

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Equidacent 25 mg/ml infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentráту obsahuje 25 mg bevacizumabu*.

Každá injekčná liekovka so 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg bevacizumabu.
Každá injekčná liekovka so 16 ml koncentrátu obsahuje 400 mg bevacizumabu.

Odporúčania na riedenie a ostatné odporúčania na zaobchádzanie s liekom, pozri časť 6.6.

*Bevacizumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka vytvorená DNA technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá injekčná liekovka so 4 ml koncentrátu obsahuje 191 mg sorbitolu (E420).
Každá injekčná liekovka so 16 ml koncentrátu obsahuje 764 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číry až opaleskujúci bezfarebný až svetlý hnedastožltkastý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou na báze fluórpyrimidínu je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s metastatickým karcinómom hrubého čreva alebo konečníka.

Bevacizumab v kombinácii s paklitaxelom je indikovaný ako liečba prvej línie u dospelých pacientok s metastatickým karcinómom prsníka. Ďalšie informácie týkajúce sa statusu ľudského epidermálneho rastového faktora 2 (HER2), pozri časť 5.1.

Bevacizumab v kombinácii s kapecitabínom je indikovaný ako liečba prvej línie u dospelých pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, u ktorých nie je vhodná liečba inou chemoterapiou vrátane taxánov alebo antracyklínov. Pacienti, ktorí boli počas posledných 12 mesiacov adjuvantne liečení režimami obsahujúcimi taxány a antracyklíny, nemajú byť liečení Equidacentom v kombinácii s kapecitabínom. Ďalšie informácie týkajúce sa statusu HER2, pozri časť 5.1.

Bevacizumab pridaný k chemoterapii na báze platiny je indikovaný ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s neresekovateľným pokročilým, metastatickým alebo recidivujúcim nemalobunkovým karcinómom pľúc, s histologickým nálezom iným ako s prevahou skvamóznych buniek.

Bevacizumab v kombinácii s erlotinibom je indikovaný ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s neresekateľným pokročilým, metastatickým alebo recidivujúcim neskvamóznym nemalobunkovým karcinómom pľúc s aktivujúcimi mutáciami receptora pre epidermálny rastový faktor (EGFR) (pozri časť 5.1).

Bevacizumab v kombinácii s interferónom alfa-2a je indikovaný ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s pokročilým a/alebo metastatickým karcinómom obličiek.

Bevacizumab v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom je indikovaný na liečbu prvej línie u dospelých pacientok s pokročilým (Medzinárodná federácia gynekológov a pôrodníc (FIGO) štádiá III B, III C a IV) epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu (pozri časť 5.1).

Bevacizumab v kombinácii s karboplatinou a gemcitabínom, alebo v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom, je indikovaný na liečbu dospelých pacientok s prvou recidívou epiteliálneho karcinómu vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu citlivého na platínu, ktoré nedostávali predchádzajúcu liečbu bevacizumabom alebo inými VEGF inhibítormi alebo liekmi cieľovými na VEGF receptor.

Bevacizumab v kombinácii s paklitaxelom a cisplatinou alebo alternatívne, s paklitaxelom a topotekanom u pacientov, ktorí nemôžu byť liečení platínou, je indikovaný na liečbu dospelých pacientok s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Equidacent sa musí podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním antineoplastických liekov.

Dávkovanie

Metastatický karcinóm hrubého čreva alebo konečníka (mCRC)

Odporúčaná dávka Equidacentu podávaného vo forme intravenózneho infúzie je 5 mg/kg telesnej hmotnosti alebo 10 mg/kg telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva raz za 2 týždne alebo 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti alebo 15 mg/kg telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva raz za 3 týždne.

Odporúča sa, aby liečba pokračovala až do progresie základného ochorenia alebo do prejavov neakceptovateľnej toxicity.

Metastatický karcinóm prsníka (mBC)

Odporúčaná dávka Equidacentu je 10 mg/kg telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva raz za 2 týždne alebo 15 mg/kg telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva raz za 3 týždne vo forme intravenózneho infúzie.

Odporúča sa, aby liečba pokračovala až do progresie základného ochorenia alebo do prejavov neakceptovateľnej toxicity.

Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC)

Liečba prvej línie neskvamózneho NSCLC v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny

Equidacent sa odporúča pridávať k chemoterapii na báze platiny počas až 6 cyklov liečby a následne podávať Equidacent v monoterapii až do progresie ochorenia.

Odporúčaná dávka Equidacentu je 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti alebo 15 mg/kg telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva raz za 3 týždne vo forme intravenózneho infúzie.

Klinický prínos u NSCLC pacientov sa prejavil s dávkou 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti a 15 mg/kg telesnej hmotnosti (pozri časť 5.1).

Odporúča sa, aby liečba pokračovala až do progresie základného ochorenia alebo do prejavov neakceptovateľnej toxicity.

Liečba prvej línie neskvamózneho NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR v kombinácii s erlotinibom

Pred začatím kombinovanej liečby Equidacentu a erlotinibu sa má vykonať testovanie mutácií EGFR. Je dôležité, aby sa zvolila správne validovaná a robustná metóda, aby sa zabránilo falošne negatívnemu alebo falošne pozitívnemu vyhodnoteniu.

Odporúčaná dávka Equidacentu, ak sa pridáva k erlotinibu, je 15 mg/kg telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva raz za 3 týždne vo forme intravenózneho infúzie.

Odporúča sa, aby liečba Equidacentom, ak sa pridáva k erlotinibu, pokračovala až do progresie ochorenia.

Dávkovanie a spôsob podávania erlotinibu, prosím pozrite úplné informácie o lieku erlotinibu.

Pokročilý a/alebo metastatický karcinóm obličiek (mRCC)

Odporúčaná dávka Equidacentu je 10 mg/kg telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva raz za 2 týždne vo forme intravenózneho infúzie.

Odporúča sa, aby liečba pokračovala až do progresie základného ochorenia alebo do prejavov neakceptovateľnej toxicity.

Epiteliálny karcinóm vaječníkov, Fallopiovej trubice a primárny peritoneálny karcinóm

Prvá línia liečby: Equidacent sa podáva spolu s karboplatinou a paklitaxelom počas 6 liečebných cyklov, po ktorých nasleduje pokračovanie v podávaní Equidacentu v monoterapii až do progresie ochorenia, ale najviac počas 15 mesiacov alebo do prejavov neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.

Odporúčaná dávka Equidacentu je 15 mg/kg telesnej hmotnosti podaná raz za 3 týždne vo forme intravenózneho infúzie.

Liečba rekurentného ochorenia citlivého na platinu: Equidacent sa podáva buď v kombinácii s karboplatinou a gemcitabínom počas 6 cyklov až 10 cyklov, alebo v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom počas 6 cyklov až 8 cyklov, po ktorých nasleduje pokračovanie v podávaní Equidacentu v monoterapii až do progresie ochorenia. Odporúčaná dávka Equidacentu je 15 mg/kg telesnej hmotnosti podaná raz za 3 týždne vo forme intravenózneho infúzie.

Karcinóm krčka maternice

Equidacent sa podáva v kombinácii s jedným z nasledujúcich režimov chemoterapeutickej liečby: paklitaxel a cisplatina alebo paklitaxel a topotekan.

Odporúčaná dávka Equidacentu je 15 mg/kg telesnej hmotnosti podaná raz za 3 týždne vo forme intravenózneho infúzie.

Odporúča sa, aby liečba pokračovala až do progresie základného ochorenia alebo do prejavov neakceptovateľnej toxicity (pozri časť 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia: U starších ľudí nie je potrebné upraviť dávkovanie.

Porucha funkcie obličiek: U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa bezpečnosť a účinnosť neskúmali (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene: U pacientov s poruchou funkcie pečene sa bezpečnosť a účinnosť neskúmali (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť bevacizumabu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Použitie bevacizumabu v pediatrickej populácii, v indikáciách na liečbu karcinómu hrubého čreva, konečníka, prsníka, pľúc, vaječníkov, Fallopiovej trubice, pobrušnice, krčka maternice a obličiek nie je relevantné.

Spôsob podávania

Equidacent je na intravenózne použitie. Úvodná dávka sa má podávať počas 90 minút formou intravenózne infúzie. Ak je prvá infúzia dobre tolerovaná, druhá infúzia sa môže podávať počas 60 minút. Ak je 60-minútová infúzia dobre tolerovaná, všetky nasledujúce infúzie sa môžu podávať počas 30 minút.

Nemá sa podávať formou intravenózne rýchlej injekcie ani bolusovej injekcie.

Zníženie dávky z dôvodu nežiaducich reakcií sa neodporúča. Ak je to indikované, má sa liečba buď natrvalo ukončiť alebo dočasne pozastaviť, ako je opísané v časti 4.4.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6. Infúzie Equidacentu sa nemajú podávať ani miešať s roztokmi glukózy. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na produkty z ovariálnych buniek čínskeho škrečka (CHO) alebo na iné rekombinantné ľudské alebo humanizované protilátky.
- Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Gastrointestinálne (GI) perforácie a fistuly (pozri časť 4.8)

U pacientov, ktorí sú bevacizumabom, môže byť zvýšené riziko výskytu gastrointestinálnej perforácie a perforácie žlčníka. Intraabdominálny zápalový proces môže byť rizikovým faktorom výskytu gastrointestinálnej perforácie u pacientov s metastatickým karcinómom hrubého čreva alebo konečníka, a preto je pri liečbe týchto pacientov potrebná opatrnosť. Predošlé ožarovanie je rizikovým faktorom pre GI perforácie u pacientok liečených Equidacentom pre pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický karcinóm krčka maternice a všetky pacientky s GI perforáciami mali pozitívny anamnestický údaj o predchádzajúcej rádioterapii. U pacientov s gastrointestinálnou perforáciou sa má liečba natrvalo ukončiť.

Gastrointestinálno-vaginálne fistuly v klinickom skúšaní GOG-0240

Pacientky liečené bevacizumabom pre pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický karcinóm krčka maternice sú vystavené zvýšenému riziku vzniku fistuly medzi vagínou a ktoroukoľvek časťou GI traktu (gastrointestinálno-vaginálne fistuly). Predošlé ožarovanie je závažným rizikovým faktorom pre vznik GI-vaginálnych fistúl a všetci pacienti s GI perforáciami mali pozitívny anamnestický údaj o predchádzajúcej rádioterapii. Recidíva nádoru v mieste, ktoré bolo predtým ožarované, predstavuje ďalší dôležitý rizikový faktor pre vznik GI-vaginálnych fistúl.

Iné ako gastrointestinálne fistuly (pozri časť 4.8)

Pri liečbe bevacizumabom môžu mať pacienti zvýšené riziko vzniku fistúl. U pacientov s tracheoezofageálnou (TE) fistulou alebo akoukoľvek fistulou 4. stupňa [podľa US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v. 3)] ukončíte liečbu Equidacentom natrvalo. O pokračujúcom použití bevacizumabu u pacientov s inými fistulami sú k dispozícii len obmedzené informácie. V prípade vnútornej fistuly, ktorá nepochádza z gastrointestinálneho traktu, sa má zvážiť ukončenie liečby Equidacentom.

Komplikácie hojenia rán (pozri časť 4.8)

Bevacizumab môže nežiaduco ovplyvniť proces hojenia rán. Zaznamenané boli závažné komplikácie hojenia rán s fatálnymi následkami vrátane anastomotických. Liečba sa nesmie začať najmenej do 28 dní od rozsiahlej operácie alebo až do úplného zahojenia operačnej rany. U pacientov, ktorí mali počas liečby komplikácie pri hojení rán, liečbu treba vysadiť až do úplného zahojenia rany. Liečba sa má vysadiť pred plánovanou operáciou.

Prípady nekrotizujúcej fasciitídy vrátane fatálnych boli zriedkavo hlásené u pacientov liečených bevacizumabom. Toto ochorenie sa zvyčajne objaví sekundárne pri komplikáciách hojenia rán, pri gastrointestinálnej perforácii alebo pri vytvorení fistuly. Liečba Equidacentom sa má ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyvinula nekrotizujúca fasciitída a okamžite sa má začať náležitá liečba.

Hypertenzia (pozri časť 4.8)

U pacientov liečených bevacizumabom sa pozoroval zvýšený výskyt hypertenzie. Údaje o klinickej bezpečnosti naznačujú, že výskyt hypertenzie je pravdepodobne závislý od dávky. Hypertenzia vyskytujúca sa pred liečbou má byť adekvátne kontrolovaná predtým, ako sa začne liečba Equidacentom. Nie sú žiadne informácie o účinku bevacizumabu u pacientov s neliečenou hypertenziou na začiatku liečby. Počas liečby sa všeobecne odporúča sledovať krvný tlak.

Vo väčšine prípadov bola hypertenzia dostatočne zvládnutá pomocou štandardnej antihypertenznej liečby vhodnej pre individuálnu situáciu postihnutého pacienta. Použitie diuretík na zvládnutie hypertenzie sa neodporúča u pacientov, ktorí sú liečení chemoterapiou na báze cisplatiny. Equidacent sa má natrvalo vysadiť, ak medicínsky významnú hypertenziu nie je možné dostatočne zvládnuť antihypertenznou liečbou, alebo ak sa u pacienta vyskytne hypertenzná kríza alebo hypertenzná encefalopatia.

Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES) (pozri časť 4.8)

U pacientov, ktorí sú liečení bevacizumabom, sa zaznamenali zriedkavé prípady rozvinutia prejavov a symptómov, ktoré sú konzistentné s PRES, zriedkavou neurologickou poruchou, ktorá sa môže prejaviť okrem iných, nasledujúcimi prejavmi a symptómami: záchvaty, bolesť hlavy, zmena mentálneho stavu, poruchy videnia alebo kortikálna slepota, spolu s hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES si vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu, najlepšie magnetickou rezonanciou (MRI). U pacientov s výskytom PRES sa odporúča liečba špecifických symptómov vrátane liečby hypertenzie súčasne s prerušením liečby Equidacentom. Bezpečnosť opakovanej liečby bevacizumabom u pacientov, ktorí mali v minulosti PRES, nie je známa.

Proteinúria (pozri časť 4.8)

U pacientov s predchádzajúcim výskytom hypertenzie môže byť pri liečbe bevacizumabom zvýšené riziko vzniku proteinúrie. Existuje dôkaz, že proteinúria všetkých stupňov (podľa hodnotenia US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE verzia 3]) môže byť spojená s dávkou. Pred začiatkom liečby a počas liečby sa odporúča sledovať proteinúriu pomocou analýzy moču testovacím prúžkom. Proteinúria 4. stupňa (nefrotický syndróm) bola pozorovaná až u 1,4 % pacientov liečených bevacizumabom. Liečba sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa prejaví nefrotický syndróm (NCI-CTCAE v. 3).

Arteriálny tromboembolizmus (pozri časť 4.8)

V klinických skúšaní bol výskyt arteriálnych tromboembolických reakcií vrátane cerebrovaskulárnych príhod (CVA), prechodných ischemických atakov (TIA) a infarktu myokardu (MI) vyšší u pacientov, ktorí dostávali bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali len chemoterapiu.

U pacientov, ktorým bol podávaný bevacizumab s chemoterapiou, s predchádzajúcim výskytom arteriálneho tromboembolizmu, s diabetom alebo u pacientov starších ako 65 rokov je zvýšené riziko výskytu arteriálnych tromboembolických reakcií počas liečby. Keď sa títo pacienti liečia Equidacentom, je potrebná opatrnosť.

Liečba sa musí natrvalo ukončiť u pacientov s arteriálnymi tromboembolickými reakciami.

Venóznym tromboembolizmus (pozri časť 4.8)

Počas liečby bevacizumabom pacientom môže hroziť riziko vzniku tromboembolických reakcií vrátane pľúcnej embólie.

Pacientky liečené pre pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický karcinóm krčka maternice bevacizumabom v kombinácii s paklitaxelom a cisplatinou môžu byť vystavené zvýšenému riziku vzniku venóznym tromboembolických príhod.

Podávanie Equidacentu sa má ukončiť u pacientov so život ohrozujúcimi tromboembolickými reakciami (4. stupňa) vrátane pľúcnej embólie (NCI-CTCAE v. 3). Pacientov s tromboembolickými reakciami ≤ 3. stupňa treba pozorne sledovať (NCI-CTCAE v. 3).

Krvácanie

U pacientov liečených bevacizumabom je zvýšené riziko krvácania, hlavne krvácania spojeného s nádorom. Liečbu Equidacentom treba natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa počas liečby bevacizumabom prejavilo krvácanie 3. alebo 4. stupňa (NCI-CTCAE v. 3) (pozri časť 4.8).

Pacienti s neliečenými metastázami do CNS boli z klinických skúšaní bevacizumabu obvykle vylúčení, a to na základe zobrazovacích vyšetrení alebo prejavov a symptómov. Riziko krvácania v CNS u takýchto pacientov sa preto v randomizovaných klinických skúšaní prospektívne nehodnotilo (pozri časť 4.8). U pacientov treba sledovať prejavy a symptómy krvácania v CNS a v prípadoch intrakraniálneho krvácania sa má liečba Equidacentom ukončiť.

Nie sú žiadne informácie o profile bezpečnosti bevacizumabu u pacientov s kongenitálnou hemoragickou diatézou, so získanou koagulopatiou, alebo u pacientov, ktorí dostávajú plnú dávku antikoagulancií na liečbu tromboembolizmu pred začatím liečby bevacizumabom, pretože takíto pacienti boli vylúčení z klinických štúdií. Pred začatím liečby je preto u týchto pacientov potrebná opatrnosť. Avšak u pacientov s venóznou trombózou sa počas liečby neprejavila zvýšená miera závažného krvácania 3. alebo vyššieho stupňa, keď boli liečení plnou dávkou warfarínu súběžne bevacizumabom (NCI-CTCAE v. 3).

Pľúcne krvácanie/hemoptýza

Pacienti s nemalobunkovým karcinómom pľúc liečení bevacizumabom môžu byť vystavení riziku závažného a v niektorých prípadoch fatálneho pľúcneho krvácania/hemoptýzy. Pacienti s nedávnym pľúcny krvácaním/hemoptýzou (> 2,5 ml červenej krvi) nemajú byť liečení bevacizumabom.

Aneuryzmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby Equidacentom je potrebné toto riziko u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze, dôkladne zvážiť.

Kongestívne zlyhávanie srdca (CHF) (pozri časť 4.8)

V klinických štúdiách boli hlásené reakcie konzistentné s CHF. Nálezy boli v rozsahu od asymptomatického poklesu ejekčnej frakcie ľavej komory až po symptomatické CHF vyžadujúce si liečbu alebo hospitalizáciu. Pri liečbe bevacizumabom je potrebné postupovať opatrne u pacientov s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením, ako je už existujúca koronárna choroba srdca alebo kongestívne zlyhávanie srdca.

Väčšina pacientok, u ktorých došlo k CHF, mala metastatický karcinóm prsníka a bola predtým liečená antracyklínmi, absolvovala rádioterapiu na ľavej hrudnej stene alebo mala iné rizikové faktory pre vznik CHF.

U pacientov v klinickom skúšaní AVF3694g, ktorí dostali liečbu antracyklínmi a predtým antracyklíny nedostávali, sa nepozorovala zvýšená incidencia CHF akéhokoľvek stupňa v ramene antracyklín + bevacizumab v porovnaní s liečbou antracyklínmi podávanými samostatne. Reakcie CHF 3. stupňa alebo vyššieho sa vyskytovali o niečo častejšie u pacientov dostávajúcich bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou než u pacientov dostávajúcich iba chemoterapiu. To je v zhode s výsledkami u pacientok v iných štúdiách metastatického karcinómu prsníka, ktoré nedostávali súbežnú antracyklínovú liečbu (NCI-CTCAE v. 3) (pozri časť 4.8).

Neutropénia a infekcie (pozri časť 4.8)

U pacientov liečených niektorými myelotoxickými chemoterapeutickými režimami a bevacizumabom sa v porovnaní so samotnou chemoterapiou pozoroval zvýšený výskyt závažnej neutropénie, febrilnej neutropénie alebo infekcie so závažnou neutropéniou alebo bez neutropénie (vrátane niektorých fatálnych prípadov). Pozorovalo sa to najmä v kombinovanej liečbe založenej na platine alebo taxánoch pri liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc, metastatického karcinómu prsníka a v kombinácii s paklitaxelom a topotekanom pri pretrvávajúcom, rekurentnom alebo metastickom karcinóme krčka maternice.

Reakcie z precitlivenosti/reakcie na infúziu (pozri časť 4.8)

U pacientov môže hroziť riziko vzniku reakcií na infúziu/reakcie z precitlivenosti. Odporúča sa pozorne sledovanie pacienta počas podávania bevacizumabu a po podaní bevacizumabu, ako je bežné pri akokoľvek infúzii terapeutickú humanizovanej monoklonálnej protilátky. V prípade reakcie treba infúziu prerušiť a začať primeranú liečbu. Systematická premedikácia je neopodstatnená.

Osteonekróza čeľuste (ONJ) (pozri časť 4.8)

Prípady osteonekrózy čeľuste boli hlásené u onkologických pacientov liečených bevacizumabom, z ktorých väčšina dostávala pred liečbou alebo súbežne s ňou intravenózne bisfosfonáty, o ktorých je známe, že s ich použitím je spojené riziko vzniku osteonekrózy čeľuste. Keď sa bevacizumab a intravenózne bisfosfonáty podávajú súbežne alebo postupne, je nutné postupovať opatrne.

Invazívne dentálne zákroky sú tiež identifikované ako rizikový faktor. Pred začatím liečby Equidacentom sa má uskutočniť stomatologické vyšetrenie a náležitý preventívny dentálny zákrok. Ak je to možné, má sa

u pacientov, ktorí predtým dostávali alebo dostávajú intravenózne bisfosfonáty, vyvarovať invazívnych dentálnych zákrokov.

Intravitreálne použitie

Equidacent nie je upravený do liekovej formy na intravitreálne použitie.

Poruchy oka

V jednotlivých prípadoch a súčasne u viacerých pacientov boli hlásené závažné očné nežiaduce reakcie po neschválenom intravitreálnom použití bevacizumabu pripraveného z injekčných liekoviek schválených na intravenózne použitie u pacientov s nádorovým ochorením. Tieto reakcie zahŕňali infekčnú endoftalmitídu, vnútroočný zápal, ako je sterilná endoftalmitída, uveitída a zápal sklovca, odlúčenie sietnice, trhlinu pigmentovej vrstvy sietnice, zvýšený vnútroočný tlak, vnútroočné krvácanie, ako je krvácanie do sklovca alebo krvácanie sietnice a krvácanie spojovky. Niektoré z týchto reakcií viedli k strate zraku rozličného stupňa vrátane trvalej slepoty.

