0 godina (raspon: 22-85) u skupini koja je primala kemoterapiju+bevacizumab; 9,3 % bolesnica u skupini koja je primala samo kemoterapiju i 7,5 % bolesnica u skupini koja je primala kemoterapiju+bevacizumab bilo je starije od 65 godina.

Od 452 bolesnice randomizirane na početku ispitivanja većina su bile bjelkinje (80,0 % u skupini koja je primala samo kemoterapiju i 75,3 % u skupini koja je primala kemoterapiju+bevacizumab) te su većinom imale planocelularni karcinom (67,1 % u skupini koja je primala samo kemoterapiju i 69,6 % u skupini koja je primala kemoterapiju+bevacizumab), perzistentnu/recidivirajuću bolest (83,6 % u skupini koja je primala samo kemoterapiju i 82,8 % u skupini koja je primala kemoterapiju+bevacizumab), do 2 metastatska sijela (72,0 % u skupini koja je primala samo kemoterapiju i 76,2 % u skupini koja je primala kemoterapiju+bevacizumab), zahvaćene limfne čvorove (50,2 % u skupini koja je primala samo kemoterapiju i 56,4 % u skupini koja je primala kemoterapiju+bevacizumab) i interval bez liječenja platinom ≥ 6 mjeseci (72,5 % u skupini koja je primala samo kemoterapiju i 64,4 % u skupini koja je primala kemoterapiju+bevacizumab).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je OS. Sekundarne mjere ishoda uključivale su PFS i stopu objektivnog odgovora. Rezultati primarne analize i analize nakon praćenja su prikazani prema terapiji bevacizumabom i prema ispitivanom liječenju u Tablici 20 odnosno Tablici 21.

Tablica 20: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje GOG-0240 prema terapiji bevacizumabom

	Kemoterapija (n=225)	Kemoterapija + bevacizumab (n=227)
Primarna mjera ishoda		
Ukupno preživljenje – Primarna analiza ⁶		
Medijan (mjeseci) ¹	12,9	16,8
Omjer hazarda [95 % CI]	0,74 [0,58; 0,94] (p-vrijednost ⁵ = 0,0132)	
Ukupno preživljenje – Analiza nakon praćenja ⁷		
Medijan (mjeseci) ¹	13,3	16,8
Omjer hazarda [95 % CI]	0,76 [0,62; 0,94] (p-vrijednost ^{5,8} = 0,0126)	
Sekundarne mjere ishoda		
Preživljenje bez progresije bolesti – Primarna analiza ⁶		
Medijan PFS-a (mjeseci) ¹	6,0	8,3
Omjer hazarda [95 % CI]	0,66 [0,54; 0,81] (p-vrijednost ⁵ <0,0001)	
Najbolji ukupni odgovor – Primarna analiza ⁶		
Bolesnice s odgovorom (Stopa odgovora ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95 % CI za stope odgovora ³	[27,6 %; 40,4 %]	[38,8 %; 52,1 %]
Razlika u stopama odgovora	11,60 %	
95 % CI za razliku u stopama odgovora ⁴	[2,4 %; 20,8 %]	
p-vrijednost (hi-kvadrat test)	0,0117	

¹Kaplan-Meierove procjene

²Bolesnice i postotak bolesnica s najboljim ukupnim odgovorom koji uključuje potvrđeni djelomičan ili potpun odgovor; postotak izračunat na temelju bolesnica s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja

³95 % CI za binomski test na jednom uzorku primjenom Pearson-Clopperove metode

⁴Približno 95 % CI za razliku između dviju stopa primjenom Hauck-Andersonove metode

⁵log-rank test (stratificirani)

⁶Primarna analiza provedena je na temelju podataka prikupljenih do 12. prosinca 2012. i smatra se završnom analizom

⁷Analiza nakon praćenja provedena je na temelju podataka prikupljenih do 7. ožujka 2014.

⁸P-vrijednost navedena je samo u ilustrativne svrhe

Tablica 21: Rezultati ukupnog preživljenja za ispitivanje GOG-0240 prema ispitivanom liječenju

Usporedba liječenja	Drugi čimbenik	Ukupno preživljenje – Primarna analiza ¹ Omjer hazarda (95 % CI)	Ukupno preživljenje – Analiza nakon praćenja ² Omjer hazarda (95 % CI)
Bevacizumab naspram bez bevacizumaba	cisplatin+paklitaksel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 naspram 14,3 mjeseci; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 naspram 15,0 mjeseci; p = 0,0584)
	topotekan+paklitaksel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 naspram 11,9 mjeseci; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 naspram 12,0 mjeseci; p = 0,1342)
Topotekan+paklitaksel naspram cisplatin+paklitaksel	bevacizumab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 naspram 17,5 mjeseci; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 naspram 17,5 mjeseci; p = 0,3769)
	bez bevacizumaba	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 naspram 14,3 mjeseci; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 naspram 15,0 mjeseci; p = 0,6267)

¹Primarna analiza provedena je na temelju podataka prikupljenih do 12. prosinca 2012. i smatra se završnom analizom

²Analiza nakon praćenja provedena je na temelju podataka prikupljenih do 7. ožujka 2014.; sve p-vrijednosti navedene su samo u ilustrativne svrhe

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži bevacizumab u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikacijama karcinoma dojke, adenokarcinoma kolona i rektuma, karcinoma pluća (malih i nemalih stanica), karcinoma bubrega i bubrežne zdjelice (izuzev nefroblastoma, nefroblastomatoze, svjetlostaničnog sarkoma, mezoblastičnog nefroma, medularnog karcinoma bubrega i rabdoidnog tumora bubrega), karcinoma jajnika (izuzev rabdomiosarkoma i tumora germinativnih stanica), karcinoma jajovoda (izuzev rabdomiosarkoma i tumora germinativnih stanica), peritonealnog karcinoma (izuzev blastoma i sarkoma) te karcinoma vrata i tijela uterusa.

Gliom visokog stupnja

Antitumorska aktivnost nije opažena u dva ranija ispitivanja među ukupno 30 djece starije od 3 godine s relapsnim ili progresivnim gliomom visokog stupnja malignosti, kada su liječena bevacizumabom i irinotekanom (CPT-11). Nema dovoljno informacija na temelju kojih bi se utvrdila sigurnost i djelotvornost bevacizumaba u djece s novodijagnosticiranim gliomom visokog stupnja malignosti.

- U ispitivanju (PBTC-022) koje je uključivalo jednu skupinu, 18 djece s rekurentnim ili progresivnim gliomom visokog stupnja malignosti koji ne zahvaća pons (uključujući 8 s glioblastomom [stupnja IV prema WHO], 9 s anaplastičnim astroцитomom [stupnja III] i 1 s anaplastičnim oligodendrogliomom [stupnja III]) liječeno je bevacizumabom (10 mg/kg) u razmaku od 2 tjedna i zatim bevacizumabom u kombinaciji s CPT-11 (125-350 mg/m²) jednom svaka dva tjedna do progresije bolesti. Nije bilo objektivnog (parcijalnog ili potpunog) radiološkog odgovora (kriterij po MacDonaldu). Toksičnost i nuspojave su uključivali arterijsku hipertenziju i umor te ishemiju centralnog živčanog sustava s akutnim neurološkim deficitom.
- Retrospektivnim pregledom u jednoj ustanovi, 12 uzastopno (od 2005. do 2008.) otkrivene djece s relapsirajućim ili progresivnim gliomom visokog stupnja malignosti (3 stupnja IV prema WHO, 9 stupnja III) liječeno je bevacizumabom (10 mg/kg) i irinotekanom (125 mg/m²) svaka

2 tjedna. Potpunog odgovora na liječenje nije bilo, a dobivena su 2 parcijalna odgovora (kriterij prema MacDonaldu).

U randomiziranom ispitivanju faze II (BO25041) ukupno je 121 bolesnik u dobi od ≥ 3 godine do < 18 godina s novodijagnosticiranim supratentorijalnim ili infratentorijalnim cerebelarnim ili pedunkularnim gliomom visokog stupnja bio liječen poslijeoperacijskom radioterapijom (RT) i adjuvantnim temozolomidom (T) u kombinaciji s bevacizumabom i bez njega: 10 mg/kg svaka 2 tjedna intravenski.

Ispitivanje nije postiglo primarnu mjeru ishoda, tj. nije pokazalo značajno poboljšanje preživljenja bez događaja (prema ocjeni središnjeg povjerenstva za radiološku ocjenu) u skupini koja je uz RT/T primala i bevacizumab u odnosu na onu koja je primala samo RT/T (HR = 1,44; 95 % CI: 0,90; 2,30). Ti su rezultati bili u skladu s onima iz različitih analiza osjetljivosti te u klinički značajnim podskupinama. Rezultati za sve sekundarne mjere ishoda (preživljenje bez događaja prema ocjeni ispitivača te ORR i OS) bili su dosljedni u smislu da nisu pokazivali poboljšanje povezano s dodavanjem bevacizumaba kombinaciji RT/T u odnosu na skupinu koja je primala samo RT/T.

U ispitivanju BO25041, dodavanje bevacizumaba kombinaciji RT/T nije pokazalo kliničku korist u 60 ocjenjive djece s novodijagnosticiranim supratentorijalnim ili infratentorijalnim cerebelarnim ili pedunkularnim gliomom visokog stupnja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Sarkom mekog tkiva

U randomiziranom ispitivanju faze II (BO20924) ukupno su 154 bolesnika u dobi od ≥ 6 mjeseci do < 18 godina s novodijagnosticiranim metastatskim rabdomiosarkomom ili sarkomom mekog tkiva koji nije rabdomiosarkom bila liječena standardnom terapijom (uvodno liječenje režimom IVADO/IVA +/- lokalna terapija, a zatim terapija održavanja vinorelbinom i ciklofosfamidom) uz bevacizumab (2,5 mg/kg/tjedan) ili bez njega, a liječenje je ukupno trajalo približno 18 mjeseci. U trenutku završne primarne analize, za primarnu mjeru ishoda – preživljenje bez događaja prema ocjeni neovisnog središnjeg povjerenstva – nije bilo statistički značajne razlike između dvije liječene skupine, uz HR 0,93 (95 % CI: 0,61; 1,41; p-vrijednost 0,72). Prema ocjeni neovisnog središnjeg povjerenstva, razlika u ORR-u između dvije liječene skupine iznosila je 18 % (CI: 0,6 %, 35,3 %) u malobrojnih bolesnika koji su na početku ispitivanja imali tumor koji se mogao ocijeniti te potvrđen odgovor prije nego što su primili bilo koju lokalnu terapiju: 27/75 bolesnika (36,0 %; 95 % CI: 25,2 %, 47,9 %) u skupini liječenoj kemoterapijom te 34/63 bolesnika (54,0 %; 95 % CI: 40,9 %, 66,6 %) u skupini koja je primala bevacizumab + kemoterapiju. Završna analiza podataka o ukupnom preživljenju (OS) nije pokazala značajnu kliničku korist od dodavanja bevacizumaba kemoterapiji u ovoj populaciji bolesnika.