Systémové účinky po intravitreálnom použití

Po intravitreálnej anti-VEGF liečbe sa preukázalo zníženie koncentrácie cirkulujúceho VEGF. Systémové nežiaduce reakcie vrátane iného než očného krvácania a arteriálnych tromboembolických reakcií boli hlásené po intravitreálnej injekcii VEGF inhibítorov.

Zlyhanie vaječníkov/fertilita

Bevacizumab môže poškodiť fertilitu u žien (pozri časti 4.6 a 4.8). Preto sa majú so ženami v reprodukčnom veku pred začiatkom liečby bevacizumabom prediskutovať stratégie na zachovanie fertility.

Pomocné látky so známym účinkom

Sorbitol

Tento liek obsahuje sorbitol (E420). Pacientom s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmie byť podaný tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok antineoplastických liekov na farmakokinetiku bevacizumabu

Na základe výsledkov populačných farmakokinetických analýz sa nezistila žiadna klinicky významná interakcia medzi súbežne podávanou chemoterapiou a farmakokinetikou bevacizumabu. Nezistili sa žiadne štatisticky významné ani klinicky relevantné rozdiely v klírense bevacizumabu u pacientov, ktorým sa bevacizumab podával v monoterapii v porovnaní s pacientmi, ktorým sa bevacizumab podával v kombinácii s interferónom alfa-2a, erlotinibom alebo chemoterapiami (IFL, 5-FU/LV, karboplatina/paklitaxel, kapecitabín, doxorubicín alebo cisplatina/gemcitabín).

Účinok bevacizumabu na farmakokinetiku iných antineoplastických liekov

Nebola pozorovaná žiadna klinicky významná interakcia medzi bevacizumabom a farmakokinetikou súbežne podaného interferónu alfa 2a, erlotinibu (a jeho aktívneho metabolitu OSI-420) alebo chemoterapeutík irinotekanu (a jeho aktívneho metabolitu SN38), kapecitabínu, oxaliplatiny (stanovovanej meraním hladiny voľnej a celkovej platiny) a cisplatiny. Závěry o vplyve bevacizumabu na farmakokinetiku gemcitabínu nie je možné vyvodit'.

Kombinácia bevacizumabu a sunitinib malátu

V dvoch klinických skúšaní metastatického karcinómu obličiek bola u 7 z 19 pacientov liečených kombináciou bevacizumabu (10 mg/kg každé 2 týždne) a sunitinib malátu (50 mg denne) hlásená mikroangiopatická hemolytická anémia (MAHA).

MAHA je hemolytická porucha, ktorá sa môže prejavovať fragmentáciou erytrocytov, anémiou a trombocytopéniou. U niektorých z týchto pacientov sa navyše pozorovala hypertenzia (vrátane hypertenznej krízy), zvýšenie hladín kreatinínu a neurologické symptómy. Všetky tieto nálezy boli reverzibilné po ukončení liečby bevacizumabom a sunitinib malátom (pozri Hypertenzia, Proteinúria, PRES v časti 4.4).

Kombinácia s liečbami na báze platiny alebo taxánov (pozri časti 4.4 a 4.8)

Zvýšený výskyt závažnej neutropénie, febrilnej neutropénie alebo infekcie so závažnou neutropéniou alebo bez nej (vrátane niekoľkých úmrtí) bol hlásený hlavne u pacientov liečených liečbami na báze platiny alebo taxánov pri liečbe NSCLC a mBC.

Rádioterapia

Bezpečnosť a účinnosť súbežného podávania rádioterapie a bevacizumabu nebola stanovená.

EGFR monoklonálne protilátky v kombinácii s chemoterapeutickými režimami s bevacizumabom

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. EGFR monoklonálne protilátky sa nemajú podávať pri liečbe metastatického karcinómu hrubého čreva alebo konečníka (mCRC) v kombinácii s chemoterapeutickou schémou, ktorá obsahuje bevacizumab. Výsledky randomizovaných štúdií fázy III, PACCE a CAIRO-2, u pacientov s mCRC naznačujú, že užívanie anti-EGFR monoklonálnych protilátok panitumumabu v kombinácii s chemoterapiou a bevacizumabom a cetuximabu v kombinácii s chemoterapiou a bevacizumabom, je spojené so znížením PFS a/alebo OS a so zvýšenou toxicitou v porovnaní s bevacizumabom a samotnou chemoterapiou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby (a až do 6 mesiacov po liečbe).

Gravidita

O používaní bevacizumabu u gravidných žien nie sú žiadne údaje z klinických štúdií. Štúdie na zvieratách dokázali reprodukčnú toxicitu vrátane malformácií (pozri časť 5.3). O IgG je známe, že prechádza placentou a predpokladá sa, že bevacizumab inhibuje angiogézu v plode, čo môže spôsobiť závažné vrodené chyby, ak sa podáva počas gravidity. V post-registračných sledovaniach boli zaznamenané prípady abnormalít plodu u žien liečených bevacizumabom samotným alebo v kombinácii so známymi embryotoxickými chemoterapeutikami (pozri časť 4.8.). Equidacent je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa bevacizumab vylučuje do materského mlieka. Keďže IgG z matky prechádza do materského mlieka a bevacizumab by mohol poškodiť rast a vývin dojčiat (pozri časť 5.3), ženy musia prerušiť dojčenie počas liečby a nesmú dojčiť najmenej šesť mesiacov po poslednej dávke bevacizumabu.

Fertilita

Štúdie toxicity pri opakovanej dávke u zvierat ukázali, že bevacizumab môže mať nepriaznivý vplyv na fertilitu žien (pozri časť 5.3). V klinickom skúšaní fázy III s adjuvantnou liečbou pacientov s karcinómom hrubého čreva vedľajšie skúšanie u premenopauzálnych žien preukázalo vyšší výskyt

nových prípadov ováriálneho zlyhania v ramene s bevacizumabom v porovnaní s kontrolným ramenom. Po vysadení liečby bevacizumabom sa u väčšiny pacientok funkcia ovárií obnovila. Dlhodobé účinky liečby bevacizumabom na fertilitu nie sú známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bevacizumab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu boli pri podávaní bevacizumabu hlásené prípady somnolencie a synkopy (pozri Tabuľku 1 v časti 4.8). Ak sa u pacientov vyskytnú príznaky, ktoré ovplyvňujú ich zrak alebo koncentráciu alebo ich schopnosť reagovať, musia byť upozorení na to, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, kým nedôjde k ustúpeniu príznakov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil bevacizumabu sa zakladá na údajoch od viac ako 5 700 pacientov s rôznymi malignitami, ktorí boli v rámci klinických skúšaní liečení prevažne bevacizumabom v kombinácii s chemoterapiou.

K najzávažnejším nežiaducim reakciám patrili:

- Gastrointestinálne perforácie (pozri časť 4.4).
- Krvácanie vrátane pľúcneho krvácania/hemoptýzy, ktoré je častejšie u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (pozri časť 4.4).
- Arteriálny tromboembolizmus (pozri časť 4.4).

K najčastejšie pozorovaným nežiaducim reakciám v klinických skúšaniach u pacientov, ktorí dostávali bevacizumab, patrili hypertenzia, únava alebo asténia, hnačka a bolesť brucha.

Analýzy údajov o klinickej bezpečnosti naznačujú, že výskyt hypertenzie a proteinúrie pri liečbe bevacizumabom je pravdepodobne závislý od dávky.

Súhrnný zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené v tejto časti sú zaradené do týchto kategórií frekvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

V tabuľke 1 a 2 sa uvádzajú nežiaduce reakcie spojené s podávaním bevacizumabu v kombinácii s rôznymi chemoterapeutickými režimami pri viacerých indikáciách.

Tabuľka 1 uvádza všetky nežiaduce reakcie podľa frekvencie, u ktorých bolo stanovené, že majú príčinnú súvislosť s bevacizumabom na základe:

- porovnania miery výskytu zaznamenananej v jednotlivých liečebných ramenách v rámci klinického skúšania (s rozdielom aspoň 10 % v reakciách 1. – 5. stupňa podľa NCI-CTCAE v porovnaní s kontrolným ramenom, alebo s rozdielom aspoň 2 % v reakciách 3. – 5. stupňa podľa NCI-CTCAE v porovnaní s kontrolným ramenom),
- štúdií bezpečnosti po registrácii lieku,
- spontánnych hlásení,
- epidemiologických štúdií/neintervenčných alebo observačných štúdií,
- alebo na základe hodnotenia jednotlivých hlásení.

Tabuľka 2 uvádza frekvenciu závažných nežiaducich reakcií. Závažné reakcie sú definované ako nežiaduce príhody stupňa 3-5 podľa NCI-CTCAE s rozdielom aspoň 2 % v porovnaní s kontrolným ramenom klinických štúdií. V tabuľke 2 sú tiež zahrnuté nežiaduce reakcie, ktoré vyhodnotil držiteľ rozhodnutia o registrácii ako klinicky významné alebo závažné.

Do oboch tabuliek 1 a 2, kde to bolo možné, boli zahrnuté nežiaduce reakcie po registrácii lieku. Bližšie informácie o nežiaducich reakciách po registrácii lieku sú uvedené v tabuľke 3.

V nižšie uvedených tabuľkách sú nežiaduce reakcie na liek doplnené do príslušnej kategórie frekvencie podľa najvyššieho výskytu pozorovaného pri niektorej indikácii.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Niektoré nežiaduce reakcie sú reakcie často pozorované pri použití chemoterapie, avšak bevacizumab v kombinácii s chemoterapeutikami môže tieto reakcie zhoršiť. To zahŕňa napríklad syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie pri podávaní pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu alebo kapecitabínu a periférnu senzorickú neuropatiu pri podávaní paklitaxelu alebo oxaliplatiny, poruchy nechťov alebo pri podávaní paklitaxelu a paronychia pri podávaní erlotinibu.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie podľa frekvencie výskytu

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáma frekvencia
Infekcie a nákazy		sepsa, absces ^{b,d} , celulitída, infekcia, infekcia močových ciest		nekrotizujúca fasciitída ^a		
Poruchy krvi a lymfatického systému	febrilná neutropénia, leukopénia, neutropénia ^b trombocytopénia	anémia, lymfopénia				
Poruchy imunitného systému		precitlivosť, reakcia na infúziu ^{a,b,d}				
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia hypomagneziemia hyponatriémia	dehydratácia				
Poruchy nervového systému	periférna senzorická neuropatia ^b , dysartria, bolesť hlavy, dysgeúzia	cerebrovaskulárna príhoda, synkopa, somnolencia		syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie ^{a,b,d}	hypertenčná encefalopatia ^a	
Poruchy oka	porucha oka, zvýšená lakrimácia					
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		kongestívne zlyhávanie srdca ^{b,d} , supraventrikulárna tachykardia				
Poruchy ciev	hypertenzia ^{b,d} , tromboembolizmus	tromboembolizmus (arteriálny) ^{b,d}				renálna trombotická

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáma frekvencia
	mus (venózny) ^{b,d}	krvácenie ^{b,d} , trombóza hlbokej žily				mikroangiopatia ^{a,b} aneuryzmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe, rinitída, epistaxia, kašeľ	pulmonálne krvácenie/hemo ptýza ^{b,d} , embólia pľúc hypoxia, dysfónia ^a				pulmonálna hypertenzia ^a , perforácia nosového septa ^a
Poruchy gastrointestinálneho traktu	krvácenie z konečníka, stomatitída, zápcha, hnačka, nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha	gastrointestinálna perforácia ^{b,d} , intestinálna perforácia, ileus, črevná obštrukcia, rektovaginálna fistula ^{d,e} , porucha gastrointestináln eho traktu, proktalgia				gastrointestinálny vred ^a
Poruchy pečene a žlčových ciest						Perforácia žlčníka ^{a,b}
Poruchy kože a podkožného tkaniva	komplikácie hojenia rán ^{b,d} , exfoliatívna dermatitída, suchá koža, zmena farby kože	syndróm palmárno- plantárnej erytrodyzestézie				
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, myalgia	fistula ^{b,d} , svalová slabosť, bolesť chrbta				osteonekróza čeluste ^{a,b} , osteonekróza iná než mandibulárna ^{a,f}
Poruchy obličiek a močových ciest	proteinúria ^{b,d}					
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	zlyhanie ovárií ^{b,c,d}	bolesť panvy				
Vrodené, familiárne a genetické poruchy						abnormality plodu ^{a,b}
Celkové	asténia, únava,	letargia				

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáma frekvencia
poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia, bolesť, zápal sliznice					
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	pokles telesnej hmotnosti					

Ak sa udalosti v klinických skúšaní zaznamenali ako nežiaduce reakcie všetkých stupňov aj 3. stupňa, bola nahlásená najvyššia frekvencia pozorovaná u pacientov. Údaje nie sú upravené vzhľadom na rôznu dĺžku trvania liečby.

- ^a Ďalšie informácie si pozrite v tabuľke 3 „Nežiaduce reakcie hlásené z obdobia po registrácii lieku“.
- ^b Výrazy predstavujú skupinu udalostí, ktoré popisujú skôr medicínsky koncept ako jednotlivý stav alebo uprednostňovaný výraz podľa MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Táto skupina medicínskych výrazov môže mať rovnaký patofyziologický základ (napr. arteriálne tromboembolické udalosti zahŕňajúce cerebrovaskulárnu príhodu, infarkt myokardu, prechodný ischemický atak a ďalšie arteriálne tromboembolické reakcie).
- ^c Na základe vedľajšieho skúšania NSABP C-08 s 295 pacientmi.
- ^d Ďalšie informácie si prečítajte nižšie v odseku „Popis vybraných závažných nežiaducich reakcií“.
- ^e Rektovaginálne fistuly sú najčastejšie sa vyskytujúce fistuly v kategórii GI vaginálnych fistúl.
- ^f Pozorované len u pediatrickej populácie.

Tabuľka 2 Závažné nežiaduce reakcie podľa frekvencie výskytu

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáma frekvencia
Infekcie a nákazy		sepsa, celulitída, absces ^{a,b} , infekcia, infekcia močových ciest				nekrotizujúca fasciitída ^c
Poruchy krvi a lymfatického systému	febrilná neutropénia, leukopénia, neutropénia ^a , trombocytopénia	anémia, lymfopénia				
Poruchy imunitného systému						precitlivosť, reakcia na infúziu ^{a,b,c}
Poruchy metabolizmu a výživy		dehydratácia, hyponatriémia				
Poruchy nervového systému	periférna senzorická neuropatia ^a	cerebrovaskulárna príhoda, synkopa, somnolencia, bolesť hlavy				syndróm posteriornej reverzibilnej encefalopatie ^{a,b,c} , hypertenzná encefalopatia ^c

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáma frekvencia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		kongestívne zlyhanie srdca ^{a,b} , supraventrikulárna tachykardia				
Poruchy ciev	hypertenzia ^{a,b}	tromboembolizmus (arteriálny) ^{a,b} , krvácenie ^{a,b} , tromboembolizmus (venózy) ^{a,b} , trombóza hlbkej žily				renálna trombotická mikroangiopatia ^{b,c} aneuryzmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		pulmonálne krvácenie/hemoptýza ^{a,b} , embólia pľúc, epistaxa, dyspnoe, hypoxia				pulmonálna hypertenzia ^c , perforácia nosového septa ^c
Poruchy gastrointestinálne ho traktu	hnačka, nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha	intestinálna perforácia, ileus, črevná obštrukcia, rektovaginálna fistula ^{c,d} , porucha gastrointestinálneho traktu, stomatitída, proktalgia				gastrointestinálna perforácia ^{a,b} , gastrointestináln y vred ^c , krvácenie z konečníka
Poruchy pečene a žlčových ciest						perforácia žlčníka ^{b,c}
Poruchy kože a podkožného tkaniva		komplikácie hojenia rán ^{a,b} , syndróm palmárno- plantárnej erytrodyzestézie				
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		fistula ^{a,b} , myalgia, artralgia, svalová slabosť, bolesť chrbta				osteonekróza čeluste ^{b,c}
Poruchy obličiek a močových ciest		proteinúria ^{a,b}				
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		bolesť panvy				zlyhanie ovárií ^{a,b}
Vrodené, familiárne a genetické poruchy						abnormality plodu ^{a,c}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia, únava	bolesť, letargia, zápal sliznice				

V tabuľka 2 sa uvádza frekvencia závažných nežiaducich reakcií. Závažné reakcie sú definované ako nežiaduce udalosti najmenej s rozdielom najmenej 2 % v reakciách 3. – 5. stupňa podľa NCI-CTCAE v porovnaní s kontrolným ramenom v klinických štúdiách. V tabuľke 2 sú takisto zahrnuté nežiaduce reakcie, ktoré vyhodnotil držiteľ rozhodnutia o registrácii ako klinicky významné alebo závažné. Tieto klinicky významné nežiaduce reakcie boli hlásené v klinických skúšaniach, ale účinky 3. – 5. stupňa nespĺňajú hranicu najmenej 2 % rozdielu v porovnaní s kontrolným ramenom. Do tabuľky 2 sú zahrnuté klinicky významné nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali len v období po registrácii lieku, a preto frekvencia a stupeň podľa NCI-CT CAE nie sú známe. Tieto klinicky významné reakcie boli preto zahrnuté do tabuľky 2 v stĺpci s názvom „Frekvencia neznáma“.

- ^a Termíny predstavujú skupinu udalostí, ktoré popisujú skôr medicínsky koncept ako jednotlivý stav alebo uprednostňovaný výraz podľa MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Táto skupina medicínskych výrazov môže mať rovnaký patofyziologický základ (napr. arteriálne tromboembolické reakcie zahŕňajú cerebrálnu prírodu, infarkt myokardu, prechodný ischemický atak a ďalšie arteriálne tromboembolické reakcie).
- ^b Ďalšie informácie si prečítajte nižšie v odseku „Popis vybraných závažných nežiaducich reakcií“.
- ^c Ďalšie informácie si prečítajte v tabuľke 3 „Nežiaduce reakcie hlásené z obdobia po registrácii lieku“.
- ^d Rektovaginálne fistuly sú najčastejšie sa vyskytujúce fistuly v kategórii GI vaginálnych fistúl.

Popis vybraných závažných nežiaducich reakcií

Gastrointestinálne (GI) perforácie a fistuly (pozri časť 4.4)

Liečba bevacizumabom súvisela so závažnými prípadmi gastrointestinálnej perforácie.

Gastrointestinálne perforácie boli hlásené v klinických skúšaniach s výskytom nižším ako 1 % u pacientov s alebo s neskvamóznym nemalobunkovým karcinómom pľúc s výskytom do 1,3 % u pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, s výskytom do 2,0 % u pacientov s metastatickým karcinómom obličiek alebo u pacientok s ovariálnym karcinómom, a s výskytom do 2,7 % (vrátane gastrointestinálnej fistuly a abscesu) u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom. Z klinickej štúdie (štúdia GOG-0240) bolo u pacientok s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice hlásených 3,2 % pacientok s GI perforáciami (všetkých stupňov), pričom každá z nich mala v anamnéze predchádzajúce ožarovanie panvovej oblasti.

Výskyt týchto príhod sa líši v závislosti od druhu a závažnosti, od voľného vzduchu viditeľného na röntgenovom snímku brucha, ktorý vymizol bez liečby, až po perforáciu čreva s abdominálnym abscesom, ktorá sa skončila smrťou. V niektorých prípadoch bol prítomný základný intraabdominálny zápal zapríčinený buď gastrickým vredom, nekrózou nádoru, divertikulitídou alebo kolitídou spojenou s chemoterapiou.

Fatálny koniec bol hlásený približne v jednej tretine závažných prípadov gastrointestinálnych perforácií, čo predstavuje 0,2 % – 1 % všetkých pacientok liečených bevacizumabom.

V klinických skúšaniach bevacizumabu boli hlásené gastrointestinálne fistuly (všetkých stupňov) s incidenciou do 2 % u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom a karcinómom vaječníkov, menej často však boli hlásené aj u pacientov s inými typmi nádorov.

Gastrointestinálno-vaginálne fistuly v štúdiu GOG-0240

Štúdiu u pacientok s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice bola incidencia GI-vaginálnych fistúl u pacientok liečených bevacizumabom 8,3 % a 0,9 % u pacientok v kontrolnom ramene, pričom každá z nich mala v anamnéze predchádzajúce ožarovanie panvovej oblasti. Frekvencia GI -vaginálnych fistúl v ramene liečenom bevacizumabom + chemoterapiou bola vyššia u pacientok s rekurenciou v miestach, kde boli predtým ožarované (16,7 %), v porovnaní s pacientkami bez predchádzajúceho ožarovania a/alebo bez rekurencie v mieste, kde boli predtým ožarované (3,6 %). V

kontrolnom ramene , ktorá bola liečená iba chemoterapiou, bola zodpovedajúca frekvencia výskytu v mieste ožiarenia 1,1 % oproti 0,8 % v mieste, ktoré nebolo ožiarené. U pacientok, u ktorých sa vyskytla GI-vaginálna fistula, sa môžu vyskytnúť aj obštrukcie čriev a stav si môže sa vyžadovať chirurgický zákrok, ako aj vytvorenie stómie.

Iné ako GI-fistuly (pozri časť 4.4)

Liečba bevacizumabom súvisela so závažnými prípadmi fistúl vrátane reakcií, ktoré viedli k úmrtiu.

Z klinickej štúdie u pacientok s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice (GOG-240) hlásilo 1,8 % pacientok liečených bevacizumabom a 1,4 % pacientok z kontrolnom ramene iné ako gastrointestinálno-vaginálne, vezikálne fistuly alebo fistuly na ženskom pohlavnom ústrojenstve.

Menej časté ($\geq 0,1$ % až < 1 %) hlásenia fistúl, ktoré postihujú iné oblasti tela než gastrointestinálny trakt (napríklad bronchopleurálne a biliárne fistuly) boli zaznamenané v celom rade indikácií. Fistuly boli hlásené tiež z post-marketingových skúseností.

Reakcie boli hlásené v rôznych časových obdobiach počas liečby v rozmedzí od jedného týždňa až po viac ako 1 rok od začiatku liečby bevacizumabom, pričom väčšina reakcií sa prejavuje v prvých 6 mesiacoch liečby.

Hojenie rán (pozri časť 4.4)

Keďže bevacizumab môže mať nežiaduci vplyv na hojenie rán, pacienti so závažným chirurgickým zákrokom v intervale 28 uplynulých dní boli vylúčení z účasti na klinických skúšaní fázy III.