U kliničkom ispitivanju BO20924, dodavanje bevacizumaba standardnoj terapiji nije pokazalo kliničku korist kod 71 pedijatrijskog bolesnika kojeg se moglo ocijeniti (u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina) s metastatskim rabdomiosarkomom i sarkomom mekog tkiva koji nije rabdomiosarkom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Incidencija štetnih događaja, uključujući štetne događaje stupnja ≥ 3 i ozbiljne štetne događaje, bila je slična u obje liječene skupine. Niti u jednoj skupini nisu nastupili štetni događaji koji bi doveli do smrti; svi smrtni ishodi pripisani su progresiji bolesti. Čini se da ova pedijatrijska populacija dobro podnosi dodavanje bevacizumaba multimodalnom standardnom liječenju.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Dostupni su farmakokinetički podaci o bevacizumabu iz deset kliničkih ispitivanja u bolesnika sa solidnim tumorima. U svim je kliničkim ispitivanjima bevacizumab primijenjen u obliku intravenske infuzije. Brzina infuzije ovisila je o podnošljivosti, a početna infuzija trajala je 90 minuta.

Farmakokinetika bevacizumaba bila je linearna pri dozama od 1 do 10 mg/kg.

Distribucija

Karakteristična vrijednost za volumen središnjeg odjeljka (V_c) bila je 2,73 L za žene i 3,28 L za muškarce, što je u rasponu opisanom za IgG i druga monoklonska protutijela. Kod istodobne primjene bevacizumaba i antineoplastičkih lijekova, karakteristična vrijednost volumena perifernog odjeljka (V_p) iznosila je 1,69 L za žene i 2,35 L za muškarce. Uz korekciju s obzirom na tjelesnu težinu, muškarci su imali veći V_c (+20 %) od žena.

Biotransformacija

Procjena metabolizma bevacizumaba u kunića nakon jednokratne intravenske doze ^{125}I -bevacizumaba pokazala je da je njegov metabolički profil sličan onome kakav bi se očekivao od prirodne molekule IgG-a koja ne vezuje VEGF. Metabolizam i eliminacija bevacizumaba slični su endogenom IgG-u, tj. primarno se odvijaju putem proteolitičkog katabolizma u čitavom tijelu, uključujući endotelne stanice, te se primarno ne oslanjaju na eliminaciju putem bubrega i jetre. Vezivanje IgG-a na FcRn receptor rezultira zaštitom od staničnog metabolizma i dugim terminalnim poluvijekom.

Eliminacija

Vrijednost klirensa iznosi u prosjeku 0,188 l/dan za žene i 0,220 l/dan za muškarce. Uz korekciju s obzirom na tjelesnu težinu, muškarci su imali veći klirens bevacizumaba (+17 %) od žena. Prema modelu s dva odjeljka, poluvrijeme eliminacije u tipične bolesnice iznosi 18 dana, a u tipičnog bolesnika 20 dana.

Općenito, niske vrijednosti albumina i visoko tumorsko opterećenje pokazuju težinu bolesti. U usporedbi s tipičnim bolesnikom s medijanom vrijednosti albumina i tumorskog opterećenja, klirens bevacizumaba bio je oko 30 % brži u bolesnika s niskom koncentracijom serumskog albumina i 7 % brži u ispitanika s visokim tumorskim opterećenjem.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika analizirana je populacijska farmakokinetika kako bi se procijenili učinci demografskih karakteristika. U odraslih rezultati nisu pokazali značajne razlike u farmakokinetici bevacizumaba s obzirom na dob.

Oštećenje bubrežne funkcije

Budući da bubrezi nisu glavni organ metaboliziranja i izlučivanja bevacizumaba, nisu provedena ispitivanja farmakokinetike bevacizumaba u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje jetrene funkcije

S obzirom na to da jetra nije glavni organ metaboliziranja i izlučivanja bevacizumaba, nisu provedena ispitivanja farmakokinetike bevacizumaba u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika bevacizumaba ispitana je u 152 djece, adolescenata i mlađih odraslih osoba (7 mjeseci do 21 godine; 5,9 do 125 kg) u 4 klinička ispitivanja uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modela. Farmakokinetički podaci pokazuju da su klirens i volumen distribucije bevacizumaba u pedijatrijskih i mlađih odraslih bolesnika usporedivi kada se normaliziraju za tjelesnu težinu, uz trend smanjenja izloženosti sa smanjenjem tjelesne težine. Kada se uzela u obzir tjelesna težina, dob nije bila povezana s farmakokinetikom bevacizumaba.

Farmakokinetika bevacizumaba dobro je okarakterizirana pedijatrijskim populacijskim farmakokinetičkim modelom za 70 bolesnika u ispitivanju BO20924 (1,4 - 17,6 godina; 11,6 - 77,5 kg) te 59 bolesnika u ispitivanju BO25041 (1 - 17 godina; 11,2 - 82,3 kg). U ispitivanju BO20924, izloženost bevacizumabu načelno je bila niža nego u tipičnog odraslog bolesnika pri istoj dozi. U ispitivanju BO25041, izloženost bevacizumabu bila je slična onoj u tipičnog odraslog bolesnika pri istoj dozi. U oba se ispitivanja izloženost bevacizumabu obično smanjivala sa smanjenjem tjelesne težine.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na makaki majmunima u trajanju od najdulje 26 tjedana, u mladim životinja s otvorenom pločom rasta opažena je epifizna displazija, pri čemu su prosječne koncentracije bevacizumaba u serumu bile niže od očekivanih prosječnih terapijskih koncentracija u serumu u ljudi. U kunića se pokazalo da bevacizumab inhibira zacjeljivanje rana pri dozama nižima od predložene kliničke doze. Učinci na zacjeljivanje rana bili su u potpunosti reverzibilni.

Nisu provedena istraživanja koja bi ocijenila mutageni i kancerogeni potencijal bevacizumaba.

Nisu provedena posebna istraživanja na životinjama kako bi se procijenio učinak na plodnost. Može se, međutim, očekivati nepovoljan utjecaj na plodnost žena jer su ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na životinjama pokazala inhibiciju sazrijevanja folikula u jajnicima i smanjenje/odsutnost žutog tijela te s time povezano smanjenje mase jajnika i maternice kao i smanjenje broja menstrualnih ciklusa.

Bevacizumab se pokazao embriotoksičnim i teratogenim u istraživanju provedenom na kunićima. Opaženo je smanjenje tjelesne težine majke i fetusa, povećan broj fetalnih resorpcija i veća incidencija specifičnih ukupnih i koštanih deformacija fetusa. Štetni ishodi za fetus opaženi su pri svim ispitivanim dozama, pri čemu je najniža doza rezultirala prosječnim koncentracijama u serumu otprilike 3 puta većima od onih u ljudi koji su primali 5 mg/kg svaka 2 tjedna. Informacije o malformacijama fetusa primijećenima nakon stavljanja lijeka u promet navode se u dijelu 4.6 "Trudnoća, dojenje i plodnost" te u dijelu 4.8 "Nuspojave".

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev fosfat (E339)
 α , α - trehaloza dihidrat
Polisorbat 20 (E432)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
2 godine

Razrijeđeni lijek

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka tijekom 48 sati na temperaturi od 2°C do 30°C u otopini natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/mL (0,9 %). S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, za trajanje i uvjete čuvanja do primjene lijeka odgovoran je korisnik te ono obično ne smije biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

4 mL koncentrata u bočici (prozirno staklo tip I) koja sadrži 100 mg bevacizumaba, zatvorena s klorobutilnim gumenim čepom od 20 mm, obloženim Flurotecom, i aluminijskim prstenom s plastičnom *flip-off* kapicom. Bočice se pakiraju u kutije s 1 ili 5 bočica.

16 mL koncentrata u bočici (prozirno staklo tip I) koja sadrži 400 mg bevacizumaba, zatvorena s klorobutilnim gumenim čepom od 20 mm, obloženim Flurotecom, i aluminijskim prstenom s plastičnom *flip-off* kapicom. Bočice se pakiraju u kutije s 1, 2 ili 3 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lextemy mora pripremiti zdravstveni radnik u aseptičkim uvjetima kako bi se osigurala sterilnost pripremljene otopine. Za pripremu lijeka Lextemy moraju se upotrijebiti sterilna igla i štrcaljka.

Treba izvući potrebnu količinu bevacizumaba i razrijediti je otopinom natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju do volumena potrebnog za primjenu. Krajnja koncentracija otopine s bevacizumabom treba biti unutar raspona od 1,4 mg/mL do 16,5 mg/mL. U većini slučajeva potrebna količina lijeka Lextemy se može razrijediti s 0,9 % otopinom natrijevog klorida za injekciju do ukupnog volumena od 100 mL.

Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene vizualno provjeriti na eventualnu prisutnost čestica i promjenu boje.

Nisu opažene inkompatibilnosti između lijeka Lextemy i polivinilkloridnih ili poliolefinskih vrećica ili kompleta za infuziju.

Lextemy je namijenjen samo za jednokratnu primjenu jer ne sadrži konzervanse.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin, 13
Irska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1516/001
EU/1/20/1516/002
EU/1/20/1516/003
EU/1/20/1516/004
EU/1/20/1516/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Biocon Biologics India Limited
Special Economic Zone
Plot No.: 2, 3, 4 & 5, Phase- IV
Bommasandra-Jigani Link Road
Bommasandra Post
Bengaluru
Karnataka - 560099
Indija

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court
Northern Cross
Malahide Road
Dublin 17
Irska

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107. c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Lextemy 25 mg/mL koncentrat za otopinu za infuziju
bevacizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg bevacizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev fosfat (E339), α , α – trehaloza dihidrat, polisorbat 20 (E432), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica od 4 mL

5 bočica od 4 mL

100 mg/4 mL

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin, 13
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1516/001 – 1 bočica

EU/1/20/1516/002 – 5 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Lextemy 25 mg/mL sterilni koncentrat
bevacizumab
Za i.v. primjenu nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg/4 mL

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Lextemy 25 mg/mL koncentrat za otopinu za infuziju
bevacizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 400 mg bevacizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev fosfat (E339), α , α – trehaloza dihidrat, polisorbat 20 (E432), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica od 16 mL

2 bočice od 16 mL

3 bočice od 16 mL

400 mg/16 mL

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin, 13
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1516/003 – 1 bočica

EU/1/20/1516/004 – 2 bočice

EU/1/20/1516/005 – 3 bočice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Lextemy 25 mg/mL sterilni koncentrat
bevacizumab
Za i.v. primjenu nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