V klinických skúšaní zameraných na metastatický karcinóm hrubého čreva alebo konečníka sa u pacientov, ktorí podstúpili rozsiahlu operáciu 28 až 60 dní pred začiatkom liečby bevacizumabom, nepozorovalo zvýšené riziko pooperačného krvácania alebo komplikácií pri hojení rán. Zvýšený výskyt pooperačného krvácania alebo komplikácií pri hojení rán vyskytujúcich sa v priebehu 60 dní po rozsiahlej operácii sa pozoroval, ak bol pacient liečený bevacizumabom v čase operácie. Výskyt sa pohyboval medzi 10 % (4/40) a 20 % (3/15).

Boli hlásené závažné komplikácie hojenia rán vrátane komplikácií v anastomóze, z ktorých niektoré skončili fatálne.

V skúšaní zameraných na lokálne recidivujúci a metastatický karcinóm prsníka sa komplikácie pri hojení rán 3. – 5. stupňa pozorovali až u 1,1 % pacientok, ktoré dostávali bevacizumab, v porovnaní s až 0,9 % pacientok v kontrolných ramenách (NCI-CTCAE v. 3).

V klinických skúšaní s karcinómom vaječníkov sa pozorovali komplikácie hojenia rán 3. – 5. stupňa až u 1,8 % pacientok v ramene užívajúcom bevacizumab v porovnaní s 0,1 % v kontrolnom ramene (NCI-CTCAE v. 3).

Hypertenzia (pozri časť 4.4)

V klinických skúšaní, s výnimkou klinickej štúdie JO25567, sa pozoroval celkový výskyt hypertenzie (všetky stupne) až v 42,1 % v ramenách užívajúcich bevacizumab v porovnaní s výskytom až v 14 % v kontrolných ramenách. Celková incidencia hypertenzie 3. a 4. stupňa podľa NCI-CTC u pacientov, ktorí užívali bevacizumab, bola v rozsahu od 0,4 % do 17,9 %. Hypertenzia 4. stupňa (hypertenzná kríza) sa vyskytla až u 1,0 % pacientov liečených bevacizumabom + chemoterapiou v porovnaní s až 0,2 % pacientov liečených samotnou rovnakou chemoterapiou.

V klinickej štúdii JO25567 boli všetky stupne hypertenzie pozorované u 77,3 % pacientov, ktorí dostávali bevacizumab v kombinácii s erlotinibom ako prvolíniovú liečbu neskvamózneho NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR, v porovnaní so 14,3 % pacientov, ktorí boli liečení samotným erlotinibom. Hypertenzia

3. stupňa sa vyskytla u 60,0 % pacientov liečených bevacizumabom v kombinácii s erlotinibom v porovnaní s 11,7 % pacientov liečených samotným erlotinibom. Hypertenzia 4. alebo 5. stupňa nebola zaznamenaná.

Hypertenzia bola zvyčajne dostatočne regulovaná perorálnymi antihypertenzívami, napríklad inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín, diuretikami a blokátormi kalciových kanálov. Hypertenzia v zriedkavých prípadoch viedla k ukončeniu liečby bevacizumabom alebo k hospitalizácii.

Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady hypertenznej encefalopatie, niektoré z nich fatálne.

Riziko hypertenzie súvisiacej s bevacizumabom nezodpovedalo pacientovým východiskovým charakteristikám, základnému ochoreniu ani súbežnej liečbe.

Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES) (pozri časť 4.4)

U pacientov liečených bevacizumabom boli zriedkavo hlásené výskyty prejavov a symptómov, ktoré sú konzistentné s PRES, zriedkavou neurologickou poruchou. Môže sa prejaviť ako záchvaty, bolesť hlavy, zmena mentálneho stavu, poruchy videnia alebo kortikálna slepota, spolu s hypertenziou alebo bez nej. Klinický prejav PRES je často nešpecifický a preto si diagnóza PRES vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu, najlepšie MRI.

U pacientov s vyvinutým PRES sa odporúča včasné rozpoznanie symptómov s promptnou liečbou špecifických symptómov vrátane kontroly hypertenzie (ak súvisí so závažnou nekontrolovanou hypertenziou) súčasne s prerušením liečby bevacizumabom. Symptómy zvyčajne ustúpia alebo sa zlepšia v priebehu niekoľkých dní po vysadení liečby, hoci u niektorých pacientov sa vyskytovali niektoré neurologické následky. Bezpečnosť opakovanej liečby bevacizumabom u pacientov, ktorí mali v minulosti PRES, nie je známa.

V klinických skúšaní sa zaznamenalo 8 prípadov PRES. Dva z ôsmich prípadov nemali rádiologické potvrdenie MRI vyšetrením.

Proteinúria (pozri časť 4.4)

V klinických skúšaní bola u pacientov, ktorí užívali bevacizumab, hlásená proteinúria v rozmedzí od 0,7 % do 54,7 %.

Závažnosť proteinúrie sa pohybovala od klinicky asymptomatickej, prechodnej, stopovej proteinúrie až po nefrotický syndróm, pričom vo väčšine prípadov išlo o proteinúriu 1. stupňa (NCI-CTCAE v. 3). Proteinúria 3. stupňa bola hlásená až u 10,9 % liečených pacientov. Proteinúria 4. stupňa (nefrotický syndróm) sa pozorovala až u 1,4 % liečených pacientov. Pred začiatkom liečby Equidacantom sa odporúča vyšetrenie pacientov na proteinúriu. Vo väčšine klinických skúšaní viedli hodnoty proteínov v moči ≥ 2 g/24 hod k pozastaveniu liečby bevacizumabom až do návratu hodnôt na < 2 g/24 hod.

Krvácanie (pozri časť 4.4)

V klinických skúšaní sa pri všetkých indikáciách celkový výskyt udalostí krvácania 3. – 5. stupňa podľa NCI-CTCAE v. 3 pohyboval v rozmedzí od 0,4 % do 6,9 % u pacientov liečených bevacizumabom v porovnaní s až 4,5 % pacientov v kontrolnom ramene s chemoterapiou.

Z klinického skúšania u pacientok s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice skúšanie GOG-0240) boli hlásené reakcie krvácania 3. – 5. stupňa až u 8,3 % pacientok liečených bevacizumabom v kombinácii s paklitaxelom a topotekanom, v porovnaní s mierou výskytu až do 4,6 % u pacientok liečených paklitaxelom a topotekanom.

Hemoragické reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaní, v prvom rade súviseli s nádorovým ochorením (pozri ďalej) a pozorovali sa tiež menšie krvácania slizníc a kože (napr. epistaxa).

Krvácanie spojené s nádorovým ochorením (pozri časť 4.4)

Rozsiahle alebo masívne pľúcne krvácanie/hemoptýza sa pozorovali predovšetkým v skúšaní u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC). Možné rizikové faktory zahŕňajú histologický nález skvamózných buniek, liečbu antireumatikami/protizápalovými látkami, liečbu antikoagulanciami, predchádzajúcu rádioterapiu, liečbu bevacizumabom, aterosklerózu v predchádzajúcej anamnéze, lokalizáciu nádoru v centrálnej časti a kavitáciu nádorov pred liečbou alebo počas liečby. Jediné premenné, u ktorých sa dokázala štatisticky významná korelácia s krvácaním, boli liečba bevacizumabom a histologický nález skvamózných buniek. Pacienti s NSCLC so známym histologickým nálezom skvamózných buniek alebo zmiešaného bunkového typu s histologickým nálezom prevažne skvamózných buniek boli vylúčení z ďalších skúšaní III. fázy, zatiaľ čo pacienti s neznámou histológiou boli do štúdií zaradení.

U pacientov s NSCLC, okrem prevládajúceho histologického nálezu skvamózných buniek, boli pozorované reakcie všetkých stupňov s frekvenciou až do 9,3 % pri liečbe bevacizumabom spolu s chemoterapiou v porovnaní s až 5 % u pacientov liečených samotnou chemoterapiou. Reakcie 3. – 5. stupňa sa pozorovali až u 2,3 % pacientov liečených bevacizumabom s chemoterapiou v porovnaní s < 1 % pacientov liečených samotnou chemoterapiou (NCI-CTCAE v. 3). Väčšie alebo masívne pľúcne krvácanie/hemoptýza sa môže objaviť náhle a až dve tretiny závažných pľúcnych krvácaní mali smrteľné následky.

U pacientov s kolorektálnym karcinómom bolo hlásené gastrointestinálne krvácanie zahŕňajúce krvácanie z konečníka a melénu, a zhodnotilo sa ako krvácanie spojené s nádorovým ochorením.

Krvácanie spojené s nádorovým ochorením sa vyskytlo tiež v zriedkavých prípadoch u iných typov a miest nádorov vrátane prípadov krvácania v centrálnom nervovom systéme (CNS) u pacientov s metastázami v CNS (pozri časť 4.4).

Výskyt krvácania v CNS u pacientov s neliečenými metastázami v CNS, ktorí dostávali bevacizumab, sa v randomizovaných klinických skúšaní prospektívne nehodnotil. V exploračnej retrospektívnej analýze údajov získaných z 13 dokončených randomizovaných skúšaní u pacientov s rôznymi typmi nádorov sa zistilo, že ku krvácaniu v CNS (vo všetkých prípadoch 4. stupňa) došlo u 3 z 91 pacientov (3,3 %) s metastázami mozgu liečených bevacizumabom v porovnaní s 1 prípadom (5. stupňa) z 96 pacientov (1 %), ktorí nedostávali bevacizumab. V dvoch ďalších klinických štúdiách u pacientov s liečenými metastázami v mozgu (ktoré zahŕňali okolo 800 pacientov) bol v čase priebežnej analýzy bezpečnosti hlásený jeden prípad krvácania v CNS 2. stupňa z 83 účastníkov liečených bevacizumabom (1,2 %) (NCI-CTCAE v. 3).

Vo všetkých klinických skúšaní sa mukokutánne krvácanie vyskytlo až u 50 % pacientov liečených bevacizumabom. Tieto prípady väčšinou zahŕňali epistaxu 1. stupňa podľa NCI-CTCAE v. 3, ktorá trvala menej ako 5 minút a ustúpila bez lekárskeho zásahu, pričom sa nevyžadovali žiadne zmeny v liečebnej schéme bevacizumabu. Klinické údaje o bezpečnosti preukazujú, že incidencia malých krvácaní slizníc (napr. epistaxia) môžu byť závislé od dávky.

Menej často sa vyskytovalo menšie mukokutánne krvácanie na iných miestach, napríklad krvácanie d'asien alebo vaginálne krvácanie.

Tromboembolizmus (pozri časť 4.4)

Arteriálny tromboembolizmus: U pacientov liečených bevacizumabom sa pri všetkých indikáciách pozoroval zvýšený výskyt arteriálnych tromboembolických reakcií vrátane cerebrovaskulárnych príhod, infarktu myokardu, prechodných ischemických atakov a ďalších arteriálnych tromboembolických reakcií.

V klinických štúdiách bol celkový výskyt arteriálnych tromboembolických reakcií v rozsahu do 3,8 % v ramenách užívajúcich bevacizumab v porovnaní s 2,1 % v kontrolných ramenách užívajúcich chemoterapiu. Fatálny koniec bol hlásený u 0,8 % pacientov, ktorí užívali bevacizumab v porovnaní s 0,5 % u pacientov, ktorí dostávali samotnú chemoterapiu. Cerebrovaskulárne príhody (vrátane prechodných

ischemických atakov) boli hlásené až u 2,7 % pacientov liečených bevacizumabom v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s až 0,5 % pacientov liečených len chemoterapiou. Infarkt myokardu bol hlásený až u 1,4 % pacientov liečených bevacizumabom v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s až 0,7 % pacientov liečených len chemoterapiou.

V jednom klinickom skúšaní, ktoré hodnotilo bevacizumab v kombinácii s 5-fuóruracilom/kyselinou folínovou, AVF2192g, boli zaradení pacienti s metastatickým kolorektálnym karcinómom, ktorí neboli kandidátmi na liečbu irinotekanom. V tomto skúšaní sa arteriálne tromboembolické reakcie pozorovali u 11 % (11/100) pacientov v porovnaní s 5,8 % (6/104) v kontrolnom ramene s chemoterapiou.

Venózne tromboembolizmus: V klinických skúšaníach bol výskyt venózných tromboembolických reakcií u pacientov, ktorí dostávali bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali samotnú kontrolnú chemoterapiu, podobný. Venózne tromboembolické udalosti zahŕňajú hlbokožilovú trombózu, pľúcnu embóliu a tromboflebitídu.

V klinických skúšaníach bol pri všetkých indikáciách celkový výskyt venózných tromboembolických reakcií v rozsahu od 2,8 % do 17,3 % u pacientov liečených bevacizumabom v porovnaní s 3,2 % až 15,6 % v kontrolných ramenách.

Venózne tromboembolické reakcie so závažnosťou 3. – 5. stupňa (NCI-CTCAE v. 3) boli hlásené až u 7,8 % pacientov liečených chemoterapiou spolu s bevacizumabom v porovnaní až s 4,9 % pacientov liečených samotnou chemoterapiou (pri všetkých indikáciách, s výnimkou pretrvávajúceho, rekurentného alebo metastatického karcinómu krčka maternice).

Z klinického skúšania u pacientok s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice (skúšanie GOG-0240) boli hlásené venózne tromboembolické príhody so závažnosťou 3. – 5. stupňa až u 15,6 % pacientok liečených bevacizumabom v kombinácii s paklitaxelom a cisplatinou v porovnaní až s 7,0 % pacientok liečených paklitaxelom a cisplatinou.

Pacienti, u ktorých došlo k venóznej tromboembolickej reakcii, môžu byť vystavení zvýšenému riziku jej opakovaného výskytu, ak užívajú bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou, oproti samotnej chemoterapii.

Kongestívne zlyhávanie srdca (CHF)

V klinických skúšaníach bevacizumabu sa kongestívne zlyhávanie srdca (CHF) pozorovalo pri všetkých doposiaľ skúmaných indikáciách týkajúcich sa karcinómov, ale vyskytovalo sa predovšetkým u pacientok s metastatickým karcinómom prsníka. V štyroch klinických skúšaníach III. fázy (AVF2119g, E2100, BO17708 a AVF3694g) u pacientok s metastatickým karcinómom prsníka bolo CHF 3. alebo vyššieho stupňa (NCI-CTCAE v. 3) hlásené až u 3,5 % pacientok liečených bevacizumabom v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s kontrolnými ramenami, kde bol výskyt do 0,9%. U pacientok v klinickom skúšaní AVF3694g, ktorí dostávali antracyklíny súbežne s bevacizumabom, incidencia CHF 3. alebo vyššieho stupňa v príslušnom ramene s bevacizumabom a kontrolnom ramene bola podobná incidencii v iných klinických skúšaníach s metastatickým karcinómom prsníka: 2,9 % v ramene antracyklín + bevacizumab a 0 % v ramene antracyklín + placebo. Okrem toho v klinickom skúšaní AVF3694g incidencia CHF akéhokoľvek stupňa bola podobná pri porovnaní ramena o antracyklín + bevacizumab (6,2 %) s ramenom antracyklín + placebo (6,0 %).

Po primeranej liečbe sa u väčšiny pacientok s mBC, u ktorých došlo k rozvoju CHF počas klinických skúšaní zmiernili symptómy a/alebo sa zlepšila funkcia ľavej komory.

Z väčšiny klinických skúšaní bevacizumabu boli pacienti s už existujúcim CHF triedy II – IV podľa NYHA (New York Heart Association) vylúčení, a preto nie sú k dispozícii žiadne informácie o riziku CHF v tejto populácii.

Predošlá expozícia antracyklínom a/alebo predošlé ožarovanie hrudnej steny môžu byť možné rizikové faktory vzniku CHF.

Zvýšený výskyt CHF sa pozoroval v klinickom skúšaní u pacientov s difúznym veľkobunkovým B-lymfómom, keď dostávali bevacizumab s kumulatívnou dávkou doxorubicínu vyššou ako 300 mg/m². Toto klinické skúšanie fázy III porovnávalo rituximab/cyklofosfamid/doxorubicín/vinkristín/prednizón (R-CHOP) plus bevacizumab s R-CHOP bez bevacizumabu. Kým výskyt CHF bol v oboch ramenách vyšší ako výskyt pozorovaný predtým v súvislosti s liečbou doxorubicínom, miera bola vyššia v ramene užívajúcom R-CHOP plus bevacizumab. Tieto výsledky naznačujú, že starostlivé klinické sledovanie s primeraným hodnotením srdcových funkcií sa má zväžiť u pacientov vystavených kumulatívnym dávkam doxorubicínu vyšším ako 300 mg/m² v kombinácii s bevacizumabom.

Reakcie z precitlivenosti/reakcie na infúziu (pozri časť 4.4 a nižšie uvedené Postmarketingové skúsenosti)

V niektorých klinických skúšaniach u pacientov liečených bevacizumabom v kombinácii s chemoterapiou boli v porovnaní so samotnou chemoterapiou častejšie hlásené anafylaktické a anafylaktoidné reakcie. V niektorých skúšaniach bevacizumabu je výskyt týchto reakcií častý (až 5 % u pacientov liečených bevacizumabom).

Infekcie

Z klinického skúšania (GOG-0240) u pacientok s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice boli hlásené infekcie 3. – 5. stupňa až u 24 % pacientok liečených bevacizumabom v kombinácii s paklitaxelom a topotekanom v porovnaní s až 13 % pacientok liečených paklitaxelom a topotekanom.

Ovariálne zlyhanie/fertilita (pozri časti 4.4 a 4.6)

V NSABP C-08, klinickom skúšaní fázy III s bevacizumabom v adjuvantnej liečbe u pacientov s kolorektálnym karcinómom, sa u 295 premenopauzálnych žien hodnotil výskyt nových prípadov ovariálneho zlyhania, definovaného ako amenorea trvajúca 3 mesiace a viac, hladina FSH ≥ 30 mIU/ml a negatívny tehotenský test na β -HCG v sére sa vyhodnotil u 295 žien pred menopauzou. Nové prípady ovariálneho zlyhania sa zaznamenali u 2,6 % pacientok v ramene s mFOLFOX-6 v porovnaní s 39 % v ramene s mFOLFOX-6 + bevacizumabom. Po ukončení liečby bevacizumabom sa funkcia ovárií obnovila u 86,2 % týchto hodnotiteľných žien. Dlhodobé účinky liečby bevacizumabom na fertilitu nie sú známe.

Abnormality v laboratórnych výsledkoch

S liečbou Equidacantom môže byť spojený znížený počet neutrofilov, bielych krviniek a prítomnosť bielkovín v moči.

Vo všetkých klinických skúšaniach sa nasledujúce abnormality v laboratórnych výsledkoch 3. a 4. stupňa (NCI-CTCAE v. 3) vyskytli u pacientov liečených bevacizumabom s aspoň 2 % rozdielom v porovnaní so zodpovedajúcimi kontrolnými ramenami: hyperglykémia, znížená hladina hemoglobínu, hypokaliémia, hyponatriémia, znížený počet bielych krviniek, zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer (INR).

Klinické skúšania preukázali, že dočasné zvýšenie hodnôt kreatinínu v sére (v rozmedzí 1,5- až 1,9-násobku oproti východiskovým hodnotám) s proteinúriou aj bez proteinúrie, je spojené s užívaním bevacizumabu. Pozorované zvýšenie sérového kreatinínu nebolo spojené s vyššou incidenciou klinických prejavov poruchy funkcie obličiek u pacientov liečených bevacizumabom.

Ďalšie osobitné skupiny populácie

Starší pacienti

V randomizovaných klinických skúšaníach bol vek > 65 rokov spojený so zvýšeným rizikom výskytu arteriálnych tromboembolických reakcií vrátane cerebrovaskulárnych príhod (CVA), prechodných ischemických atakov (TIA) a infarktu myokardu (MI). Ďalšie reakcie, ktoré sa pozorovali s vyššou frekvenciou u pacientov nad 65 rokov boli leukopénia a trombocytopenia 3. – 4. stupňa (NCI-CTCAE v. 3) a všetky stupne neutropénie, hnačky, nevoľnosť, bolesti hlavy a únava v porovnaní s pacientmi vo veku ≤ 65 rokov, keď boli títo pacienti liečení bevacizumabom (pozri časti 4.4 a 4.8, Tromboembolizmus). V jednom klinickom skúšaní bol výskyt hypertenzie ≥ 3. stupňa dvojnásobne vyšší u pacientov vo veku > 65 rokov ako v mladšej skupine (< 65 rokov). V štúdiu u pacientok s rekurentným karcinómom vaječníkov rezistentným na platínu bola tiež hlásená alopecia, zápal sliznice, periférna senzorická neuropatia, proteinúria a hypertenzia a ich výskyt bol minimálne o 5 % vyšší v ramene CHT + BV u pacientok vo veku ≥ 65 rokov liečených bevacizumabom v porovnaní s pacientkami vo veku < 65 rokov liečenými bevacizumabom.

U starších pacientov (> 65 rokov) užívajúcich bevacizumab sa nepozorovalo zvýšenie výskytu iných reakcií vrátane gastrointestinálnej perforácie, komplikácií pri hojení rán, kongestívneho zlyhávania srdca a krvácania v porovnaní s pacientmi vo veku ≤ 65 rokov liečenými bevacizumabom.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť bevacizumabu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

V klinickej štúdiu BO25041, v ktorej bol bevacizumab pridaný k pooperačnej rádioterapii (RT) so súbežne a adjuvantne podávaným temozolomidom u pediatrických pacientov s novodiagnostikovaným supratentoriálnym, infratentoriálnym, cerebelárnym alebo pedunkulárnym gliómom vysokého stupňa malignity, bol jeho bezpečnostný profil porovnateľný s profilom u dospelých pacientov s inými typmi nádorov liečených bevacizumabom.

V štúdiu BO20924, kde bol bevacizumab podávaný súbežne so štandardnou starostlivosťou pri liečbe metastatického rabdomyosarkómu a sarkómu mäkkého tkaniva okrem rabdomyosarkómu, bol bezpečnostný profil u detí liečených bevacizumabom porovnateľný s profilom u dospelých liečených bevacizumabom.

Equidacent nie je schválený na použitie u pacientov mladších než 18 rokov. V správach z publikovanej literatúry boli u pacientov mladších než 18 rokov liečených bevacizumabom hlásené prípady osteonekrózy v inej lokalizácii než mandibulárnej.

Post-marketingové skúsenosti

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie hlásené z obdobia po registrácii lieku

Trieda orgánových systémov	Reakcie (frekvencia*)
Infekcie a nákazy	Nekrotizujúca fasciitída, zvyčajne sekundárna pri komplikáciách hojenia rán, pri gastrointestinálnej perforácii alebo pri vytvorení fistuly (zriedkavé) (pozri tiež časť 4.4)
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti a reakcie na infúziu (nie je známa); súbežne s ďalšími možnými príznakmi: dyspnoe/ťažkosti s dýchaním, návaly horúčavy/sčervenanie/vyrážka, hypotenzia alebo hypertenzia, znížené nasýtenie krvi kyslíkom, bolesť v hrudníku, stuhnutosť a nauzea/vracanie (pozri tiež vyššie uvedenú časť 4.4 Reakcie z precitlivenosti/reakcie na infúziu)
Poruchy nervového systému	Hypertenzná encefalopatia (veľmi zriedkavé) (pozri tiež časť 4.4 a Hypertenzia v časti 4.8) Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES) (zriedkavé) (pozri tiež časť 4.4)

Trieda orgánových systémov	Reakcie (frekvencia*)
Poruchy ciev	Renálna trombotická mikroangiopatia, ktorá sa môže klinicky prejavovať ako proteinúria (neznáme) so súbežným užívaním sunitinibu alebo bez neho. Ďalšie informácie o proteinúrii, pozri časť 4.4 a Proteinúria v časti 4.8.
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Perforácia nosového septa (neznáme) Pľúcna hypertenzia (neznáme) Dysfónia (časté)
Poruchy gastrointestinálneho	Gastrointestinálny vred (neznáme)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Perforácia žlčníka (neznáme)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Prípady osteonekrózy čeľuste (ONJ) boli hlásené u pacientov liečených bevacizumabom, z ktorých väčšina sa vyskytla u pacientov, ktorí mali zistené rizikové faktory pre ONJ, zvlášť u pacientov, ktorí boli liečení intravenóznymi bisfosfonátmi a/alebo mali v anamnéze zubné ochorenie, ktoré si vyžaduje invazívny stomatologický zákrok (pozri tiež časť 4.4)
	Prípady osteonekrózy v inej lokalizácii než mandibulárnej boli pozorované v pediatrickej populácii liečenej bevacizumabom (pozri časť 4.8., Pediatrická populácia)
Vrodené, familiárne a genetické poruchy	Boli pozorované prípady abnormalít plodu u žien liečených bevacizumabom samotným alebo v kombinácii so známymi embryotoxickými chemoterapeutikami (pozri časť 4.6.)

* Ak je frekvencia uvedená, vychádza z údajov z klinického skúšania.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Najvyššia testovaná dávka u ľudí (20 mg/kg telesnej hmotnosti, intravenózne každé 2 týždne) u niekoľkých pacientov spojená so silnou migrénou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká a imunomodulátory, antineoplastiká, iné antineoplastiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XC07.

Equidacent je biosimilárny liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Bevacizumab sa viaže na vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF), kľúčový aktivátor vaskulogenézy a angiogenézy, čím inhibuje väzbu VEGF na receptory Flt-1 (VEGFR-1) a KDR (VEGFR-2) na povrchu endoteliálnych buniek. Neutralizácia biologickej aktivity VEGF spôsobuje regresiu vaskularizácie nádorov, normalizuje zvýšené cievne zásobovanie nádoru a bráni tvorbe nového cievneho zásobovania nádoru a tak inhibuje rast nádoru.

Farmakodynamické účinky

Podávanie bevacizumabu alebo jeho rodičovskej myšej protilátky xenotransplantátovým modelom rakoviny u holých myši viedlo k rozsiahlej protinádorovej aktivite v prípade rakoviny u ľudí vrátane karcinómu hrubého čreva, prsníka, pankreasu a prostaty. Progresia metastatického ochorenia bola inhibovaná a mikrovaskulárna permeabilita sa znížila.

Klinická účinnosť

Metastatický karcinóm hrubého čreva alebo konečníka (mCRC)

Bezpečnosť a účinnosť odporúčanej dávky (5 mg/kg telesnej hmotnosti každé dva týždne) v prípade metastatického karcinómu hrubého čreva alebo konečníka sa skúmali v troch randomizovaných, aktívne kontrolovaných klinických skúšaníach v kombinácii s chemoterapiou prvej línie na báze fluóropyrimidínu. Bevacizumab sa kombinoval s dvomi režimami chemoterapie:

- AVF2107g: Týždenná schéma irinotekan/bolus 5-fluóruracil/kyselina folínová (IFL) počas celkovo 4 týždňov každého 6-týždňového cyklu (Saltzov režim).
- AVF0780g: V kombinácii s bolusom 5-fluóruracil/kyselinou folínovou (5-FU/FA) počas celkovo 6 týždňov každého 8-týždňového cyklu (Roswell-Parkov režim).
- AVF2192g: V kombinácii s bolusom 5-FU/FA počas celkovo 6 týždňov každého 8-týždňového cyklu (Roswell- Parkov režim) u pacientov, ktorí neboli optimálnymi kandidátmi na liečbu prvej línie irinotekanom.

Uskutočnili sa tri ďalšie štúdie s bevacizumabom u pacientov s mCRC: zamerané na prvú líniu (NO16966), druhú líniu bez predchádzajúcej liečby bevacizumabom (E3200) a na druhú líniu s predchádzajúcou liečbou bevacizumabom po progresii ochorenia v prvej línii (ML18147). V týchto štúdiách bol bevacizumab podávaný v nasledujúcich dávkovacích schémach v kombinácii s FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatina), XELOX (kapecitabín/oxaliplatina) a fuóropyrimidín/irinotekan a fuóropyrimidín/oxaliplatina:

- NO16966: bevacizumab v dávke 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti podávaný raz za 3 týždne v kombinácii s perorálnym kapecitabínom a intravenóznou oxaliplatinou (XELOX) alebo bevacizumab v dávke 5 mg/kg podávaný raz za 2 týždne v kombinácii s leukovorínom a bolusom 5-fluóruracilu, s následnou infúziou 5-fluóruracilu a intravenóznou oxaliplatinou (FOLFOX-4).
- E3200: bevacizumab v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávaný raz za 2 týždne v kombinácii s leukovorínom a bolusom 5-fluóruracilu, s následnou infúziou 5-fluóruracilu a intravenóznou oxaliplatinou (FOLFOX-4) u pacientov neliečených bevacizumabom.
- ML18147: bevacizumab v dávke 5,0 mg/kg telesnej hmotnosti podávaný raz za 2 týždne alebo bevacizumab v dávke 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti podávaný raz za 3 týždne v kombinácii s fuóropyrimidínom/irinotekanom alebo s fuóropyrimidínom/oxaliplatinou u pacientov s progresiou ochorenia po liečbe bevacizumabom v prvej línii. Použitie chemoterapie obsahujúcej irinotekan alebo oxaliplatinu bolo zmenené v závislosti od použitia oxaliplatiny alebo irinotekanu v prvej línii liečby.

AVF2107g

Toto bola III. fáza randomizovaného, dvojito zaslepeného, aktívne kontrolovaného klinického skúšania, v ktorom sa hodnotil bevacizumab v kombinácii s IFL ako liečba prvej línie metastatického karcinómu hrubého čreva alebo konečníka. 813 pacientov bolo randomizovaných na liečbu IFL + placebo (1. rameno) alebo IFL + bevacizumab (5 mg/kg každé 2 týždne, 2. rameno). Tretie rameno so 110 pacientmi užívala bolus 5-FU/FA + bevacizumab (3. rameno). Zaradenie do 3. ramena bolo prerušené, ako bolo vopred špecifikované, po stanovení bezpečnosti bevacizumabu v schéme IFL, ktorá bola stanovená a posúdená ako prijateľná. Všetky liečby pokračovali až do progresie ochorenia. Celkový priemerný vek bol 59,4 rokov; 56,6 % pacientov malo celkový stavu výkonnosti podľa ECOG 0, 43 % pacientov dosiahlo hodnotu 1 a 0,4 % pacientov dosiahlo hodnotu 2. 15,5 % pacientov podstúpilo predtým rádioterapiu a 28,4 % pacientov podstúpilo predtým chemoterapiu.

Primárnou premennou účinnosti v skúšaní bolo celkové prežívanie. Pridanie bevacizumabu k IFL viedlo k štatisticky významnému zvýšeniu celkového prežívania, prežívania bez progresie ochorenia a celkovej miery odpovede (pozri tabuľku 4). Klinický prínos meraný podľa celkového prežívania sa pozoroval vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách pacientov vrátane podskupín definovaných podľa veku, pohlavia, stavu výkonnosti, miesta výskytu primárneho nádoru, počtu postihnutých orgánov a dĺžka trvania metastatického ochorenia.

Výsledky účinnosti bevacizumabu v kombinácii s IFL-chemoterapiou sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4 Výsledky účinnosti skúšania AVF2107g

	AVF2107g	
	1. rameno IFL + placebo	2. rameno IFL + bevacizumab ^a
Počet pacientov	411	402
Celkové prežívanie		
Medián času (mesiace)	15,6	20,3
95 % IS	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Pomer rizika ^b	0,660 (p-hodnota = 0,00004)	
Prežívanie bez progresie ochorenia		
Medián času (mesiace)	6,2	10,6
Pomer rizika	0,54 (p-hodnota < 0,0001)	
Celková miera odpovede		
Miera (%)	34,8	44,8
	(p-hodnota = 0,0036)	

^a 5 mg/kg každé 2 týždne.

^b Vzhľadom na kontrolné rameno.

U 110 pacientov randomizovaných do 3. ramena (5-FU/FA + bevacizumab) bola pred prerušením liečby v tomto ramene stredná hodnota celkového prežívania 18,3 mesiacov a stredná hodnota prežívania bez progresie ochorenia bola 8,8 mesiacov.

AVF2192g

Toto bola II. fáza randomizovaného, dvojito zaslepeného, aktívne kontrolovaného klinického skúšania, v ktorom sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť bevacizumabu v kombinácii s 5-FU/FA ako liečby prvej línie metastatického karcinómu hrubého čreva a konečníka u pacientov, ktorí neboli optimálnymi kandidátmi na liečbu prvej línie irinotekanom. Stopäť pacientov bolo randomizovaných do ramena užívajúceho 5-FU/FA + placebo a 104 pacientov do ramena 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg každé 2 týždne). Všetky liečby pokračovali až do progresie ochorenia. Pridanie bevacizumabu v dávke 5 mg/kg každé dva týždne k 5-FU/FA viedlo k vyššej miere objektívnej odpovede, k významne dlhšiemu prežívaniu bez progresie ochorenia a k tendencii dlhšieho prežívania v porovnaní so samotnou chemoterapiou 5-FU/FA.

AVF0780g

Toto bola II. fáza randomizovaného, aktívne kontrolovaného, nezaslepeného klinického skúšania, ktoré skúmalo bevacizumab v kombinácii s 5-FU/FA ako liečbu prvej línie metastatického kolorektálneho karcinómu. Medián veku bol 64 rokov. 19 % pacientov predtým užívalo chemoterapiu a 14 % predtým absolvovalo rádioterapiu. Sedemdesiatjeden pacientov bolo randomizovaných pre užívanie bolusu 5-FU/FA alebo 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg každé 2 týždne). Tretie rameno s 33 pacientmi užívalo bolus 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg každé 2 týždne). Pacienti boli liečení až do progresie ochorenia. Primárnym ukazovateľom skúšania bola miera objektívnej odpovede a prežívanie bez progresie ochorenia. Pridanie bevacizumabu v dávke 5 mg/kg každé dva týždne k 5-

FU/FA viedlo k vyššej miere objektívnej odpovede, k dlhšiemu prežívaniu bez progresie ochorenia a k tendencii dlhšieho prežívania v porovnaní so samotnou chemoterapiou 5-FU/FA (pozri Tabuľku č. 5). Tieto údaje o účinnosti zodpovedajú výsledkom zo skúšania AVF2107g.

Údaje o účinnosti zo skúšaní AVF0780g a AVF2192g skúmajúcich bevacizumab v kombinácii s 5-FU/FA chemoterapiou sú zhrnuté v Tabuľke č. 5.

Tabuľka 5 Výsledky účinnosti zo skúšania AVF0780g a AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Počet pacientov	36	35	33	105	104
Celkové prežívanie					
Medián času (mesiace)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 % IS				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Pomer rizika ^c	-	0,52	1,01		0,79
p-hodnota		0,073	0,978		0,16
Prežívanie bez progresie ochorenia					
Medián času (mesiace)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Pomer rizika		0,44	0,69		0,5
p-hodnota	-	0,0049	0,217		0,0002
Celková miera odpovede					
Miera (percento)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95 % IS	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
p-hodnota		0,029	0,43		0,055
Dĺžka trvania odpovede					
Medián času (mesiace)	ND	9,3	5,0	6,8	9,2
25 – 75 percentil (mesiace)	5,5 – ND	6,1 – ND	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

^a 5 mg/kg každé 2 týždne.

^b 10 mg/kg každé 2 týždne.

^c Vzhľadom na kontrolné rameno.

ND = Nedosiahnuté.

NO16966

Toto bolo randomizované, dvojito zaslepené (čo sa týka bevacizumabu) klinické skúšanie III. fázy skúmajúce bevacizumab v dávke 7,5 mg/kg podávanej raz za 3 týždne v kombinácii s perorálnym kapecitabinom a i. v. oxaliplatinou (XELOX), alebo bevacizumab v dávke 5 mg/kg podávanej raz za 2 týždne v kombinácii s leukovorínom a bolusom 5-fluóruracilu s následnou infúziou 5-fluóruracilu a i. v. oxaliplatinou (FOLFOX-4). Skúšanie pozostávalo z dvoch častí: z úvodnej nezaslepanej časti s 2 ramenami (I. časť), v ktorej boli pacienti randomizovaní do dvoch rôznych liečebných skupín (XELOX a FOLFOX-4) a z následnej časti s faktoriálnym dizajnom 2 x 2 so 4 ramenami (II. časť), v ktorej boli pacienti randomizovaní do štyroch liečebných skupín (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). V II. časti bola liečba pridelená dvojito zaslepeným spôsobom vzhľadom ku bevacizumabu.

V II. časti skúšania bolo do každej zo 4 liečebných ramien randomizovaných približne 350 pacientov.

Tabuľka 6 Liečebné schémy v skúšaní NO16966 (mCRC)

	Liečba	Počiatočná dávka	Harmonogram
FOLFOX-4	oxaplatina	85 mg/m ² i. v. 2 h.	oxaliplatina v 1. deň leukovorín v

alebo FOLFOX-4 + bevacizumab	leukovorín 5-fluóruracil	200 mg/m ² i. v. 2 h. 400 mg/m ² i. v. bolus, 600 mg/m ² i. v. 22 h.	1. a 2. deň 5-fluóruracil i. v. bolus/infúzia, vždy v 1. a 2. deň
	Placebo alebo bevacizumab	5 mg/kg i. v. 30 – 90 min.	1. deň, pred FOLFOX-4, raz za 2 týždne
XELOX alebo XELOX + bevacizumab	Oxaliplatina	130 mg/m ² i. v. 2 h. 1000 mg/m ² perorálne dvakrát denne	Oxaliplatina v 1. deň
	Kapecitabín		Kapecitabín perorálne dvakrát denne po dobu 2 týždňov (po ktorých nasleduje 1 týždeň bez liečby)
	Placebo alebo bevacizumab	7,5 mg/kg i. v. 30 – 90 min.	1. deň, pred XELOX, raz za 3 týždne
5-fluóruracil: i. v. bolusová injekcia podaná ihneď po leukovoríne			

Primárnym ukazovateľom účinnosti v skúšaní bola dĺžka prežívania bez progresie ochorenia. V tomto skúšaní boli dva primárne ciele: preukázať, že XELOX nebol inferiórny oproti FOLFOX-4, a preukázať, že bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou FOLFOX-4 alebo XELOX je účinnejšia ako samotná chemoterapia. Oba súbežné primárne ciele boli splnené:

- Pri celkovom porovnaní sa preukázalo, že v ramenách, ktoré dostávali XELOX nebola liečba menej účinná oproti ramenám, ktoré dostávali FOLFOX-4, a to z hľadiska prežívania bez progresie ochorenia a celkového prežívania v populácii pacientov, ktorí boli podľa protokolu štúdie vhodní pre zaradenie do štúdie.
- Pri celkovom porovnaní sa preukázalo, že v ramenách, ktoré dostávali bevacizumab bola liečba účinnejšia ako v ramenách, ktoré dostávali samotnú chemoterapiu, a to z hľadiska prežívania bez progresie ochorenia v populácii všetkých randomizovaných (intent-to-treat, ITT) pacientov (tabuľka 7).

Sekundárne analýzy prežívania bez progresie ochorenia (PFS), ktoré vychádzali z odpovedí na liečbu potvrdili významne väčší klinický prínos u pacientov liečených bevacizumabom (analýzy uvedené v tabuľke 7), ktorý sa zhoduje so štatisticky významným prínosom zisteným v súhrnnej analýze.

Tabuľka 7 Hlavné výsledky účinnosti z analýzy superiornosti (ITT populácia, skúšanie NO16966)

Ukazovateľ (mesiace)	FOLFOX-4 alebo XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 alebo XELOX + bevacizumab (n = 699)	P-hodnota
Primárny ukazovateľ			
Medián PFS**	8,0	9,4	0,0023
Pomer rizika (97,5 % IS) ^a	0,83 (0,72 – 0,95)		
Sekundárne ukazovatele			
Medián PFS (počas liečby)**	7,9	10,4	< 0,0001
Pomer rizika (97,5 % IS)	0,63 (0,52 – 0,75)		
Celková miera odpovede (posúdenie skúšajúcim lekárom)**	49,2 %	46,5 %	
Medián celkového prežívania*	19,9	21,2	0,0769
Pomer rizika (97,5 % IS)	0,89 (0,76 – 1,03)		

* Analýza celkového prežívania s uzávierkou klinických údajov k 31. januáru 2007.

** Primárna analýza s uzávierkou klinických údajov k 31. januáru 2006.

^a Vzhľadom na kontrolné rameno.

V podskupine s liečbou FOLFOX bol medián prežívania bez progresie 8,6 mesiacov u pacientov liečených placebo a 9,4 mesiacov u pacientov liečených bevacizumabom, PR = 0,89; 97,5 % IS = [0,73; 1,08], p-

hodnota = 0,1871, zhodné výsledky boli v podskupine pacientov liečenými s XELOX, 7,4 mesiacov oproti 9,3 mesiacom, PR = 0,77; 97,5 % IS = [0,63; 0,94]; p-hodnota = 0,0026.

Medián celkového prežívania bol 20,3 mesiacov u pacientov liečených placebom a 21,2 mesiacov u pacientov liečených bevacizumabom v podskupine s liečbou FOLFOX-4, PR = 0,94; 97,5 % IS = [0,75; 1,16]; p-hodnota = 0,4937; zodpovedajúce výsledky v podskupine s liečbou XELOX boli 19,2 mesiacov oproti 21,4 mesiacom, PR = 0,84; 97,5 % IS = [0,68; 1,04]; p-hodnota = 0,0698.

ECOG E3200

Toto bolo randomizované, aktívne kontrolované, nezaslepené skúšanie III. fázy skúmajúce bevacizumab v dávke 10 mg/kg podávanej v kombinácii s leukovorínom a bolusom 5- fluóruracilu a následnou infúziou 5-fluóruracilu a i. v. oxaliplatinou (FOLFOX-4) raz za 2 týždne u pacientov s pokročilým kolorektálnym karcinómom po predchádzajúcej liečbe (druhá línia liečby). V ramenách s chemoterapiou sa v rámci schémy FOLFOX-4 používali rovnaké dávky a harmonogram, ako je uvedené v tabuľke 6 pre skúšanie NO16966.

Primárnym ukazovateľom účinnosti v skúšaní bolo celkové prežívanie definované ako čas, ktorý uplynul od randomizácie do úmrtia z akejkoľvek príčiny. Randomizovaných bolo osemstodsaťdeväť pacientov (292 pre užívanie FOLFOX-4, 293 pre užívanie bevacizumabu + FOLFOX-4 a 244 pre užívanie bevacizumabu v monoterapii). Pridanie bevacizumabu k FOLFOX-4 viedlo k štatisticky významnému predĺženiu prežívania. Zistili sa aj štatisticky významné zlepšenia v prežívaní bez progresie ochorenia a v objektívnej miere odpovede (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8 Výsledky účinnosti zo skúšania E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab ^a
Počet pacientov	292	293
Celkové prežívanie		
Medián (mesiace)	10,8	13,0
95 % IS	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Pomer rizika ^b	0,751 (p-hodnota = 0,0012)	
Prežívanie bez progresie ochorenia		
Medián (mesiace)	4,5	7,5
Pomer rizika	0,518 (p-hodnota < 0,0001)	
Miera objektívnej odpovede		
Miera	8,6 %	22,2 %
	(p-hodnota < 0,0001)	

^a 10 mg/kg každé 2 týždne.

^b Vzhľadom na kontrolné rameno.

Nezistil sa žiadny významný rozdiel v dĺžke celkového prežívania medzi pacientmi, ktorí užívali bevacizumab v monoterapii a pacientmi liečenými FOLFOX-4. Prežívanie bez progresie ochorenia a miera objektívnej odpovede boli horšie v ramene užívajúcom bevacizumab v monoterapii v porovnaní s ramenom užívajúcim FOLFOX-4.

ML18147

Toto bolo randomizované, kontrolované, nezaslepené skúšanie III. fázy skúmajúce bevacizumab v dávke 5,0 mg/kg podávanej raz za 2 týždne alebo v dávke 7,5 mg/kg podávanej raz za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou na báze fluórpyrimidínu oproti chemoterapii na báze fluórpyrimidínu v monoterapii u pacientov s mCRC s progresiou po schéme v prvej línii obsahujúcej bevacizumab.

Pacienti s histologicky potvrdeným mCRC a s progresiou ochorenia boli randomizovaní v pomere 1:1 v priebehu 3 mesiacov po vysadení liečby bevacizumabom prvej línie, aby dostávali chemoterapiu

obsahujúcu fluórpyrimidín/oxaliplatinu alebo fluórpyrimidín/irinotekan (chemoterapia bola zamenená v závislosti od chemoterapie prvej línie) s bevacizumabom alebo bez neho. Liečba sa podávala až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity. Meradlom primárneho výsledku bolo celkové prežívanie definované ako čas, ktorý uplynul od randomizácie do úmrtia z akejkoľvek príčiny.

Randomizovaných bolo spolu 820 pacientov. Pridanie bevacizumabu k chemoterapii na báze fluórpyrimidínu viedlo k štatisticky významnému predĺženiu prežívania u pacientov s mCRC s progresiou po schéme v prvej línii obsahujúcej bevacizumab (ITT = 819) (pozri Tabuľku č. 9).