400 mg/16 mL

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Lextemy 25 mg/mL koncentrat za otopinu za infuziju bevacizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Lextemy i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Lextemy
3. Kako primjenjivati Lextemy
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lextemy
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lextemy i za što se koristi

Lextemy sadrži djelatnu tvar bevacizumab, koji je humanizirano monoklonsko protutijelo (vrsta proteina kojeg normalno stvara imunološki sustav kako bi pomogao u obrani organizma od infekcije i raka). Bevacizumab se selektivno veže na protein koji se zove humani krvožilni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), a nalazi se na ovojnici krvnih i limfnih žila u tijelu. Protein VEGF uzrokuje rast krvnih žila u tumoru, koje opskrbljuju tumor hranjivim tvarima i kisikom. Kada se bevacizumab veže na VEGF, rast tumora je onemogućen jer je blokiran rast krvnih žila koje tumoru dovode hranjive tvari i kisik.

Lextemy je lijek koji se koristi za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom debelog crijeva, tj. kolona ili rektuma. Lextemy će se davati u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži lijek na bazi fluoropirimidina.

Lextemy se koristi i za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim rakom dojke. Kada se koristi za bolesnike s rakom dojke, primjenjuje se uz kemoterapiju lijekovima paklitakselom ili kapecitabinom.

Lextemy se koristi i za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica. Lextemy će se davati zajedno s kemoterapijom koja sadrži platinu.

Lextemy se koristi i za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica kada stanice raka imaju specifične mutacije proteina koji se zove receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR). Lextemy će se primjenjivati u kombinaciji s erlotinibom.

Lextemy se koristi i za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom bubrega. Kada se koristi za bolesnike s rakom bubrega, primjenjuje se zajedno s drugim lijekom koji se zove interferon.

Lextemy se koristi i za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim epitelnim rakom jajnika, rakom jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom. Kada se koristi za bolesnice s uznapredovalim epitelnim

rakom jajnika, rakom jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom, primjenjuje se u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom.

Lextemy se koristi i za liječenje odraslih bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim rakom vrata maternice. Lextemy će se davati u kombinaciji s paklitakselom i cisplatinom ili, alternativno, paklitakselom i topotekanom u bolesnica koje ne mogu primiti terapiju platinom.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Lextemy

Ne smijete primati Lextemy ako:

- ste alergični (preosjetljivi) na bevacizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ste alergični (preosjetljivi) na proizvode stanica jajnika kineskog hrčka ili druga rekombinantna ljudska ili humanizirana protutijela.
- ste trudni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Lextemy:

- Lextemy može povećati rizik od napuknuća u stijenci crijeva. Ako bolujete od stanja koja uzrokuju upale u trbuhu (npr. divertikulitis, želučani vrijed, kolitis povezan s kemoterapijom), porazgovarajte o tome sa svojim liječnikom.
- Lextemy može povećati rizik od stvaranja neuobičajenog spoja ili prolaza između dvaju organa ili krvnih žila. Rizik od stvaranja spojeva između rodnice i bilo kojeg dijela probavnog sustava može biti veći ako imate perzistentni, recidivirajući ili metastatski rak vrata maternice.
- Ovaj lijek može povećati rizik od krvarenja ili problema sa zacjeljivanjem rana poslije operacije. Ako se spremate na operaciju, ako ste imali veći kirurški zahvat u posljednjih 28 dana ili ako imate ranu nakon operacije koja još nije zacjelila, ne biste smjeli primati ovaj lijek.
- Lextemy može povećati rizik od razvoja ozbiljnih infekcija kože ili dubljih potkožnih slojeva, osobito ako ste imali napuknuća u stijenci crijeva ili probleme sa zacjeljivanjem rana.
- Lextemy može povećati učestalost visokog krvnog tlaka. Ako imate visok krvni tlak koji nije dobro reguliran lijekovima, posavjetujte se sa svojim liječnikom jer je važno osigurati da Vam je krvni tlak reguliran prije početka liječenja lijekom Lextemy.
- Ako imate ili ste imali aneurizmu (proširenje i slabljenje stijenke krvne žile) ili rascjep stijenke krvne žile.
- Ovaj lijek povećava rizik od pojave proteina u mokraći, posebno ako već imate visok krvni tlak.
- Rizik od nastanka krvnih ugrušaka u arterijama (vrsta krvnih žila) može se povećati ako ste stariji od 65 godina, ako imate šećernu bolest ili ako ste u prošlosti imali krvne ugruške u arterijama. Porazgovarajte o tome sa svojim liječnikom jer krvni ugrušci mogu izazvati srčani i moždani udar.
- Lextemy može povećati i rizik od nastanka krvnih ugrušaka u venama (vrsta krvnih žila).
- Ovaj lijek može izazvati krvarenje, naročito ono povezano s tumorom. Molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom ako Vi ili netko u Vašoj obitelji pati od problema s krvarenjem ili ako iz bilo kojeg razloga uzimate lijekove protiv zgrušavanja krvi.
- Može se dogoditi da Lextemy uzrokuje krvarenje u mozgu i oko mozga. Molimo porazgovarajte o tome sa svojim liječnikom ako imate rak koji je metastazirao u mozak.
- Lextemy može povećati rizik od krvarenja u plućima, uključujući iskašljavanje krvi ili krvavi ispljuvak. Molimo porazgovarajte sa svojim liječnikom ako ste već primijetili te simptome.
- Lextemy može povećati rizik od slabljenja srca. Važno je da Vaš liječnik zna ako ste ikada primili antracikline (na primjer doksorubicin, posebnu vrstu kemoterapije koja se koristi za liječenje nekih vrsta raka) ili ste liječeni zračenjem prsnog koša, ili ako imate srčanu bolest.
- Ovaj lijek može izazvati infekcije i smanjenje broja neutrofila (vrsta krvnih stanica koja je važna u zaštiti od bakterija).
- Lextemy može prouzročiti reakcije preosjetljivosti i/ili infuzijske reakcije (reakcije povezane s injiciranjem lijeka). Molimo obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste ranije

imali tegobe nakon primanja injekcije, poput omaglice/osjećaja nesvjestice, nedostatka zraka, oticanja ili osipa kože.