Tabuľka 9 Výsledky účinnosti zo skúšania ML18147 (ITT populácia)

	ML18147	
	Chemoterapia na báze fluórpyrimidínu/irinotekanu alebo na báze fluórpyrimidínu/oxaliplatiny	Chemoterapia na báze fluórpyrimidínu/irinotekanu alebo na báze fluórpyrimidínu/oxaliplatiny + bevacizumab^a
Počet pacientov	410	409
Celkové prežívanie		
Medián (mesiace)	9,8	11,2
Pomer rizika (95 % interval spoľahlivosti)	0,81 (0,69; 0,94) (p-hodnota = 0,0062)	
Prežívanie bez progresie ochorenia		
Medián (mesiace)	4,1	5,7
Pomer rizika (95 % interval spoľahlivosti)	0,68 (0,59; 0,78) (p-hodnota < 0,0001)	
Miera objektívnej odpovede (MOO)		
Pacienti zahrnutí do analýzy	406	404
Miera	3,9 %	5,4 %
	(p-hodnota = 0,3113)	

^a 5,0 mg/kg raz za 2 týždne alebo 7,5 mg/kg raz za 3 týždne.

Pozorovali sa aj štatisticky významné zlepšenia prežívania bez progresie. Miera objektívnej odpovede bola nízka v oboch liečebných ramenách a rozdiel nebol významný.

V štúdií E3200 sa podávala dávka bevacizumabu ekvivalentná týždennej dávke 5 mg/kg u pacientov, ktorí nedostávali predtým bevacizumab, zatiaľ čo v štúdií ML18147 sa podávala dávka ekvivalentná týždennej dávke 2,5 mg/kg bevacizumabu u pacientov, ktorí už boli preliečení bevacizumabom. Porovnanie údajov o účinnosti a bezpečnosti v rámci skúšania je limitované rozdielmi medzi týmito štúdiami, hlavne v populáciách pacientov, predchádzajúcom podávaní bevacizumabu a režimoch chemoterapie. Dávka ekvivalentná týždennej dávke bevacizumabu 5 mg/kg aj 2,5 mg/kg poskytla štatisticky významný prínos, čo sa týka celkového prežívania (PR 0,751 v štúdií E3200, PR 0,81 v štúdií ML18147) a PFS (PR 0,518 v štúdií E3200; PR 0,68 v klinickej štúdií ML18147). Čo sa týka bezpečnosti, v štúdií E3200 v porovnaní so štúdiou ML18147 bol vyšší celkový výskyt nežiaducich udalostí 3. – 5. stupňa.

Metastatický karcinóm prsníka (mBC)

Na preskúmanie účinku liečby bevacizumabom v kombinácii s dvoma jednotlivými chemoterapeutikami podľa merania primárneho ukazovateľa PFS boli navrhnuté dve rozsiahle skúšania III. fázy. Klinicky významné a štatisticky signifikantné zlepšenie PFS sa pozorovalo v oboch skúšaniach.

Nižšie sú uvedené súhrnné výsledky PFS pri jednotlivých chemoterapeutikách zaradených do indikácie:

- Štúdia E2100 (paklitaxel)
 - Predĺženie mediánu PFS o 5,6 mesiaca, PR 0,421 ($p < 0,0001$, 95 % IS 0,343; 0,516)
- Štúdia AVF3694g (kapecitabín)
 - Predĺženie mediánu PFS o 2,9 mesiaca, PR 0,69 ($p = 0,0002$, 95 % IS 0,56; 0,84)

Ďalšie podrobnosti o jednotlivých klinických štúdiách a výsledkoch sú uvedené nižšie.

ECOG E2100

Skúšanie E2100 bolo nezaslepené, randomizované, aktívne kontrolované, multicentrické klinické skúšanie, ktoré hodnotilo bevacizumab v kombinácii s paklitaxelom, ako liečbu lokálne recidivujúceho alebo metastatického karcinómu prsníka u pacientok, ktoré predtým neužívali chemoterapiu na lokálne recidivujúce alebo metastatické ochorenie. Pacientky boli randomizované pre užívanie paklitaxelu v monoterapii (90 mg/m² i. v. podávaných 1 hodinu raz za týždeň počas troch zo štyroch týždňov) alebo v kombinácii s bevacizumabom (10 mg/kg podávaných formou i. v. infúzie raz za dva týždne). Povolená bola predošlá hormonálna terapia na liečbu metastatického ochorenia. Adjuvantná terapia taxánmi bola povolená len vtedy, ak sa dokončila najmenej 12 mesiacov pred vstupom do skúšania. Zo 722 pacientok v skúšaní mala väčšina pacientok HER2-negatívne ochorenie (90 %), pričom malý počet pacientok mal neznámy (8 %) alebo potvrdený HER2-pozitívny status (2 %), a pacientky boli predtým liečené trastuzumabom, alebo sa u nich liečba trastuzumabom nepokladala za vhodnú. Okrem toho 65 % pacientok predtým užívalo adjuvantnú chemoterapiu zahŕňajúcu u 19 % predošlú liečbu taxánmi a u 49 % predošlú liečbu antracyklínmi. Pacientky s metastázami v centrálnom nervovom systéme vrátane predtým liečených alebo resekovaných lézií mozgu, boli vylúčené.

V skúšaní E2100 boli pacientky liečené až do progresie ochorenia. V situáciách, v ktorých bolo potrebné predčasné prerušenie chemoterapie, sa v liečbe bevacizumabom ako jedinou látkou pokračovalo až do progresie ochorenia. Charakteristiky u pacientok boli podobné vo všetkých ramenách v rámci skúšania. Primárnym ukazovateľom v tomto skúšaní bolo prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) na základe vyhodnotenia progresie ochorenia skúšajúcim. Okrem toho bolo vykonané aj nezávislé hodnotenie primárneho ukazovateľa. Výsledky skúšania sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10 Výsledky účinnosti zo skúšania E2100

Prežívanie bez progresie				
	Hodnotenie skúšajúcim*		Hodnotenie IRF	
	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/ bevacizumab (n = 368)	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/ bevacizumab (n = 368)
Medián PFS (mesiace)	5,8	11,4	5,8	11,3
PR (95 % IS)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Miera odpovede (u pacientok s merateľným ochorením)				
	Hodnotenie skúšajúcim		Hodnotenie IRF	
	Paklitaxel (n = 273)	Paklitaxel/ bevacizumab (n = 252)	Paklitaxel (n = 243)	Paklitaxel/ bevacizumab (n = 229)
% pacientok s objektívnou odpoveďou	23,4	48,0	22,2	49,8
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	

* Primárna analýza

Celkové prežívanie		
	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/ bevacizumab (n = 368)
Medián celkového prežívania (mesiace)	24,8	26,5
PR (95 % IS)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-hodnota	0,1374	

Klinická PFS sa pozorovala vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách v rámci skúšania (vrátane intervalu bez prejavov ochorenia, počtu metastatických ložísk, predchádzajúceho užívania adjuvantnej chemoterapie a stavu estrogénových receptorov (ER)).

AVF3694g

Štúdia AVF3694g predstavovalo multicentrické, randomizované, placebom kontrolované skúšanie III. fázy III navrhnuté na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti bevacizumabu v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s chemoterapiou plus placebom ako liečby prvej línie u pacientok s HER2-negatívnym metastatickým alebo lokálne recidivujúcim karcinómom prsníka.

Chemoterapia bola zvolená podľa uváženia skúšajúceho lekára pred randomizáciou v pomere 2:1, aby pacienti dostávali buď chemoterapiu plus bevacizumabu, alebo chemoterapiu plus placebo. Výber chemoterapie zahŕňal kapecitabín, taxán (paklitaxel viazaný na proteíny, docetaxel), liečivá na báze antracyklínu (doxorubicín/cyklofosfamid, epirubicín/cyklofosfamid, 5-fluóruracil/doxorubicín/cyklofosfamid, 5-fluóruracil/epirubicín/cyklofosfamid), ktoré sa podávali každé tri týždne (q3w). Bevacizumab alebo placebo sa podávali v dávke 15 mg/kg každé tri týždne.

Do tohto klinickej štúdie bola začlenená aj zaslepená liečebná fáza, voliteľná nezaslepená fáza po progresii ochorenia a fáza ďalšieho sledovania prežívania. Počas zaslepenej liečebnej fázy pacientky užívali chemoterapiu a liek (bevacizumab alebo placebo) každé 3 týždne až do progresie ochorenia, výskytu toxicity obmedzujúcej liečbu alebo do úmrtia. Pri zdokumentovanej progresii ochorenia pacientky, ktoré vstúpili do voliteľnej nezaslepenej fázy, mohli užívať nezaslepený bevacizumab spolu so širokým spektrom liekov druhej línie.

Štatistické analýzy boli vyhodnotené nezávisle 1) u pacientok, ktoré užívali kapecitabín v kombinácii s bevacizumabom alebo placebo; 2) u pacientok, ktoré užívali chemoterapiu na báze taxánov alebo antracyklínov v kombinácii s bevacizumabom alebo placebo. Primárnym ukazovateľom klinickej štúdie bolo PFS hodnotené skúšajúcim. Zároveň bol primárny ukazovateľ hodnotený nezávislou kontrolnou komisiou (IRC).

Výsledky tejto klinickej štúdie z analýz stanovených záverečným protokolom, čo sa týka času prežívania bez progresie ochorenia a miery odpovede v jednotlivých kohortách užívajúcich kapecitabín v rámci klinickej štúdie AVF3694g, sú uvedené v Tabuľke č. 11. Sú uvedené aj výsledky z exploratívnej analýzy celkového prežívania, do ktorej je zaradených ďalších 7 mesiacov ďalšieho sledovania (približne 46 % pacientok zomrelo). Percento pacientok, ktoré užívali bevacizumab v nezaslepenej fáze, bolo 62,1 % v ramene užívajúcom kapecitabín + placebo a 49,9 % v ramene užívajúcom kapecitabín + bevacizumab.

Tabuľka 11 Výsledky účinnosti z klinickej štúdie AVF3694g: – kapecitabín^a a bevacizumab/placebo (kap. + bevacizumab/pl.)

Prežívanie bez progresie ochorenia ^b				
	Hodnotenie skúšajúcim		Hodnotenie IRC	
	kap. + pl. (n = 206)	kap. + bevacizumab (n = 409)	kap. + pl. (n = 206)	kap. + bevacizumab (n = 409)

Medián PFS (mesiace)	5,7	8,6	6,2	9,8
Pomer rizika oproti ramenu užívajúcemu placebo (95 % IS)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-hodnota	0,0002		0,0011	
Miera odpovede (u pacientok s merateľným ochorením) ^b				
	kap. + pl. (n = 161)		kap. + bevacizumab (n = 325)	
% pacientok s objektívnou odpoveďou	23,6		35,4	
p-hodnota	0,0097			
Celkové prežívanie ^b				
PR (95 % IS)	0,88 (0,69, 1,13)			
p-hodnota (exploratívna)	0,33			

^a1000 g/m2 perorálne dvakrát denne počas 14 dní podávané každé tri týždne

^bStratifikovaná analýza zahŕňala všetky prípady progresie ochorenia a úmrtia okrem tých, pri ktorých sa liečba nešpecifikovaná v protokole (NPT) začala pred zdokumentovaním progresie ochorenia; údaje o týchto pacientkach boli cenzurované pri poslednom hodnotení nádoru pred začiatkom NPT.

Vykonal sa nestratifikovaná analýza PFS (hodnotená skúšajúcim lekárom), ktorá nebola cenzurovaná, čo sa týka liečby nešpecifikovanej v protokole, pred progresiou ochorenia. Výsledky tejto analýzy boli takmer zhodné s výsledkami primárneho PFS.

Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC)

Liečba prvej línie neskvamózneho NSCLC v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny

Bezpečnosť a účinnosť bevacizumabu pridaného k chemoterapii na báze platiny ako liečby prvej línie u pacientov s neskvamóznym nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) sa skúmala v skúšaní E4599 a BO17704. Prínos pre celkové prežívanie bol preukázaný v skúšaní E4599 s dávkou bevacizumabu 15 mg/kg raz za 3 týždne. Skúšanie BO17704 preukázalo, že obidve dávky bevacizumabu, 7,5 mg/kg raz za 3 týždne a 15 mg/kg raz za 3 týždne, zvyšujú prežívanie bez progresie ochorenia a mieru odpovede.

E4599

E4599 bolo nezaslepené, randomizované, aktívne kontrolované, multicentrické klinické skúšanie, ktoré hodnotilo bevacizumab ako liečbu prvej línie u pacientov s lokálne pokročilým (štádium IIIb s malígnym pleurálnym výpotkom), metastatickým alebo recidivujúcim NSCLC s iným histologickým nálezom ako nálezom prevažne skvamózných buniek.

Pacienti boli randomizovaní pre užívanie chemoterapie na báze platiny (paklitaxel 200 mg/m²) a karboplatiny AUC = 6,0; v obidvoch prípadoch i. v. infúziou (PC) v 1. deň každého 3-týždňového cyklu až po absolvovanie 6 cyklov alebo PC v kombinácii s bevacizumabom v dávke 15 mg/kg i. v. infúziou v 1. deň každého 3-týždňového cyklu. Po dokončení šiestich cyklov chemoterapie karboplatinou-paklitaxelom alebo po predčasnem ukončení chemoterapie, pacienti v ramene s bevacizumabom +karboplatinou-paklitaxelom pokračovali v užívaní bevacizumabu v monoterapii každé 3 týždne až do progresie ochorenia. Do týchto dvoch ramien bolo randomizovaných 878 pacientov.

Z pacientov, ktorí užívali skúšanú liečbu, 32,2 % (136/422) pacientom bolo podaných 7 – 12 dávok bevacizumabu a 21,1 % (89/422) pacientom bolo podaných najmenej 13 dávok bevacizumabu.

Primárnym ukazovateľom skúšania bola dĺžka prežívania. Výsledky sú uvedené v tabuľke 12.

Tabuľka 12 Výsledky účinnosti zo skúšania E4599

	1. rameno	2. rameno
	Karboplatina/Paklitaxel	Karboplatina/Paklitaxel + bevacizumab 15 mg/kg každé 3 týždne
Počet pacientov	444	434
Celkové prežívanie		
Medián (mesiace)	10,3	12,3
Pomer rizika	0,80 (p = 0,003) 95 % IS (0,69; 0,93)	
Prežívanie bez progresie ochorenia		
Medián (mesiace)	4,8	6,4
Pomer rizika	0,65 (p < 0,0001) 95 % IS (0,56; 0,76)	
Celková miera odpovede		
Miera (percento)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

V exploratívnej analýze bola miera prínosu bevacizumabu pre celkové prežívanie menej výrazná u podskupiny pacientov, ktorí nemali adenokarcinóm v histologickom náleze.

BO17704

BO17704 bolo randomizované, dvojito zaslepené skúšanie v III. fáze, v ktorom bol bevacizumab pridaný k cisplatine a gemcitabínu versus placebo, cisplatina a gemcitabín u pacientov s lokálne pokročilým (štádium IIIb s metastázami v supraklavikulárných lymfatických uzlinách alebo s malígnym pleurálnym alebo perikardiálnym výpotkom), metastatickým alebo recidivujúcim neskvamóznym NSCLC, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu. Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia, sekundárnym ukazovateľom v skúšaní bola dĺžka celkového prežívania.

Pacienti boli randomizovaní do ramena, ktoré dostávalo chemoterapiu na báze platiny, cisplatiny v dávke 80 mg/m² intravenóznou infúziou v 1. deň a gemcitabínu v dávke 1250 mg/m² intravenóznou infúziou v 1. a 8. deň každého 3-týždňového cyklu až po absolvovanie 6 cyklov (CG) s placebom alebo CG s bevacizumabom v dávke 7,5 alebo 15 mg/kg i. v. infúziou v 1. deň každého 3-týždňového cyklu. Pacienti v ramenách s bevacizumabom mohli dostať bevacizumab v monoterapii každé 3 týždne až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Výsledky skúšania preukázali, že 94 % (277/296) pacientov spĺňajúcich podmienky pokračovalo v 7. cykle v monoterapii bevacizumabom. Vysoký podiel pacientov (približne 62 %) následne prešiel na liečbu rôznymi protinádorovými liekmi nešpecifikovanými v protokole, ktoré mohli mať vplyv na výsledok analýzy celkového prežívania.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13 Výsledky účinnosti v skúšaní BO17704

	cisplatina/gemcitabín + placebo	cisplatina/gemcitabín + bevacizumab 7.5 mg/kg každé 3 týždne	cisplatina/gemcitabín + bevacizumab 15 mg/kg každé 3 týždne
Počet pacientov	347	345	351
Prežívanie bez progresie ochorenia			
Medián (mesiace)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Pomer rizika		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]

	cisplatina/gemcitabín + placebo	cisplatina/gemcitabín + bevacizumab 7.5 mg/kg každé 3 týždne	cisplatina/gemcitabín + bevacizumab 15 mg/kg každé 3 týždne
Miera najlepšej celkovej odpovede ^a	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)

a pacienti s merateľným ochorením pri východiskovom stave

Celkové prežívanie			
Medián (mesiace)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Pomer rizika		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Liečba prvej línie neskvamózneho NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR v kombinácii s erlotinibom

JO25567

Klinická štúdia JO25567 bola randomizovaná, nezaslepená, multicentrická klinická štúdia fázy II uskutočnená v Japonsku s cieľom zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť bevacizumabu pridaného k erlotinibu u pacientov s neskvamóznym NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR (delécia v exóne 19 alebo 21 mutácia L858R), ktorí predtým neužívali systémovú liečbu na toto ochorenie, ak bolo v štádiu IIIB/IV alebo pri jeho recidíve.

Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (PFS), ktoré sa hodnotilo nezávislým posúdením. Medzi sekundárne ukazovatele patrili celkové prežívanie, podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu, podiel pacientov, u ktorých neprišlo k progresii (disease control rate), trvanie odpovede na liečbu a bezpečnosť.

Stav mutácie EGFR bol zisťovaný u každého pacienta pred jeho skríningovým vyšetrením a 154 pacientov bolo randomizovaných pre užívanie erlotinibu + bevacizumabu (erlotinib 150 mg perorálne denne + bevacizumab [15 mg/kg i. v. každé 3 týždne]) alebo erlotinib v monoterapii (150 mg perorálne denne) až do progresie ochorenia (PD) alebo neakceptovateľnej toxicity. V prípade, že neprišlo k progresii ochorenia, prerušenie jednej zložky skúšanej liečby v ramene užívajúcom erlotinib + bevacizumab nevedlo k prerušeniu ďalšej zložky skúšanej liečby, ako to bolo stanovené v protokole.

Výsledky účinnosti v štúdií sú uvedené v tabuľke 14.

Tabuľka 14 Výsledky účinnosti z klinickej štúdie JO25567

	erlotinib N = 77 [#]	erlotinib + bevacizumab N = 75 [#]
PFS* (mesiace)		
Medián	9,7	16,0
PR (95 % IS)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-hodnota	0,0015	
Celková miera odpovede		
Miera (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p-hodnota	0,4951	
Celkové prežívanie* (mesiace)		
Medián	47,4	47,0
PR (95 % IS)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-hodnota	0,3267	

- # Celkovo bolo randomizovaných 154 pacientov (stav výkonnosti podľa ECOG 0 alebo 1). Napriek tomu 2 z randomizovaných pacientov ukončili účasť v štúdií pred užitím ktorejkoľvek študijnej liečby.
- ^ Zaslepené nezávislé hodnotenie (primárna analýza stanovená protokolom).
- * Exploračná analýza: finálna analýza celkového prežívania s uzávierkou klinických údajov k 31. októbru 2017, približne 59 % pacientov dovtedy zomrelo.

IS: interval spoľahlivosti; PR: pomer rizika z nestratifikovanej Coxovej analýzy regresie; ND: nedosiahnuté.

Pokročilý a/alebo metastatický karcinóm obličiek (mRCC)

Bevacizumab v kombinácii s interferónom alfa-2a v prvej línii liečby pokročilého a/alebo metastatického karcinómu obličiek (BO17705)

Toto bolo randomizované, dvojito zaslepené skúšanie III. fázy zamerané na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti bevacizumabu v kombinácii s interferónom (IFN) alfa-2a oproti samotnému IFN alfa-2a v prvej línii liečby mRCC. 649 randomizovaných pacientov (641 liečených) malo stav výkonnosti podľa Karnofského (Karnofsky Performance Status, KPS) ≥ 70 %, nemalo žiadne metastázy do CNS a malo adekvátnu funkciu orgánov. U pacientov s primárnym karcinómom obličiek bola vykonaná nefrektómia. Bevacizumab v dávke 10 mg/kg bol podávaný raz za 2 týždne až do progresie ochorenia. IFN alfa-2a bol podávaný až 52 týždňov alebo až do progresie ochorenia v odporúčanej počiatočnej dávke 9 MIU trikrát týždenne, pričom bolo povolené zníženie dávky na 3 MIU trikrát týždenne v 2 krokoch. Pacienti boli stratifikovaní podľa krajiny a Motzerovho skóre a preukázalo sa, že liečebné ramená sú dobre vyvážené z hľadiska prognostických faktorov.

Primárnym ukazovateľom bolo celkové prežívanie a sekundárne ukazovatele skúšania zahŕňali prežívanie bez progresie ochorenia. Pridanie bevacizumabu k IFN alfa-2a významne predĺžilo PFS a zvýšilo mieru objektívnej odpovede nádoru na liečbu. Tieto výsledky potvrdila nezávislá rádiologická kontrola. Predĺženie celkového prežívania, ako primárneho ukazovateľa, o 2 mesiace však nebolo významné (PR = 0,91). Vysoký podiel pacientov (približne 63 % liečených IFN/placebo; 55 % liečených bevacizumabom/IFN) dostával po ukončení skúšania rôzne nešpecifikované protinádorové lieky vrátane antineoplastických liekov, čo mohlo ovplyvniť analýzu celkového prežívania.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 15.

Tabuľka 15 Výsledky účinnosti v skúšaní BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN^a	BV^b + IFN^a
Počet pacientov	322	327
Prežívanie bez progresie ochorenia		
Medián (mesiace)	5,4	10,2
Pomer rizika 95 % IS	0,63 0,52; 0,75 (p-hodnota < 0,0001)	
Miera objektívnej odpovede (%) u pacientov s merateľným ochorením		
N	289	306
	Placebo + IFN^a	BV^b + IFN^a
Miera odpovede	12,8 %	31,4 %
	(p-hodnota < 0,0001)	

^a Interferón alfa-2a 9 MIU 3 x/týždeň.

^b Bevacizumab 10 mg/kg každé 2 týždne.

Celkové prežívanie		
Medián (mesiace)	21,3	23,3

Pomer rizika 95 % IS	0,91 0,76; 1,10 (p-hodnota 0,3360)
----------------------	--

Exploratívny multivariantný Coxov regresný model využívajúci spätnú selekciu premenných naznačil silnú súvislosť medzi nasledujúcimi východiskovými prognostickými faktormi a prežívaním nezávisle od liečby: pohlavie, počet bielych krviniek, počet krvných doštičiek, úbytok telesnej hmotnosti v priebehu 6 mesiacov pred zaradením do skúšania, počet metastatických miest, súčet najdlhšieho priemeru cieľových lézií, Motzerovo skóre. Úprava vzhľadom na tieto východiskové faktory viedla k pomeru rizika liečby 0,78 (95 % IS [0,63;0,96], $p = 0,0219$), ktorá svedčí o 22 % znížení rizika úmrtia u pacientov v ramene s bevacizumabom + IFN alfa-2a v porovnaní s ramenom s IFN alfa-2a.

U deväťdesiatich siedmich (97) pacientov v ramene s IFN alfa-2a a 131 pacientov v ramene s bevacizumabom bola dávka IFN alfa-2a znížená z 9 MIU na 6 alebo 3 MIU trikrát týždenne tak, ako bolo vopred špecifikované v protokole. Zníženie dávky IFN alfa-2a zrejme neovplyvnilo účinnosť kombinácie bevacizumabu a IFN alfa-2a založenej na miere prežívania bez progresie ochorenia v priebehu času, čo sa potvrdilo v analýze u podskupín. U 131 pacientov v ramene s bevacizumabom + IFN alfa-2a, u ktorých bola počas skúšania dávka IFN alfa-2a znížená a udržiavaná na úrovni 6 alebo 3 MIU, bola miera prežívania bez progresie ochorenia 73 % po 6 mesiacoch, 52 % po 12 mesiacoch a 21 % po 18 mesiacoch v porovnaní so 61 %, 43 % a 17 % u celkovej populácii pacientov, ktorí dostávali bevacizumab + IFN alfa-2a.

AVF2938

Toto bolo randomizované, dvojito zaslepené, klinické skúšanie II. fázy skúmajúce bevacizumab v dávke 10 mg/kg podávaný raz za 2 týždne a rovnakú dávku bevacizumabu v kombinácii s erlotinibom v dávke 150 mg denne u pacientov s metastatickým svetlobunkovým RCC. Celkovo bolo randomizovaných na liečbu 104 pacientov, z toho 53 pacientov bolo randomizovaných na liečbu bevacizumabom v dávke 10 mg/kg raz za 2 týždne plus placebo a 51 pacientov pre užívanie bevacizumabu v dávke 10 mg/kg raz za 2 týždne plus erlotinibu v dávke 150 mg denne. Analýza primárneho ukazovateľa nepreukázala žiadny rozdiel medzi ramenom s bevacizumabom + placebom a ramenom s bevacizumabom + erlotinibom (medián PFS 8,5 oproti 9,9 mesiacom). Siedmi pacienti v každom ramene dosiahli objektívnu odpoveď. Pridanie erlotinibu k bevacizumabu nevedelo k zlepšeniu celkového prežívania ($PR = 1,764$; $p = 0,1789$), dĺžky trvania objektívnej odpovede (6,7 oproti 9,1 mesiacom) alebo času do progresie ochorenia príznakov ($PR = 1,172$; $p = 0,5076$).

AVF0890

Toto skúšanie bolo randomizované skúšanie II. fázy zamerané na porovnanie účinnosti a bezpečnosti bevacizumabu oproti placebo. Celkovo 116 pacientov bolo randomizovaných na liečbu bevacizumabom v dávke 3 mg/kg raz za 2 týždne ($n = 39$), v dávke 10 mg/kg raz za 2 týždne ($n = 37$) alebo placebo ($n = 40$). Priebežná analýza ukázala, že v ramene s dávkou 10 mg/kg v porovnaní so skupinou s placebom došlo k významnému predĺženiu času do progresie ochorenia (pomer rizika, 2,55; $p < 0,001$). V ramene s dávkou 3 mg/kg bol oproti ramene s placebom malý rozdiel hraničnej významnosti v čase po progresii ochorenia (pomer rizika, 1,26; $p = 0,053$). Štyria pacienti dosiahli objektívnu (čiastočnú) odpoveď, pričom všetci užívali bevacizumab v dávke 10 mg/kg; celková miera odpovede (ORR) pri dávke 10 mg/kg bola 10 %.

Epiteliálny karcinóm vaječníkov, Fallopiovej trubice a primárny peritoneálny karcinóm

Prvá línia liečby karcinómu vaječníkov

Bezpečnosť a účinnosť bevacizumabu v liečbe prvej línie u pacientok s epiteliálnym karcinómom vaječníkov, karcinómom Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom sa skúmali v dvoch skúšaniach fázy III (GOG-0218 a BO17707), ktoré posudzovali účinnosť pridania bevacizumabu ku karboplatine a paklitaxelu v porovnaní so samostatným chemoterapeutickým režimom.

GOG-0218

Štúdia GOG-0218 bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná klinická štúdia fázy III s tromi ramenami, ktorá posudzovala vplyv pridania bevacizumabu k schválenému chemoterapeutickému režimu (karboplatina a paklitaxel) u pacientok s pokročilým (štádiá IIIB, IIIC a IV podľa klasifikácie FIGO verzie z roku 1988) epiteliálnym karcinómom vaječníkov, karcinómom Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom.

Pacientky, ktoré predtým dostávali liečbu bevacizumabom alebo systémovú protinádorovú liečbu na karcinóm vaječníkov (napr. chemoterapiu, liečbu monoklonálnymi protilátkami, liečbu inhibítormi tyrozínkinázy alebo hormonálnu liečbu) alebo predchádzajúcu rádioterapiu brucha alebo panvy, boli vylúčené zo štúdie.

Celkovo 1873 pacientok bolo randomizovaných v rovnakom pomere do nasledujúcich troch ramien:

- Rameno s CPP: Päť cyklov placeba (so začiatkom v 2. cykle) v kombinácii s karboplatinou (AUC 6) a paklitaxelom (175 mg/m²) počas 6 cyklov nasledovaných podávaním samotného placeba až do 15 mesiacov liečby
- Rameno s CPB15: Päť cyklov bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týždne so začiatkom v 2. cykle) v kombinácii s karboplatinou (AUC 6) a paklitaxelom (175 mg/m²) počas 6 cyklov nasledovaných podávaním samotného placeba až do 15 mesiacov liečby
- Rameno s CPB15+: Päť cyklov bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týždne so začiatkom v 2. cykle) v kombinácii s karboplatinou (AUC 6) a paklitaxelom (175 mg/m²) počas 6 cyklov nasledovaných kontinuálnym podávaním bevacizumabu v monoterapii (15 mg/kg každé 3 týždne) až do 15 mesiacov liečby.

Väčšina pacientok zaradených do klinickej štúdie bola belošká (87 % vo všetkých troch ramenách); medián veku bol 60 rokov v ramene s CPP a ramene s CPB15 a 59 rokov v ramene s CPB15+; a 29 % pacientok v ramene s CPP alebo ramene s CPB15 a 26 % v ramene s CPB15+ bolo vo veku nad 65 rokov. Celkovo približne 50 % pacientok malo východiskové skóre GOG PS 0, 43 % malo GOG PS skóre 1 a 7 % malo GOG PS skóre 2. Väčšina pacientok mala EOC (82 % v CPP a CPB15, 85 % v CPB15+), po ktorom nasledovalo PPC (16 % v CPP, 15 % v CPB15, 13 % v CPB15+) a FTC (1 % v CPP, 3 % v CPB15, 2 % v CPB15+). Väčšina pacientok mala histologicky seróznym adenokarcinómom (85 % v CPP a CPB15, 86 % v CPB15+). Celkovo približne 34 % pacientok malo III. štádium podľa FIGO s optimálne zmenšeným nádorom a s výrazným reziduálnym ochorením, 40 % malo III. štádium so suboptimálne zmenšeným nádorom a 26 % pacientok malo IV. štádium.

Primárny ukazovateľ bolo PFS založený na hodnotení progresie ochorenia skúšajúcim podľa rádiologických snímok alebo hladín CA-125 alebo symptomatického ochorenia podľa protokolu. Okrem toho sa uskutočnila vopred špecifikovaná analýza údajov s cenzurovaním udalosti CA-125 progresie, rovnako ako aj nezávislé posúdenie PFS stanoveného rádiologickými snímkami.

Klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ, ktorým bolo predĺženie PFS. V porovnaní s pacientkami liečenými chemoterapiou (karboplatina a paklitaxel) v monoterapii ako liečbou prvej línie sa u pacientok, ktoré užívali bevacizumab v dávke 15 mg/kg každé 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou a s následným pokračovaním v užívaní bevacizumabu (CPB15+) v monoterapii, zaznamenalo klinicky a štatisticky významné predĺženie PFS.

U pacientok, ktoré užívali iba bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou a nepokračovali v užívaní bevacizumabu (CPB15) v monoterapii, sa nepozoroval žiadny klinicky významný prínos pre PFS.

Výsledky tejto klinickej štúdie sú zhrnuté v tabuľke 16.

Tabuľka 16 Výsledky účinnosti z klinickej štúdie GOG-0218

Prežívanie bez progresie ochorenia ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medián PFS (mesiace)	10,6	11,6	14,7

Pomer rizika (95 % IS) ²		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-hodnota ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Miera objektívnej odpovede ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% pacientok s objektívnou odpoveďou	63,4	66,2	66,0
p-hodnota		0,2341	0,2041
Celkové prežívanie ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medián celkového prežívania (mesiace)	40,6	38,8	43,8
Pomer rizika (95 % IS) ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p-hodnota ³		0,2197	0,0641

¹ Analýza PFS na základe hodnotenia skúšajúcim podľa špecifikácií v protokole GOG (bez cenzurovania pri progresiách CA-125 ani pri NPT pred progresiou ochorenia) s dátumom ukončenia zhromažďovania údajov 25. februára 2010.

² Vzhľadom na kontrolné rameno; stratifikovaný pomer rizika.

³ Jednostranná log-rank p-hodnota.

⁴ V súlade s hranicou p-hodnoty 0,0116.

⁵ Pacientky s merateľným ochorením pri východiskovom stave.

⁶ Finálna analýza celkového prežívania uskutočnená po úmrtí 46,9 % pacientok.

Uskutočnili sa vopred špecifikované analýzy PFS, pričom všetky mali dátum ukončenia zhromažďovania údajov 29. september 2009. Výsledky týchto vopred špecifikovaných analýz sú nasledujúce:

- Protokolom špecifikovaná analýza PFS hodnotená skúšajúcim (bez cenzurovania pri progresii CA-125 alebo neprotokolovej liečby [NPT]) preukázala stratifikovaný pomer rizika 0,71 (95 % IS: 0,61 – 0,83, 1-stranná long-rank hodnota < 0,0001), keď sa CPB15+ porovnáva s CPP, s mediánom PFS 10,4 mesiacov v ramene s CPP a 14,1 mesiacov v ramene s CPB15+.
- Primárna analýza PFS hodnotená skúšajúcim (cenzurovanie pri progresii CA-125 a NPT) preukázala stratifikovaný pomer rizika 0,62 (95 % IS: 0,52 – 0,75; 1-stranná long-rank hodnota < 0,0001), keď sa CPB15+ porovnáva s CPP, s mediánom PFS 12,0 mesiacov v ramene s CPP a 18,2 mesiacov v ramene s CPB15+.
- Analýza PFS stanovená nezávislou revíznou komisiou (cenzurovanie pri NPT) preukázala stratifikovaný pomer rizika 0,62 (95 % IS: 0,50 – 0,77; 1-stranná long-rank hodnota < 0,0001), keď sa CPB15+ porovnáva s CPP, s mediánom PFS 13,1 v ramene s CPP a 19,1 mesiacov v ramene s CPB15+.

Analýzy podskupín PFS podľa štádia ochorenia a stavu zmenšenia sú zosumarizované v tabuľke 17. Tieto výsledky preukazujú masívnosť analýzy PFS tak, ako je to uvedené v tabuľke 16.

Tabuľka 17 Výsledky PFS¹ podľa stavu ochorenia a stavu zmenšenia ochorenia zo štúdie GOG-0218

Randomizované pacientky s optimálne zmenšeným ochorením v III. štádiu ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Medián PFS (mesiace)	12,4	14,3	17,5
Pomer rizika (95 % IS) ⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Randomizované pacientky so suboptimálne zmenšeným ochorením v III. štádiu ³			
	CPP	CPB15	CPB15+

	(n = 253)	(n = 256)	(n = 242)
Medián PFS (mesiace)	10,1	10,9	13,9
Pomer rizika (95 % IS) ⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Randomizované pacientky s III. štádiom ochorenia			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Medián PFS (mesiace)	9,5	10,4	12,8
Pomer rizika (95 % IS) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

¹ Analýza PFS na základe hodnotenia skúšajúcim podľa špecifikácií v protokole GOG (bez cenzurovania pri progresiách CA-125 alebo pri NPT pred progresiou ochorenia) s dátumom ukončenia zhromažďovania údajov 25. februára 2010.

² S výrazným reziduálnym ochorením.

³ 3,7 % celkovej randomizovanej populácie pacientok malo ochorenie v štádiu IIIB.

⁴ Vzhľadom na kontrolné rameno.

BO17707 (ICON7)

Štúdia BO17707 bola multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná, nezaslepená klinická štúdia III. fázy v dvoch ramenách porovnávajúca účinnosť pridania bevacizumabu ku karboplatine plus paklitaxelu u pacientok s I. alebo IIA. štádiom podľa FIGO (iba 3. stupeň alebo svetlobunková histológia; n = 142) alebo s IIB. – IV. štádiom podľa FIGO (všetky stupne a všetky histologické druhy, n = 1386) epitelialneho karcinómu vaječníkov, karcinómu Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu po chirurgickom zákroku (NCI-CTCAE v.3). V tomto skúšaní bola použitá klasifikácia štádií podľa FIGO verzia z roku 1988.

Pacientky, ktoré dostávali predchádzajúcu liečbu bevacizumabom alebo systémovú protinádorovú liečbu na karcinóm vaječníkov (napr. chemoterapiu, liečbu monoclonálnymi protilátkami, liečbu inhibítormi tyrozínkinázy alebo hormonálnu liečbu) alebo predtým absolvovali rádioterapiu v oblasti brucha alebo panvy, boli vylúčené z klinickej štúdie.

Celkovo 1 528 pacientok bolo randomizovaných v rovnakom pomere do nasledujúcich dvoch ramien:

- Rameno s CP: Karboplatina (AUC 6) a paklitaxel (175 mg/m²) počas 6 cyklov trvajúcich 3 týždne.
- Rameno s CPB7,5+: Karboplatina (AUC 6) a paklitaxel (175 mg/m²) počas 6 cyklov trvajúcich 3 týždne spolu s bevacizumabom (7,5 mg/kg každé 3 týždne) počas 12 mesiacov (bevacizumab sa začal podávať v 2. cykle chemoterapie, ak liečba začala do 4 týždňov od chirurgického zákroku alebo v 1. cykle, ak liečba začala neskôr ako 4 týždne po chirurgickom zákroku).

Väčšina pacientok zaradených do štúdie bola belošká (96 %); medián veku bol 57 rokov v oboch ramenách liečby, 25 % pacientok v každom ramene liečby bolo vo veku najmenej 65 rokov a približne 50 % pacientok malo PS 1 podľa ECOG; 7 % pacientok v každom ramene liečby malo PS 2 podľa ECOG. Väčšina pacientok mala EOC (87,7 %), po ktorom nasleduje PPC (6,9 %) a FtC (3,7 %) alebo zmes troch pôvodov (1,7 %). Väčšina pacientok mala FIGO štádium III (obidve ramená 68 %), po ktorom nasledovalo FIGO štádium IV (13 % a 14 %), FIGO štádium II (10 % a 11 %) a FIGO štádium I (9 % a 7 %). Väčšina pacientok v každom liečebnom ramene (74 % a 71 %) mala vo východiskovom stave slabo diferencované (3. stupeň) primárne nádory. Incidencia každého histologického vedľajšieho druhu EOC bola podobná v jednotlivých liečebných ramenách; 69 % pacientok v každom ramene liečby mala histologicky serózný adenokarcinóm.

Primárnym ukazovateľom bolo PFS hodnotené skúšajúcim prostredníctvom RECIST.

Klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ, ktorým bolo predĺženie PFS. V porovnaní s pacientkami liečenými chemoterapiou (karboplatina a paklitaxel) v monoterapii ako liečbou prvej línie sa u pacientok, ktoré užívali bevacizumab v dávke 7,5 mg/kg každé 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou a s následným pokračovaním v podávaní bevacizumabu po dobu 18 cyklov,

zaznamenalo štatisticky významné predĺženie PFS.

Výsledky tejto štúdie sú zhrnuté v tabuľke 18.

Tabuľka 18. Výsledky účinnosti z klinickej štúdie BO17707 (ICON7)

Prežívanie bez progresie ochorenia		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Medián PFS (mesiace) ²	16,9	19,3
Pomer rizika [95 % IS] ²	0,86 [0,75; 0,98] (p-hodnota = 0,0185)	
Miera objektívnej odpovede ¹		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Miera odpovede	54,9 %	64,7 %
	(p-hodnota = 0,0188)	
Celkové prežívanie ³		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Medián (mesiace)	58,0	57,4
Pomer rizika [95 % IS]	0,99 [0,85; 1,15] (p-hodnota = 0,8910)	

¹ U pacientok s merateľným ochorením pri východiskovom stave.

² Skúšajúci posúdil analýzu PFS s dátumom uzávierky údajov 30. november 2010.

³ Finálna analýza celkového prežívania uskutočnená po úmrtí 46,7 % pacientok s dátumom uzávierky údajov 31. marec 2013.

Primárna analýza PFS hodnotená skúšajúcim s dátumom uzávierky údajov 28. február 2010 preukázala nestratifikovaný pomer rizika 0,79 (95 % IS: 0,68 – 0,91, 2-stranná long-rank hodnota 0,0010) s mediánom PFS 16,0 mesiacov v ramene s CP a 18,3 mesiacov v ramene s CPB7,5+.

Analýzy podskupín PFS podľa štádia ochorenia a stavu zmenšenia sú zosumarizované v tabuľke 19. Tieto výsledky preukazujú masívnosť primárnej analýzy PFS tak, ako je to uvedené v tabuľke 18.

Tabuľka 19 Výsledky PFS¹ podľa stavu ochorenia a stavu zmenšenia ochorenia zo štúdie BO17707 (ICON7)

Randomizované pacientky s optimálne zmenšeným ochorením v III. štádiu ^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Medián PFS (mesiace)	17,7	19,3
Pomer rizika (95 % IS) ⁴		0,89 (0,74; 1,07)
Randomizované pacientky so suboptimálne zmenšeným ochorením v III. štádiu ³		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Medián PFS (mesiace)	10,1	16,9
Pomer rizika (95 % IS) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
Randomizované pacientky s III. štádiom ochorenia		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)

Medián PFS (mesiace)	10,1	13,5
Pomer rizika (95 % IS) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

¹ Skúšajúci posúdil analýzu PFS s dátumom uzávierky údajov 30. november 2010.

² S výrazným reziduálnym ochorením alebo bez neho.

³ 5,8 % celkovej randomizovanej populácie pacientok malo ochorenie v štádiu IIIB.

⁴ Vzhľadom na kontrolné rameno.

Recidivujúci karcinóm vaječníkov

Bezpečnosť a účinnosť bevacizumabu v liečbe recidivujúceho epiteliálneho karcinómu vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu sa sledovali v skúšaní v III. fáze (AVF4095g a GOG-0213) s rôznymi populáciami pacientok a chemoterapeutickými režimami.

- AVF4095g hodnotilo účinnosť a bezpečnosť bevacizumabu v kombinácii s karboplatinou a gemcitabínom následne samostatne podávaného bevacizumabu u pacientok s recidivujúcim epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom citlivým na platínu.
- GOG-0213 hodnotilo účinnosť a bezpečnosť bevacizumabu v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom a následne samostatne podávaného bevacizumabu u pacientok s recidivujúcim epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom citlivým na platínu.

AVF4095g

Bezpečnosť a účinnosť bevacizumabu v liečbe pacientok s recidivujúcim epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom citlivým na platínu, ktoré predtým nedostávali chemoterapiu pre recidivujúce ochorenie alebo predchádzajúcu liečbu bevacizumabom, sa skúmali v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní fázy III (AVF4095g). Klinická štúdia porovnávala účinnosť pridania bevacizumabu k chemoterapii obsahujúcej karboplatinu a gemcitabín a pokračovania v monoterapii bevacizumabom až do progresie s karboplatinou a gemcitabínom v monoterapii.

Do klinickej štúdie boli zaradené len pacientky s histologicky potvrdeným karcinómom vaječníkov, primárnym peritoneálnym karcinómom alebo karcinómom Fallopiovej trubice s recidívou > 6 mesiacov po chemoterapii na báze platiny a ktoré neužívali chemoterapiu pre recidivujúce ochorenie a ktoré neužívali predchádzajúcu liečbu bevacizumabom alebo inými inhibítormi VEGF alebo látkami zacielenými na receptory VEGF.

Celkovo bolo 484 pacientok s merateľným ochorením randomizovaných v pomere 1 : 1 pre užívanie:

- karboplatiny (AUC 4, 1. deň) a gemcitabínu (1000 mg/m² 1. a 8. deň) súbežne s placebom každé 3 týždne počas 6 až 10 cyklov nasledovaných podávaním samotného placeba (každé 3 týždne) až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.
- karboplatiny (AUC 4, 1. deň) a gemcitabínu (1000 mg/m² 1. a 8. deň) súbežne s bevacizumabom (15 mg/kg 1. deň) každé 3 týždne počas 6 až 10 cyklov nasledovaných podávaním samotného bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týždne) až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie vychádzajúce z posúdenia skúšajúceho pomocou modifikovanej RECIST 1.0. Ďalšie ukazovatele zahŕňali objektívnu odpoveď, trvanie odpovede, celkové prežívanie a bezpečnosť. Uskutočnila sa aj nezávislá kontrola primárneho ukazovateľa.

Výsledky tejto klinickej štúdie sú zhrnuté v tabuľke 20.