- Liječenje lijekom Lextemy, povezano je s rijetkom neurološkom nuspojavom koju nazivamo sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije. Ako imate glavobolju, promjene vida, smeteni ste ili imate konvulzije sa ili bez povišenog krvnog tlaka, molimo obratite se svom liječniku.

Molimo posavjetujte se s liječnikom čak i ako se nešto od gore navedenog odnosilo na Vas samo u prošlosti.

Prije nego primite Lextemy ili tijekom liječenja lijekom Lextemy:

- ako osjećate ili ste osjećali bol u ustima, zubima i/ili čeljusti, ako imate otekline ili ranice u usnoj šupljini, ako osjećate utrnulost ili težinu u čeljusti, ili Vam se klima zub, odmah obavijestite svog liječnika i stomatologa.
- ako se morate podvrgnuti invazivnom stomatološkom postupku ili operaciji zuba, recite stomatologu da se liječite lijekom Lextemy, a naročito ako primete ili ste primali infekcije bisfosfonata u krvnu žilu.

Možda će Vam biti preporučeno da prije početka liječenja lijekom Lextemy obavite stomatološki pregled.

Djeca i adolescenti

Lextemy se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer sigurnost i korist liječenja nisu ustanovljeni u toj populaciji bolesnika.

U bolesnika mlađih od 18 godina prijavljeno je odumiranje koštanog tkiva (osteonekroza) u drugim kostima osim čeljusti kada su liječeni lijekom Lextemy.

Drugi lijekovi i Lextemy

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Kombinacija lijeka Lextemy i drugog lijeka koji se zove sunitinib malat (propisuje se za liječenje raka bubrega i raka probavnog sustava) može izazvati teške nuspojave. Porazgovarajte o tome sa svojim liječnikom kako biste bili sigurni da nećete primati tu kombinaciju lijekova.

Obavijestite svog liječnika ako primete terapiju koja se temelji na platini ili taksanima za liječenje raka pluća ili metastatskog raka dojke. Ovi lijekovi u kombinaciji s lijekom Lextemy mogu povećati rizik od teških nuspojava.

Molim obavijestite liječnika ako ste nedavno primali ili sada primete terapiju zračenjem.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ne smijete koristiti ovaj lijek ako ste trudni. Lextemy može naškoditi nerođenom djetetu jer može zaustaviti stvaranje novih krvnih žila. Liječnik bi Vas trebao savjetovati o uporabi kontracepcije tijekom liječenja lijekom Lextemy i najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Lextemy.

Odmah obavijestite svog liječnika ako ste trudni, ako zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom ili planirate trudnoću u skoroj budućnosti.

Ne smijete dobiti dijete tijekom liječenja lijekom Lextemy i još najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Lextemy jer ovaj lijek može utjecati na rast i razvoj djeteta.

Lextemy može štetno djelovati na plodnost žena. Za više informacija molimo obratite se svom liječniku.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije se pokazalo da Lextemy smanjuje sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja alatima i strojevima. Međutim, pri primjeni lijeka Lextemy prijavljene su pospanost i nesvjestica. Ako primijetite simptome koji Vam utječu na vid, koncentraciju ili sposobnost reakcije, nemojte voziti ni raditi sa strojevima dok simptomi ne prestanu.

Lextemy sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 4,196 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici od 4 mL. To odgovara 0,21 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 16,784 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici od 16 mL. To odgovara 0,84 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Lextemy

Doziranje i učestalost primjene

Potrebna doza lijeka Lextemy ovisi o Vašoj tjelesnoj težini i vrsti raka koji se liječi. Preporučena doza je 5 mg, 7,5 mg, 10 mg ili 15 mg po kilogramu tjelesne težine. Liječnik će propisati dozu lijeka Lextemy koja je primjerena za Vas. Lextemy ćete primati jedanput svaka 2 ili 3 tjedna. Broj infuzija koje ćete primiti ovisit će o odgovoru na liječenje. Trebali biste nastaviti primati ovaj lijek sve dok Lextemy uspješno sprječava rast tumora. O tome ćete detaljnije razgovarati s liječnikom.

Način i put primjene

Lextemy je koncentrat za otopinu za infuziju. Ovisno o dozi koja Vam je propisana, dio sadržaja ili cijeli sadržaj bočice lijeka Lextemy bit će prije primjene razrijeđen otopinom natrijevog klorida. Liječnik ili medicinska sestra će Vam tu razrijeđenu otopinu lijeka Lextemy dati infuzijom u venu (kapanjem u venu). Prvu ćete infuziju primiti tijekom 90 minuta. Ako je dobro podnesete, druga infuzija može trajati 60 minuta. Kasnije infuzije mogu trajati 30 minuta.

Primjenu lijeka Lextemy treba privremeno prekinuti

- u slučaju izrazitog povišenja krvnog tlaka koje je potrebno liječiti lijekovima za krvni tlak,
- u slučaju problema sa zacjeljivanjem rana nakon operacije,
- u slučaju planirane operacije.