Tabuľka 20 Výsledky účinnosti z klinickej štúdie AVF4095g

Prežívanie bez progresie ochorenia				
	Hodnotenie skúšajúcim		Hodnotenie IRC	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
Necenzurované pri NPT				
Medián PFS (mesiace)	8,4	12,4	8,6	12,3
Pomer rizika (95 % IS)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Cenzurované pri NPT				
Medián PFS (mesiace)	8,4	12,4	8,6	12,3
Pomer rizika (95 % IS)	0,484 [0,388, 0,605]*		0,451 [0,351, 0,580]	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Miera objektívnej odpovede				
	Hodnotenie skúšajúcim		Hodnotenie IRC	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
% pac. s objektívnou odpoveďou	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Celkové prežívanie				
	Placebo + C/G (n = 242)		Bevacizumab + C/G (n = 242)	
Medián celkového prežívania (mesiace)	32,9		33,6	
Pomer rizika (95 % IS)	0,952 [0,771, 1,176]			
p-hodnota	0,6479			

Analýza podskupiny PFS v závislosti od recidívy od poslednej terapie platinou je sumarizovaná v tabuľke 21.

Tabuľka 21 Prežívanie bez progresie podľa času od poslednej liečby platinou do recidívy

	Hodnotenie skúšajúcim	
Čas od poslednej liečby platinou po recidívu	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
6 – 12 mesiacov (n = 202)		
Medián	8,0	11,9
Pomer rizika (95 % IS)	0,41 (0,29 – 0,58)	
> 12 mesiacov (n = 282)		
Medián	9,7	12,4
Pomer rizika (95 % IS)	0,55 (0,41 – 0,73)	

GOG-0213

GOG-0213 bolo randomizované, kontrolované, nezaslepené skúšanie v III. fáze, v ktorom sa skúmala bezpečnosť a účinnosť bevacizumabu v liečbe pacientok s recidivujúcim epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom citlivým na platínu bez predchádzajúcej chemoterapie na liečbu recidívy ochorenia. Nebolo aplikované žiadne kritérium pre vylúčenie týkajúce sa predchádzajúcej anti-angiogenetickej liečby. Štúdia hodnotila účinnosť pridania bevacizumabu ku karboplatine + paklitaxelu a následné podávanie bevacizumabu v monoterapii až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity v porovnaní s liečbou karboplatina + paklitaxel.

Celkovo 673 pacientok bolo randomizovaných rovnakým pomerom do nasledujúcich dvoch ramien liečby:

- Rameno s CP: Karboplatina (AUC 5) a paklitaxel (175 mg/m² i. v.) každé 3 týždne počas 6 až 8 cyklov.
- Rameno s CPB: Karboplatina (AUC 5) a paklitaxel (175 mg/m² i. v.) a súbežne podávaný bevacizumab (15 mg/kg) každé 3 týždne počas 6 až 8 cyklov, následne bevacizumab (15 mg/kg každé 3 týždne) podávaný samostatne až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity.

Väčšina pacientok v ramene s CP (80,4 %) aj v ramene s CPB (78,9 %) bola belošká. Medián veku bol v ramene s CP 60,0 roka a v ramene s CPB 59,0 roka. Väčšina pacientok (CP: 64,6 %; CPB: 68,8 %) bola vo veku < 65 rokov. Väčšina pacientok v oboch ramenách liečby mala východiskové skóre GOG PS 0 (82,4 % v CP; 80,7 % v CPB) alebo 1 (16,7 % v CP; 18,1 % v CPB). Východiskové skóre GOG PS 2 bolo hlásené u 0,9 % pacientok v ramene s CP a u 1,2 % pacientok v ramene s CPB.

Primárnym ukazovateľom bolo celkové prežívanie (OS). Hlavným sekundárnym ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie ochorenia (PFS). Výsledky sú uvedené v tabuľke 22.

Tabuľka 22 Výsledky účinnosti^{1,2} zo štúdie GOG-0213

Primárny ukazovateľ		
Celkové prežívanie (OS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Medián celkového prežívania	37,3	42,6
Pomer rizika (95 % IS) (eCRF) ^a	0,823 [IS: 0,680; 0,996]	
p-hodnota	0,0447	
Pomer rizika (95 % IS) (registračný formulár) ^b	0,838 [IS: 0,693; 1,014]	
p-hodnota	0,0683	
Sekundárny ukazovateľ		
Prežívanie bez progresie (PFS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Medián PFS (mesiace)	10,2	13,8
Pomer rizika (95 % IS)	0,613 [IS: 0,521; 0,721]	
p-hodnota	< 0,0001	

¹ Finálna analýza

² Hodnotenie tumoru a odpovede stanovili skúšajúci podľa kritérií GOG RECIST (Revidované odporúčania RECIST (verzia 1.1). Eur J Cancer. 2009;45: 228Y247).

^a Pomer rizika sa odhadovalo pomocou Coxových modelov proporčného rizika stratifikovaný podľa dĺžky obdobia bez liečby platínou pred zaradením do klinickej štúdie podľa eCRF (elektronický záznamový formulár účastníka klinického skúšania) a stavu po chirurgickej debulkizácii s odpoveďou Áno/Nie (Áno = randomizovaná pre podstúpenie cytoredukciu alebo randomizovaná pre nepodstúpenie cytoredukcie; Nie = nevhodný kandidát alebo nesúhlas s cytoredukciou).

- ^b stratifikovaný podľa dĺžky trvania obdobia bez liečby pred zaradením do tejto klinickej štúdie podľa registračného formulára a stavu po chirurgickej debulkizácii s odpoveďou Áno/Nie .

Skúšanie dosiahlo svoj primárny cieľ zlepšenia OS. Liečba bevacizumabom v dávke 15 mg/kg každé 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou (karboplatina a paklitaxel) počas 6 až 8 cyklov, následne bevacizumabom do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity znamenala, podľa údajov získaných z eCRF, klinicky a štatisticky významné zlepšenie OS v porovnaní s liečbou karboplatinou a paklitaxelom v monoterapii.

Karcinóm krčka maternice

GOG-0240

Účinnosť a bezpečnosť bevacizumabu v kombinácii s chemoterapiou (paklitaxel a cisplatina alebo paklitaxel a topotekan) v liečbe pacientok s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice sa hodnotila v randomizovanom, nezaslepenom, multicentrickom skúšaní GOG-0240 v III. fáze so štyrmi ramenami.

Celkovo bolo randomizovaných do skupín 452 pacientok, kde dostávali:

- paklitaxel 135 mg/m² i. v. počas 24 hodín v 1. deň a cisplatiny 50 mg/m² i. v. v 2. deň, každé 3 týždne (q3w); alebo paklitaxel 175 mg/m² i. v. počas 3 hodín v 1. deň a cisplatiny 50 mg/m² i. v. v 2. deň (q3w); alebo paklitaxel 175 mg/m² i. v. počas 3 hodín v 1. deň a cisplatinu 50 mg/m² i. v. v 1. deň (q3w);
- paklitaxel 135 mg/m² i. v. počas 24 hodín v 1. deň a cisplatinu 50 mg/m² i. v. v 2. deň plus bevacizumab 15 mg/kg i. v. v 2. deň (q3w); alebo paklitaxel 175 mg/m² i. v. počas 3 hodín v 1. deň a cisplatinu 50 mg/m² i. v. v 2. deň plus bevacizumab 15 mg/kg i. v. v 2. deň (q3w); alebo paklitaxel 175 mg/m² i. v. počas 3 hodín v 1. deň a cisplatinu 50 mg/m² i. v. v 1. deň plus bevacizumab 15 mg/kg i. v. v 1. deň (q3w);
- paklitaxel 175 mg/m² i. v. počas 3 hodín v 1. deň a topotekan 0,75 mg/m² i. v. počas 30 minút v 1. – 3. deň (q3w);
- paklitaxel 175 mg/m² i. v. počas 3 hodín v 1. deň a topotekan 0,75 mg/m² i. v. počas 30 minút v 1. – 3. deň plus bevacizumab 15 mg/kg i. v. v 1. deň (q3w).

Pacientky spĺňajúce podmienky mali pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický karcinóm skvamóznych buniek, adenoskvamózny karcinóm, adenokarcinóm krčka maternice nepoddajný voči liečbe chirurgickým zákrokom a/alebo radiačnú terapiu a tiež nedostávali predchádzajúcu liečbu bevacizumabom ani inými inhibítormi VEGF ani látkami zacielenými na VEGF.

Priemerný vek v ramene s chemoterapiou v monoterapii bol 46,0 rokov (rozmedzie: 20 – 83) a 48,0 rokov (rozmedzie: 22 – 85) v ramene s chemoterapiou + bevacizumabom; pričom 9,3 % pacientok bolo v ramene so samotnou chemoterapiou a 7,5 % pacientok bolo v ramene s chemoterapiou + bevacizumabom vo veku nad 65 rokov.

Z celkového počtu 452 pacientok randomizovaných na začiatku bola väčšina pacientok belošká (80,0 % v ramene so samotnou chemoterapiou a 75,3 % v ramene s chemoterapiou + bevacizumabom), mala karcinóm z dlaždicovitých buniek (67,1 % v ramene so samotnou chemoterapiou a 69,6 % v ramene s chemoterapiou + bevacizumabom), mala pretrvávajúce/rekurentné ochorenie (83,6 % v skupine samotnej chemoterapie a 82,8 % v ramene s chemoterapiou + bevacizumabom), mala 1 – 2 metastatické ložiská (72,0 % v ramene so samotnou chemoterapiou a 72,6 % v ramene s chemoterapiou + bevacizumabom), mala postihnuté lymfatické uzliny (50,2 % v ramene so samotnou chemoterapiou a 56,4 % v ramene s chemoterapiou + bevacizumabom) a neužívali platínu v intervale ≥ 6 mesiacov (72, 5 % v ramene so samotnou chemoterapiou a 64,4 % v ramene s chemoterapiou + bevacizumabom).

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie. Sekundárny ukazovateľ zahŕňal prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) a mieru objektívnej odpovede. Výsledky primárnej analýzy a analýzy ďalšieho sledovania podľa liečby bevacizumabom a skúšanej liečby sú uvedené v tabuľke 23 a v tabuľke 24 v príslušnom poradí.

Tabuľka 23 Výsledky účinnosti z klinickej štúdie GOG-0240 podľa liečby bevacizumabom

	Chemoterapia (n = 225)	Chemoterapia + bevacizumab (n = 227)
Primárny ukazovateľ		
Celkové prežívanie – primárna analýza ⁶		
Medián (mesiace) ¹	12,9	16,8
Pomer rizika [95 % IS]	0,74 [0,58; 0,94] (p-hodnota ⁵ = 0,0132)	
Celkové prežívanie – analýza ďalšieho sledovania ⁷		
Medián (mesiace) ¹	13,3	16,8
Pomer rizika [95 % IS]	0,76 [0,62; 0,94] (p-hodnota ^{5,8} = 0,0126)	
Sekundárne ukazovatele		
Prežívanie bez progresie – primárna analýza ⁶		
Medián PFS (mesiace) ¹	6,0	8,3
Pomer rizika [95 % IS]	0,66 [0,54; 0,81] (p-hodnota ⁵ < 0,0001)	
Najlepšia celková odpoveď – primárna analýza ⁶		
Odpovedajúce (miera odpovede ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95 % IS pri mierach odpovede ³	[27,6 %; 40,4 %]	[38,8 %; 52,1 %]
Rozdiel v mierach odpovede	11,60 %	
95 % IS pri rozdieli v mierach odpovede ⁴	[2,4 %; 20,8 %]	
p-hodnota (chí-kvadrátový test)	0,0117	

¹ Odhady podľa Kaplan-Meiera.

² Pacientky a percento pacientok s celkovou najlepšou odpoveďou vo forme potvrdennej CR alebo PR; percento vypočítané u pacientok s merateľným ochorením pri východiskovom stave.

³ 95 % IS pre jednovzorkový binomický test metódou podľa Pearsona-Cloppera.

⁴ Približne 95 % IS pri rozdieli dvoch mier metódou podľa Haucka-Andersona.

⁵ log-rank test (stratifikovaný).

⁶ Primárna analýza sa vykonala k dátumu uzávierky údajov 12. december 2012 a bola považovaná za finálnu analýzu.

⁷ Analýza ďalšieho sledovania sa vykonala k dátumu uzávierky údajov 7. marec 2014.

⁸ zobrazené p-hodnoty majú výlučne popisný charakter.

Tabuľka 24 Výsledky celkového prežívania z klinickej štúdie GOG-0240 podľa skúšanej liečby

Liečba – porovnanie	Iný faktor	Celkové prežívanie – primárna analýza¹ Pomer rizika (95 % IS)	Celkové prežívanie – analýza ďalšieho sledovania² Pomer rizika (95 % IS)
Bevacizumab oproti inému než bevacizumabu	Cisplatina + Paklitaxel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 verzus 14,3 mesiacov; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 verzus 15,0 mesiacov; p = 0,0584)
	Topotekan + Paklitaxel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 verzus 11,9 mesiacov; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 verzus 12,0 mesiacov; p = 0,1342)

Topotekan + Paklitaxel verus Cisplatina + Paklitaxel	Bevacizumab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 verus 17,5 mesiacov; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 verus 17,5 mesiacov; p = 0,3769)
	Iné než bevacizumab	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 verus 14,3 mesiacov; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 verus 15,0 mesiacov; p = 0,6267)

¹ Primárna analýza sa vykonala k dátumu uzávierky údajov 12. december 2012 a bola považovaná za finálnu analýzu.

² Analýza ďalšieho sledovania sa vykonala k dátumu uzávierky údajov 7. marec 2014; všetky zobrazené p-hodnoty majú výlučne popisný charakter.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v indikáciách karcinómu prsníka, adenokarcinómu hrubého čreva a konečníka, karcinómu pľúc (malobunkový a nemalobunkový karcinóm), karcinómu obličiek a obličkovej panvičky (okrem nefroblastómu, nefroblastomatózy, svetlobunkového sarkómu, mezoblastického nefrómu, karcinómu obličkovej drene a rabdoidného nádoru obličky), karcinómu vaječníkov (okrem rabdomyosarkómu a tumorov pohlavných buniek), karcinómu vajíčkovodov (okrem rabdomyosarkómu a tumorov pohlavných buniek), peritoneálneho karcinómu (okrem blastómov a sarkómov), karcinómu krčka maternice a tela maternice.

Vysoké štádium gliómu

Protinádorová aktivita sa nepozorovala v dvoch predchádzajúcich štúdiách u celkovo 30 detí vo veku > 3 roky s recidivovaným alebo progresívnym gliómom vo vysokom štádiu pri liečbe bevacizumabom a irinotekanom (CPT 11). Nie sú dostatočné informácie na stanovenie bezpečnosti a účinnosti bevacizumabu u detí s novodiagnostikovaným gliómom vo vysokom štádiu.

- V štúdií s jedným ramenom (PBTC-022) bolo 18 detí s rekurentným alebo progresívnym nemotickým gliómom vo vysokom štádiu (vrátane 8 s glioblastómom [IV. štádium podľa WHO], 9 s anaplastickým astrocytómom [III. štádium] a 1 s anaplastickým oligodendrogliómom [III. štádium]) liečených bevacizumabom (10 mg/kg) dva týždne a potom bevacizumabom v kombinácii s CPT-11 (125 – 350 mg/m²) jedenkrát každé dva týždne až do progresie. Nezaznamenali sa žiadne objektívne (čiastočné alebo úplné) rádiologické odpovede (MacDonaldove kritériá). Toxicita a nežiaduce reakcie zahŕňali arteriálnu hypertenziu a únavu rovnako ako ischémiu CNS s akútnym neurologickým deficitom.
- V sérii retrospektívnych jednorazových inštitúcií bolo postupne (2005 až 2008) 12 detí s recidivovaným alebo progresívnym gliómom vo vysokom štádiu (3 so IV. štádiom podľa WHO, 9 s III. štádiom) liečených bevacizumabom (10 mg/kg) a irinotekanom (125 mg/m²) každé 2 týždne. Nepozorovali sa žiadne úplné odpovede a pozorovali sa 2 čiastočné odpovede (MacDonaldove kritériá).

V randomizovanej štúdií II. fázy (BO25041) bolo celkovo 121 pacientov vo veku od ≥ 3 roky do < 18 rokov s novodiagnostikovaným supratentoriálnym alebo infratentoriálnym cerebelárnym alebo pedunkulárnym gliómom vysokého stupňa malignity (HGG) liečených pooperačnou rádioterapiou (RT) a adjuvantným temozolomidom (T) s bevacizumabom a bez neho: 10 mg/kg každé 2 týždne i. v.

Štúdia nedosiahla svoj primárny ukazovateľ, ktorým bolo preukázať významné predĺženie prežívania bez výskytu udalostí (EFS) (hodnotené komisiou Central Radiology Review Committee (CRRC)), keď bol bevacizumab pridaný v ramene s RT/T v porovnaní s RT/T v monoterapii (PR = 1,44; 95 % IS: 0,90; 2,30). Tieto výsledky zodpovedali výsledkom z rôznych analýz citlivosti a z klinicky relevantných podskupín. Výsledky všetkých sekundárnych ukazovateľov (EFS hodnotené skúšajúcim, ORR a OS) boli konzistentné v tom, že nepreukázali žiadne zlepšenie súvisiace s pridaním bevacizumabu v ramene s RT/T v porovnaní so ramenom s RT/T v monoterapii.

Pridanie bevacizumabu k RT/T nepreukázalo v klinickej štúdii BO25041 klinický prínos u 60 hodnotiteľných detí s novodiagnostikovaným supratentoriálnym alebo infratentoriálnym cerebelárnym alebo pedunkulárnym gliómom vysokého stupňa malignity (HGG) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Sarkóm mäkkého tkaniva

V randomizovanej štúdii II. fázy (BO20924) bolo celkovo 154 pacientov vo veku ≥ 6 mesiacov a < 18 rokov s novodiagnostikovaným metastatickým rabdomyosarkómom a sarkómom mäkkého tkaniva okrem rabdomyosarkómu liečených štandardnou liečbou (indukčná liečba IVADO/IVA s lokálnou liečbou alebo bez nej s následnou udržiavacou liečbou vinorelbínom a cyklofosfamidom) a bevacizumabom alebo bez bevacizumabu (2,5 mg/kg/týždeň) s celkovým trvaním liečby približne 18 mesiacov. V čase finálnej primárnej analýzy nepreukázal primárny ukazovateľ EFS podľa nezávislého centrálneho posúdenia štatisticky významný rozdiel medzi dvoma ramenami liečby, s PR 0,93 (95 % IS: 0,61; 1,41; p-hodnota = 0,72). Rozdiel v ORR podľa nezávislého centrálneho posúdenia bol 18 % (IS: 0,6 %, 35,3 %) medzi dvoma ramenami liečby u niekoľkých pacientov, ktorí mali vo východiskovom stave hodnotiteľný nádor a mali potvrdenú odpoveď pred začatím akejkoľvek lokálnej liečby: 27/75 pacientov (36,0 %, 95 % IS: 25,2 %, 47,9 %) v ramene s chemoterapiou a 34/63 pacientov (54,0 %, 95 % IS: 40,9 %, 66,6 %) v ramene s BV + chemoterapiou. Finálne analýzy celkového prežívania (OS) u tejto populácie pacientov nepreukázali žiadny významný klinický prínos pridania bevacizumabu k chemoterapii.

Pridanie bevacizumabu k štandardnej liečbe v klinickom skúšaní BO20924 nepreukázalo klinický prínos u 71 hodnotiteľných detí (vek od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov) s metastatickým rabdomyosarkómom a sarkómom mäkkého tkaniva okrem rabdomyosarkómu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.).

Výskyt nežiaducich udalostí vrátane nežiaducich a závažných nežiaducich udalostí ≥ 3 . stupňa bol podobný v oboch ramenách liečby. V žiadnom ramene liečby sa nevyskytol nežiaduci účinok, ktorý by viedol k úmrtiu; všetkým úmrtiam bola pripísaná súvislosť s progresiou ochorenia. Pridanie bevacizumabu k viacerým typom štandardnej liečby sa javilo v tejto pediatrickej populácii ako dobre znášané.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické údaje o bevacizumabe sú dostupné z desiatich klinických skúšaní u pacientov so solídnymi nádormi. Vo všetkých klinických skúškach sa bevacizumab podával ako i. v. infúzia. Rýchlosť podávania infúzie vychádzala z tolerovateľnosti, pričom dĺžka podávania úvodnej infúzie bola 90 minút. Farmakokinetika bevacizumabu bola lineárna pri dávkach od 1 do 10 mg/kg.

Distribúcia

Typická hodnota centrálneho objemu (V_c) bola 2,73 l u pacientok a 3,28 l u pacientov a je v rozmedzí udávanom pri IgGs a iných monoklonálnych protilátkach. Typická hodnota periférneho objemu (V_p) bola 1,69 l u pacientok a 2,35 l u pacientov, keď sa bevacizumab podával súbežne s antineoplastickými liekmi. Po úprave vzhľadom na telesnú hmotnosť mali pacienti väčší V_c (+ 20 %) ako pacientky.

Biotransformácia

Stanovenie metabolizmu bevacizumabu u králikov po jednej i. v. dávke ^{125}I -bevacizumabu naznačuje, že jeho metabolický profil je podobný profilu, ktorý sa očakáva pri natívnej IgG molekule, ktorá neviaže VEGF. Metabolizmus a eliminácia bevacizumabu sú podobné endogénemu IgG, t. j. hlavne cez proteolytický katabolizmus v tele vrátane endoteliálnych buniek, a nie sú závislé primárne od eliminácie obličkami a pečeňou. Väzba IgG na FcRn receptor vedie k ochrane pred bunkovým metabolizmom a dlhým terminálnym polčasom.

Eliminácia

Hodnota klírensu sa v priemere rovná 0,188 l/deň u pacientok a 0,220 l/deň u pacientov. Po úprave vzhľadom na telesnú hmotnosť mali pacienti vyšší klírens bevacizumabu (+ 17 %) ako pacientky. Podľa dvojkompartimentového modelu je eliminačný polčas 18 dní u typickej pacientky a 20 dní u typického pacienta.

Nízka hodnota albumínu a vysoká nádorová záťaž zvyčajne svedčia o závažnosti ochorenia. Klírens bevacizumabu bol približne o 30 % rýchlejší u pacientov s nízkymi hladinami albumínu v sére a o 7 % rýchlejší u pacientov s vyššou nádorovou záťažou v porovnaní s typickým pacientom s priemernými hodnotami albumínu a nádorovej záťaže.