Primjenu lijeka Lextemy treba trajno obustaviti

- u slučaju izrazito povišenog krvnog tlaka koji se ne može kontrolirati lijekovima ili naglog značajnog povišenja krvnog tlaka,
- u slučaju pojave proteina u mokraći i oticanja tijela,
- u slučaju napuknuća u stijenci crijeva,
- u slučaju pojave neuobičajenog spoja ili kanala između dušnika i jednjaka, između unutarnjih organa i kože, između rodnice i bilo kojeg dijela probavnog sustava ili između drugih tkiva koja inače nisu povezana (fistula), a koje Vaš liječnik smatra teškim,
- u slučaju ozbiljne infekcije kože ili dubljih potkožnih slojeva
- u slučaju krvnog ugruška u arterijama,
- u slučaju krvnog ugruška u venama u plućima,
- u slučaju bilo kojeg teškog krvarenja.

Ako primite više lijeka Lextemy nego što ste trebali

- možete dobiti jaku migrenu. Ako se to dogodi, morate se odmah obratiti liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste propustili dozu lijeka Lextemy

- Vaš će liječnik odlučiti kada trebate dobiti sljedeću dozu lijeka Lextemy. Porazgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Ako se prestanete liječiti lijekom Lextemy

Prekidom liječenja lijekom Lextemy može prestati njegov učinak na rast tumora. Nemojte prekinuti liječenje lijekom Lextemy bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Niže navedene nuspojave uočene su kada se Lextemy primjenjivao zajedno s kemoterapijom. To ne mora značiti da su te nuspojave uzrokovane isključivo lijekom Lextemy.

Alergijske reakcije

Ako razvijete alergijsku reakciju, odmah o tome obavijestite liječnika ili člana medicinskog osoblja. Znakovi mogu obuhvaćati otežano disanje ili bol u prsima. Također se mogu javiti crvenilo ili crvenilo uz osjećaj vrućine ili osip kože, zimica i tresavica, mučnina ili povraćanje.

Ako imate bilo koju od niže navedenih nuspojava, morate odmah potražiti pomoć.

Teške nuspojave koje mogu biti **vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) uključuju:

- visok krvni tlak,
- osjećaj utrnulosti ili trnce u šakama ili stopalima,
- smanjen broj krvnih stanica, uključujući bijele krvne stanice koje pomažu u borbi protiv infekcije (može biti praćeno vrućicom) i stanice koje pomažu u zgrušavanju krvi,
- osjećaj slabosti i gubitak energije
- umor,
- proljev, mučninu, povraćanje i bol u trbuhu.

Teške nuspojave koje mogu biti **česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) uključuju:

- puknuće crijeva,
- krvarenje, uključujući krvarenje u plućima u bolesnika s rakom pluća nemalih stanica,
- začepljenje arterija zbog krvnog ugruška,
- začepljenje vena zbog krvnog ugruška,
- začepljenje krvnih žila u plućima zbog krvnog ugruška,
- začepljenje vena nogu zbog krvnog ugruška,
- zatajenje srca,
- problemi sa zacjeljivanjem rana nakon operacije,
- crvenilo, ljuštenje, osjetljivost, bol ili plikovi na prstima ili stopalima,
- smanjen broj crvenih krvnih stanica,
- nedostatak energije,
- poremećaj želuca i crijeva,
- bol u mišićima i zglobovima, slabost mišića,
- suhoću usta uz osjećaj žeđi i/ili smanjenu količinu mokraće ili tamniju mokraću,
- upalu sluznice usta i crijeva, pluća i dišnih putova, spolnog i mokraćnog sustava,
- ranice u ustima i jednaku koje mogu biti bolne i uzrokovati poteškoće pri gutanju,
- bol, uključujući glavobolju, bol u leđima i bol u zdjelici i području anusa,
- lokalizirano nakupljanje gnoja,
- infekcije, a osobito infekcije krvi ili mokraćnog mjehura,
- smanjen dotok krvi u mozak ili moždani udar,
- pospanost,
- krvarenje iz nosa,

- ubrzane otkucaje srca (puls),
- zastoj rada crijeva,
- poremećen nalaz mokraće (proteini u mokraći),
- nedostatak zraka ili nisku razinu kisika u krvi,
- infekcije kože ili dubljih potkožnih slojeva,
- fistula: neuobičajen spoj u obliku cjevčice između unutarnjih organa i kože ili drugih tkiva koja inače nisu povezana, uključujući spojeve između rodnice i probavnog sustava u bolesnica s rakom vrata maternice.

Teške nuspojave **nepoznate** učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) uključuju:

- ozbiljne infekcije kože ili dubljih potkožnih slojeva, osobito ako ste imali napuknuća u stijenci crijeva ili probleme sa zacjeljivanjem rana,
- alergijske reakcije (znakovi mogu uključivati otežano disanje, crvenilo lica, osip, visok ili nizak krvni tlak, niske razine kisika u krvi, bol u prsištu ili mučninu/povraćanje),
- negativan učinak na ženinu plodnost (daljnje preporuke pogledajte u odlomcima iza popisa nuspojava),
- moždani poremećaj čiji simptomi mogu biti konvulzije (napadi nalik epileptičkim napadajima), glavobolja, smetenost i promjene vida (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije),
- simptomi koji upućuju na promjene u normalnom radu mozga (glavobolje, promjene vida, smetenost ili konvulzije) i visok krvni tlak,
- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije),
- začepljenje vrlo malih krvnih žila u bubregu
- abnormalno visok krvni tlak u krvnim žilama pluća zbog čega desna strana srca mora raditi više nego inače,
- otvor u nosnom septumu – koštanoj pregradi koja razdvaja nosnice,
- napuknuće želuca ili crijeva,
- otvorena rana ili napuknuće u stijenci želuca ili tankog crijeva (znakovi mogu biti bol u trbuhu, osjećaj napuhnutosti, crna katranasta stolica ili krv u stolici te krv kod povraćanja),
- krvarenje iz donjeg dijela debelog crijeva,
- oštećenja zubnog mesa s izloženom čeljusnom kosti koja ne zarastaju i mogu biti povezana s boli i upalom okolnog tkiva (daljnje preporuke pogledajte u odlomcima iza popisa nuspojava),
- napuknuće žučnog mjehura (simptomi i znakovi mogu uključivati bol u trbuhu, vrućicu te mučninu i povraćanje).

Ako imate bilo koju od niže navedenih nuspojava, morate što prije potražiti pomoć.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) nuspojave koje nisu teške uključuju:

- zatvor,
- gubitak teka,
- vrućicu,
- probleme s očima (uključujući pojačano stvaranje suza)
- promjene govora,
- promjene osjeta okusa,
- curenje iz nosa,
- suhu kožu, perutanje i upalu kože, promjenu boje kože,
- gubitak tjelesne težine,
- krvarenje iz nosa.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) nuspojave koje nisu bile teške uključuju:

- promjene glasa i promuklost.

Bolesnici stariji od 65 godina imaju povećani rizik od sljedećih nuspojava:

- krvni ugrušci u arterijama koji mogu izazvati moždani ili srčani udar,
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica i stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi,
- proljev,

- mučnina,
- glavobolja,
- umor,
- visok krvni tlak.

Lextemy može uzrokovati i promjene u rezultatima laboratorijskih testova na koje Vas šalje liječnik. One uključuju: smanjen broj bijelih krvnih stanica, naročito neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica koja pomaže u zaštiti od infekcija); prisutnost proteina u mokraći; smanjenu razinu kalija, natrija ili fosfora (mineral) u krvi; povišenu razinu šećera u krvi; povišenu razinu alkalne fosfataze (enzim); povišenu serumsku razinu kreatinina (protein čija se razina određuje krvnom pretragom kako bi se utvrdilo kako Vam rade bubrezi); smanjenu razinu hemoglobina (nalazi se u crvenim krvnim stanicama koje prenose kisik), koja može biti ozbiljna.

Bol u ustima, zubima i/ili čeljusti, otekline ili ranice u usnoj šupljini, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti ili klimanje zuba. To mogu biti znakovi i simptomi oštećenja čeljusne kosti (osteonekroze). Ako osjetite bilo što od navedenog, odmah o tome obavijestite svog liječnika i stomatologa.

U žena u predmenopauzi (žena koje imaju menstrualni ciklus) mjesečnica može postati neredovita ili čak izostati te se može smanjiti njihova plodnost. Namjeravate li imati djece, o tome razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego započnete liječenje.

Lextemy je razvijen i proizveden za liječenje raka primjenom u krvotok. Nije razvijen niti proizveden za primjenu injekcijom u oko. Stoga nije ni odobren za primjenu na taj način. Kada se Lextemy injicira izravno u oko (neodobrena primjena), mogu se javiti sljedeće nuspojave:

- infekcija ili upala očne jabučice,
- crvenilo oka, male čestice ili mrlje u vidnom polju (plutajuće čestice), bol u oku,
- pojava bljeskanja u vidnom polju s plutajućim česticama, koje napreduje do djelomičnog gubitka vida,
- povišen očni tlak,
- krvarenje u oku.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Lextemy

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Otopine za infuziju moraju se upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja. Ne upotrebljavajte Lextemy ako primijetite bilo kakve čestice ili promjenu boje prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lextemy sadrži

- Djelatna tvar je bevacizumab. Jedan mL koncentrata sadrži 25 mg bevacizumaba, što odgovara 1,4 do 16,5 mg/mL kada se razrijedi sukladno preporuci.
Jedna bočica od 4 mL sadrži 100 mg bevacizumaba, što odgovara 1,4 mg/mL kada se razrijedi sukladno preporuci.
Jedna bočica od 16 mL sadrži 400 mg bevacizumaba, što odgovara 16,5 mg/mL kada se razrijedi sukladno preporuci.
- Pomoćne tvari su natrij fosfat (E339), α , α - trehaloza dihidrat, polisorbit 20 (E432) i voda za injekcije. Pogledajte dio 2 „Lextemy sadrži natrij“.

Kako Lextemy izgleda i sadržaj pakiranja

Lextemy je koncentrat za otopinu za infuziju. Koncentrat je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedosmeđa tekućina bez vidljivih čestica. Punjena je u staklene bočice s gumenim čepom. Bočice od 4 mL dostupne su u pakiranjima s 1 ili 5 bočica. Bočice od 16 mL dostupne su u pakiranjima s 1, 2 ili 3 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin, 13
Irska

Proizvođači

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court
Northern Cross
Malahide Road
Dublin 17
Irska

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Mylan EPD bvba/sprl
Tél/Tel: 32 (0) 2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bvba/sprl
Tel: 32 (0) 2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: + 45 28116932

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 9891 777

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S.
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Lijek koji više nije odobren