Farmakokinetika u osobitných skupín populácie

Farmakokinetika u dospelých a pediatrických pacientov sa analyzovala na vyhodnotenie vplyvu demografických charakteristík. U dospelých výsledky nepoukazovali na významný rozdiel vo farmakokinetike bevacizumabu vzhľadom na vek.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne skúšania, ktoré by skúmali farmakokinetiku bevacizumabu u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pretože obličky nie sú hlavný orgán pre metabolizmus alebo exkréciu bevacizumabu.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne skúšania, ktoré by skúmali farmakokinetiku bevacizumabu u pacientov s poruchou funkcie pečene, pretože pečeň nie je hlavný orgán pre metabolizmus alebo exkréciu bevacizumabu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika bevacizumabu bola hodnotená u 152 detí, adolescentov a mladých dospelých (vo veku od 7 mesiacov do 21 rokov, s telesnou hmotnosťou od 5,9 kg do 125 kg) v 4 klinických štúdiách s použitím modelu populácie na farmakokinetiku. Výsledky farmakokinetiky preukazujú, že klírens a distribučný objem bevacizumabu, ak sa štandardizujú podľa telesnej hmotnosti, pri znižujúcej sa expozícii s poklesom telesnej hmotnosti, je porovnateľný medzi pediatrickými a mladými dospelými pacientmi. Vek nebol pri farmakokinetike bevacizumabu davaný do súvislosti pri posudzovaní telesnej hmotnosti.

Farmakokinetika bevacizumabu bola v štúdii BO20924 dobre charakterizovaná modelom pediatrickej populácie na FK u 70 pediatrických pacientov (vo veku 1,4 až 17,6 rokov; s telesnou hmotnosťou 11,6 kg až 77,5 kg) a u 59 pacientov v štúdii BO25041 (vo veku 1 až 17 rokov; s telesnou hmotnosťou 11,2 až 82,3 kg). V štúdii BO20924 bola vo všeobecnosti expozícia bevacizumabu nižšia v porovnaní s typickými dospelými pacientmi pri rovnakej dávke. V štúdii BO25041 bola expozícia bevacizumabu v porovnaní s typickými dospelými pri rovnakej dávke podobná. V oboch štúdiách sa expozícia bevacizumabu znižovala s poklesom telesnej hmotnosti.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách u makakov dlhochvostých, ktoré trvali najviac 26 týždňov, sa pozorovala fyzárna dysplázia u mláďat s otvorenými rastovými platničkami pri priemerných sérových koncentráciách bevacizumabu nižších ako sú očakávané terapeutické priemerné sérové koncentrácie u ľudí. U králikov bevacizumab inhiboval hojenie rán v dávkach nižších ako bola predpokladaná klinická dávka. Ukázalo sa, že účinky na hojenie rán sú úplne reverzibilné.

Neuskutočnili sa štúdie na vyhodnotenie mutagénneho a karcinogénneho potenciálu bevacizumabu.

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie u zvierat na vyhodnotenie účinku na plodnosť. Avšak môže sa očakávať nežiaduci účinok na plodnosť žien, pretože štúdie zamerané na toxicitu pri opakovanej dávke u zvierat preukázali inhibíciu dozrievania ováriálnych folikulov a pokles/absenciu žltého telieska a s tým súvisiaci pokles hmotnosti vaječníkov a maternice, ako aj pokles počtu menštruačných cyklov.

Dokázalo sa, že bevacizumab je embryotoxický a teratogénny, keď sa podáva králikom. Pozorované účinky zahŕňali pokles v hmotnosti tela matky a plodu, zvýšený počet resorpcií plodu a zvýšený výskyt špecifických celkových a skeletálnych malformácií u plodu. Nežiaduce výsledky u plodu sa pozorovali pri všetkých testovaných dávkach, pričom najnižšia dávka viedla k priemerným sérovým koncentráciám približne 3-krát vyšším než u ľudí užívajúcich dávku 5 mg/kg každé 2 týždne. Informácie o malformáciách u plodu pozorované z obdobia po registrácii lieku sú uvedené v časti 4.6. a 4.8.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-glutamát sodný
sorbitol (E420)
polysorbát 80
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Profil degradácie bevacizumabu závislej od koncentrácie sa pozoroval, keď sa liek riedil roztokmi glukózy (5 %).

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

Zriedený liek

Preukázala sa chemická a fyzikálna stabilita používaného lieku počas 32 dní pri teplote od 2 do 8 °C plus dodatočných 48 hodín pri teplote od 2 °C do 30 °C v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Z mikrobiologického hľadiska treba liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky priebežného uchovávaní je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností takéto uchovávanie nemá prekročiť 24 hodín pri teplote od 2 do 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie lieku po zriedení, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

4 ml roztok v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (butylová guma) obsahujúci 100 mg

bevacizumabu.

16 ml roztok v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (butylová guma) obsahujúci 400 mg bevacizumabu.

Balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Equidacent má pripravovať zdravotník aseptickým postupom, aby sa zabezpečila sterilnosť pripraveného roztoku. Na prípravu Equidacentu sa má použiť sterilná ihla a injekčná striekačka.

Potrebné množstvo bevacizumabu sa má odobrať a zriediť s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na požadované množstvo na podanie. Koncentrácia výsledného roztoku bevacizumabu sa má pohybovať v rozmedzí od 1,4 mg/ml do 16,5 mg/ml. Vo väčšine prípadov sa požadované množstvo Equidacentu riedi s injekčným roztokom chloridu sodného 0,9 % na celkový objem 100 ml.

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú pevné častice alebo či nezmenili farbu.

Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi Equidacentom a polyvinylchloridovými alebo polyolefinovými vakmi alebo infúznymi súpravami.

Equidacent je určený len na jednorazové použitie, pretože liek neobsahuje žiadne konzervačné látky. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Centus Biotherapeutics Europe Limited
South Bank House, Barrow Street
Dublin 4
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČISLA)

EU/1/20/1472/001

EU/1/20/1472/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. septembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant, 100-1 Hagiwara-machi,
Takasaki, Gunma, 370-0013,
Japonsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

PNR Pharma Services Limited
Skybridge House, Corballis Road North, Dublin Airport,
Swords, Co. Dublin, K67 P6K2,
Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Equidacent 25 mg/ml infúzny koncentrát
bevacizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje: L-glutamát sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80, kyselinu chlorovodíkovú, vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát.

1 injekčná liekovka s objemom 4 ml

100 mg/4 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po zriedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Centus Biotherapeutics Europe Limited
South Bank House, Barrow Street
Dublin 4
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1472/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Equidacent 25 mg/ml sterilný koncentrát
bevacizumab
i. v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

i. v. po zriedení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

100 mg/4 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM**OBALE****1. NÁZOV LIEKU**

Equidacent 25 mg/ml infúzny koncentrát
bevacizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg bevacizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje: L-glutamát sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80, kyselinu chlorovodíkovú, vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát.

1 injekčná liekovka s objemom 16 ml

400 mg/16 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po zriedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Centus Biotherapeutics Europe Limited
South Bank House, Barrow Street
Dublin 4
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1472/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Equidacent 25 mg/ml sterilný koncentrát
bevacizumab
i. v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

i. v. po zriedení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

400 mg/16 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Equidacent 25 mg/ml infúzny koncentrát bevacizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Equidacent a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Equidacent
3. Ako používať Equidacent
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Equidacent
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Equidacent a na čo sa používa

Equidacent obsahuje liečivo bevacizumab, čo je humanizovaná monoklonálna protilátka (druh bielkoviny, ktorú zvyčajne produkuje imunitný systém na pomoc v boji proti infekcii alebo rakovine).

- Bevacizumab sa selektívne viaže na bielkovinu, ktorá sa nazýva ľudský vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF) nachádzajúci sa vo výstelke krvných a lymfatických ciev v tele.
- Bielkovina VEGF spôsobuje rast krvných ciev v nádoroch, ktoré poskytujú nádoru živiny a kyslík.
- Keď sa bevacizumab naviaže na VEGF, zabraňuje rastu nádorov zablokováním rastu krvných ciev, ktoré nádoru poskytujú živiny a kyslík.

Pokročilá rakovina hrubého čreva

Equidacent je liek, ktorý sa používa u dospelých pacientov na liečbu pokročilej rakoviny hrubého čreva alebo konečníka. Equidacent sa podáva v kombinácii s chemoterapeutickou liečbou obsahujúcou liečivo, ktoré sa nazýva fluórpymidín.

Rakovina prsníka, ktorá sa rozšírila (metastatická)

Equidacent sa takisto používa u dospelých pacientok na liečbu rozširujúcej sa rakoviny prsníka. Keď sa používa u pacientok s rakovinou prsníka, podáva sa s chemoterapeutickými liekmi, ktoré sa nazývajú paklitaxel alebo kapecitabín.

Pokročilá nemalobunková rakovina pľúc

Equidacent sa takisto používa u dospelých pacientov na liečbu pokročilej nemalobunkovej rakoviny pľúc. Equidacent sa podáva spolu s chemoterapiou obsahujúcou platínu.

Equidacent sa takisto používa u dospelých pacientov na liečbu pokročilej nemalobunkovej rakoviny pľúc, keď rakovinové bunky dosahujú špecifické mutácie bielkoviny, ktorá sa nazýva receptor pre epidermálny rastový faktor (EGFR). Equidacent sa podáva v kombinácii s erlotinibom.

Pokročilá rakovina obličiek

Equidacent sa takisto používa u dospelých pacientov na liečbu pokročilej rakoviny obličiek. Keď sa používa u pacientov s rakovinou obličiek, podáva sa spolu s iným druhom liečiva, ktoré sa nazýva interferón.

Pokročilá rakovina výstelky vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárna rakovina pobrušnice

Equidacent sa takisto používa u dospelých pacientok na liečbu pokročilej rakoviny výstelky vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnej rakoviny pobrušnice. Pri použití u pacientok s rakovinou výstelky vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnou rakovinou pobrušnice sa podáva v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom.

Equidacent sa bude podávať v kombinácii s karboplatinou a gemcitabínom alebo s karboplatinou a paklitaxelom u tých dospelých pacientok s pokročilou rakovinou výstelky vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnou rakovinou pobrušnice, ktorým sa ochorenie vrátilo minimálne po 6 mesiacoch od naposledy absolvovanej liečby chemoterapiou obsahujúcou liečivo platina.

Rakovina krčka maternice, ktorá neustupuje, vracia sa alebo sa rozširuje

Equidacent sa takisto používa na liečbu dospelých pacientok s rakovinou krčka maternice, ktorá neustupuje, vracia sa alebo sa rozširuje. Equidacent sa podáva v kombinácii s paklitaxelom a cisplatinou alebo prípadne s paklitaxelom a topotekanom u pacientok, ktoré nemôžu užívať liečbu platinou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Equidacent

Nepoužívajte Equidacent,

- ak ste alergický (precitlivý) na bevacizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste alergický (precitlivý) na produkty z ovariálnych buniek čínskeho škrečka (CHO) alebo na iné rekombinantné ľudské alebo humanizované protilátky,
- ak ste tehotná.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Equidacent, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- Je možné, že Equidacent môže zvýšiť riziko vzniku otvorov v črevnej stene. Ak máte ochorenia spôsobujúce zápal vo vnútri brušnej dutiny (napr. divertikulitídu, žalúdočné vredy, kolitídu spojenú s chemoterapiou), porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.
- Equidacent môže zvýšiť riziko vzniku nezvyčajného prepojenia alebo priechodu medzi dvoma orgánmi alebo cievami. Riziko vzniku prepojenia medzi vagínou a ktorýmkoľvek časťou čreva môže byť zvýšené, ak máte rakovinu krčka maternice, ktorá neustupuje, vracia sa alebo sa rozširuje.
- Equidacent môže zvýšiť riziko vzniku krvácania alebo ťažkostí s hojením rán po chirurgickom zákroku. Ak máte ísť na operáciu, ak ste počas uplynulých 28 dní podstúpili väčší chirurgický zákrok alebo ak máte nezahojenú ranu po chirurgickom zákroku, tento liek nesmiete používať.
- Equidacent môže zvýšiť riziko vzniku závažných infekcií kože alebo hlbších vrstiev pod kožou, najmä ak ste mali otvory v črevnej stene alebo ťažkosti s hojením rán.
- Equidacent môže zvýšiť výskyt vysokého krvného tlaku. Ak máte vysoký krvný tlak, ktorý nie je dostatočne pod kontrolou pri užívaní liekov na vysoký krvný tlak, poraďte sa so svojím lekárom,

pretože je dôležité zabezpečiť, aby bol váš krvný tlak pod kontrolou pred začatím liečby Equidacentom.

- Ak máte alebo ste mali aneuryzmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlinu v stene krvnej cievy.
- Equidacent zvyšuje riziko výskytu bielkoviny v moči, predovšetkým ak už máte vysoký krvný tlak.
- Riziko vzniku krvných zrazenín v tepnách (druh krvnej cievy) sa môže zvýšiť, ak máte viac ako 65 rokov, ak trpíte cukrovkou alebo ak ste mali v minulosti krvné zrazeniny v tepnách. Poradte sa so svojim lekárom, pretože krvné zrazeniny môžu viesť k srdcovému infarktu a mozgovej príhode.
- Equidacent môže zvýšiť aj riziko vzniku krvných zrazenín vo vašich žilách (druh krvnej cievy).
- Tento liek môže spôsobiť krvácanie, hlavne krvácanie súvisiace s nádorom. Poradte sa so svojim lekárom, ak vy alebo niekto z vašej rodiny má sklon ku krvácaniu alebo ak užívate lieky na riedenie krvi z akéhokoľvek dôvodu.
- Je možné, že Equidacent môže spôsobiť krvácanie v mozgu alebo v oblasti mozgu. Ak máte rozširujúcu sa rakovinu postihujúcu mozog, poradte sa so svojim lekárom.
- Je možné, že Equidacent môže zvýšiť riziko krvácania v pľúcach vrátane vykašliavania alebo vyplývania krvi. Ak sa u vás takéto v minulosti vyskytlo, poradte sa so svojim lekárom.
- Equidacent môže zvýšiť riziko vzniku srdcovej slabosti. Je dôležité, aby to vedel váš lekár, ak ste niekedy užívali antracyklíny (napríklad doxorubicín, špecifický druh chemoterapie používanej na liečbu niektorých druhov rakoviny) alebo ak ste podstúpili rádioterapiu hrudníka alebo ak máte ochorenie srdca.
- Tento liek môže spôsobiť infekcie a znížiť počet neutrofilov (druh krviniek, ktoré sú dôležité na ochranu pred baktériami).
- Je možné, že Equidacent môže spôsobiť precitlivosť a/alebo reakcie na infúziu (reakcie súvisiace s injekciou lieku). Ak sa u vás v minulosti vyskytli ťažkosti po podaní injekcie, ako je závrat/pocit na omdlenie, dýchavičnosť, opuch kože alebo kožná vyrážka, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.
- S liečbou Equidacentom súvisel zriedkavý neurologický vedľajší účinok, ktorý sa nazýva posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES). Ak máte bolesť hlavy, zmeny vo videní, zmätenosť alebo záchvat spolu s vysokým krvným tlakom alebo bez neho, obráťte sa na svojho lekára.

Poradte sa so svojim lekárom, aj keď sa vás vyššie uvedené informácie týkali iba v minulosti.

Skôr ako začnete užívať Equidacent alebo počas liečby Equidacentom:

- Ak máte alebo ste mali bolesť v ústach, bolesť zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo bolestivé miesta v ústach, znecitlivenie alebo pocit ťažoby v čeľusti, alebo uvoľnenia zuba, ihneď to povedzte svojmu lekárovi a zubárovi.
- Ak musíte podstúpiť invazívne zubné ošetrenie alebo zubný chirurgický zákrok, povedzte svojmu zubárovi, že sa liečite Equidacentom, zvlášť ak vám do krvného obehu injekčne podávajú alebo podali bisfosfonát.

Pred liečbou Equidacentom vám môžu odporučiť, aby ste absolvovali prehliadku u zubného lekára.

Deti a dospelávajúci

Equidacent sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim do veku 18 rokov, pretože bezpečnosť a prínos u tejto populácii pacientov nebola stanovená.

U pacientov mladších ako 18 rokov liečených bevacizumabom bolo hlásené odumieranie kostného tkaniva (osteonekróza) v kostiach iných než čeľusť.

Iné lieky a Equidacent

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Kombinácie Equidacentu s iným liekom nazvaným sunitinib malát (predpisovaným na rakovinu obličiek a tráviaceho traktu) môžu spôsobiť závažné vedľajšie účinky. Poradte sa so svojím lekárom, aby ste sa uistili, že nekombinujete tieto lieky.

Povedzte to svojmu lekárovi, ak používate liečby obsahujúce platínu alebo taxán na rakovinu pľúc alebo metastatický karcinóm prsníka. Tieto liečby v kombinácii s Equidacentom môžu zvýšiť riziko závažných vedľajších účinkov.

Povedzte to svojmu lekárovi, ak ste v poslednej dobe absolvovali alebo v súčasnosti absolvujete ožarovanie.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná, nesmiete užívať tento liek. Equidacent môže poškodiť vaše nenarodené dieťa, pretože môže zastaviť tvorbu nových krvných ciev.

- Váš lekár vás poučí o používaní antikoncepcie počas liečby Equidacentom a počas najmenej 6 mesiacov po poslednej dávke Equidacentu.

Ak ste tehotná, ak počas liečby týmto liekom otehotníte alebo ak v blízkej budúcnosti plánujete otehotniť, povedzte to ihneď svojmu lekárovi.

Počas liečby Equidacentom a počas najmenej 6 mesiacov od poslednej dávky Equidacentu nesmiete dojsť, pretože tento liek môže narušiť rast a vývin vášho dieťaťa.

Equidacent môže narušiť plodnosť u žien. Na viac informácií sa spýtajte svojho lekára.

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poradte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepreukázalo sa, že Equidacent znižuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať akékoľvek nástroje alebo stroje. Napriek tomu boli pri používaní Equidacentu bola hlásená ospalosť a mdloby. Ak sa u vás prejavujú príznaky, ktoré ovplyvnia váš zrak alebo koncentráciu alebo schopnosť reagovať, nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje, kým príznaky nevymiznú.

Equidacent obsahuje sorbitol

Každá injekčná liekovka Equidacentu so 4 ml koncentrátom obsahuje 191 mg sorbitolu a každá injekčná liekovka Equidacentu so 16 ml koncentrátom obsahuje 764 mg sorbitolu. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, nesmiete dostať tento liek. Pacienti s HFI nevedia rozložiť (spracovať) fruktózu, čo môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky. Ak máte HFI musíte to oznámiť svojmu lekárovi, predtým ako dostanete tento liek.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Equidacentu

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľne množstvo sodíka.

3. Ako používať Equidacent

Dávkovanie a frekvencia podávania

Potrebná dávka Equidacentu závisí od vašej telesnej hmotnosti a od druhu liečenej rakoviny.

- Odporúčaná dávka je 5 mg, 7,5 mg, 10 mg alebo 15 mg na jeden kilogram telesnej hmotnosti. Váš lekár vám predpíše dávku Equidacentu, ktorá je pre vás vhodná.
- Equidacent vám na liečbu budú podávať raz za 2 alebo 3 týždne.
- Počet infúzií, ktoré dostanete, bude závisieť od toho, ako budete reagovať na liečbu. Tento liek máte používať, až kým Equidacent neprestane brzdiť rast nádoru. Váš lekár sa s vami o tom porozpráva.

Spôsob a cesta podania

Equidacent je infúzny koncentrát. V závislosti od dávky, ktorá vám bola predpísaná, čiastočný alebo celý obsah injekčnej liekovky Equidacentu sa pred použitím zriedi roztokom chloridu sodného. Lekár alebo zdravotná sestra vám podá tento zriedený roztok Equidacentu intravenóznou infúziou (kvapkaním do žily).

- Prvú infúziu vám budú podávať 90 minút.
- Ak budete túto dávku dobre znášať, druhú infúziu vám môžu podávať 60 minút.
- Ďalšiu infúziu vám môžu podávať 30 minút.

Podávanie Equidacentu sa bude musieť dočasne prerušiť,

- ak sa vám závažne zvýši krvný tlak vyžadujúci liečbu liekmi na krvný tlak,
- ak máte problémy s hojením rany po operácii,
- ak ste podstúpili operáciu.

Podávanie Equidacentu sa bude musieť trvalo prerušiť,

- ak sa vám závažne zvýši krvný tlak do tej miery, že sa nedá liečiť liekmi na krvný tlak; alebo ak sa náhle závažne zvýši krvný tlak,
- ak máte v moči bielkoviny, čo je sprevádzané opuchom tela,
- ak sa vytvoria v črevnej stene otvory,
- ak sa vytvorí neobvyklé trubicové spojenie alebo priechod medzi priedušnicou a pažerákom, medzi vnútornými orgánmi a kožou, medzi vagínou a niektorou časťou čreva alebo medzi ostatnými tkanivami, ktoré nie sú normálne prepojené (fistula) a váš lekár ich považuje za závažné,
- ak vzniknú závažné infekcie kože alebo hlbších vrstiev pod kožou,
- ak sa vytvorí krvná zrazenina v tepnách,
- ak sa vytvorí krvná zrazenina v cievach pľúc,
- ak vznikne akékoľvek závažné krvácanie.

Ak vám podajú príliš veľa Equidacentu,

- môže sa u vás vyskytnúť silná migréna. Ak sa vám to prihodí, musíte sa ihneď obrátiť na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

V prípade vynechania dávky Equidacentu

- váš lekár rozhodne, kedy máte dostať ďalšiu dávku Equidacentu. Musíte sa o tom porozprávať so svojím lekárom.

Ak prestanete užívať Equidacent

Ukončením liečby Equidacentom sa môže zastaviť účinok na rast nádoru. Neprestaňte používať Equidacent, ak ste sa o tom neporozprávali so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky, uvedené ďalej sa pozorovali, keď sa Equidacent podával spolu s chemoterapiou. To nevyhnutne neznamená, že tieto vedľajšie účinky boli výlučne spôsobené Equidacentom.

Alergické reakcie

Ak sa u vás vyskytne alergická reakcia, povedzte to ihneď svojmu lekárovi alebo niekomu zo zdravotníckeho personálu. K prejavom môžu patriť: ťažkosti pri dýchaní alebo bolesť na hrudníku, môžete tiež pozorovať návaly horúčavy, sčervenanie kože alebo vyrážku, zimnicu a tras, pocit nevoľnosti (nauzea), alebo nevoľnosť (vracanie)

Musíte okamžite vyhľadať pomoc, ak sa u vás vyskytne niektorý z nižšie uvedených vedľajších účinkov.

K závažným vedľajším účinkom, ktoré môžu byť **veľmi časté** (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 osôb), patria:

- vysoký tlak krvi,
- pocit necitlivosti alebo mravčenia v rukách alebo nohách,
- znížený počet krviniek v krvi, vrátane bielych krviniek, ktoré pomáhajú bojovať proti infekciám (čo môže byť spojené s horúčkou) a buniek, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi,
- pocit slabosti bez energie,
- únava,
- hnačka, nevoľnosť, vracanie a bolesť brucha.

K závažným vedľajším účinkom, ktoré môžu byť **časté** (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 z 10 osôb), patria:

- prederavenie čreva,
- krvácanie vrátane krvácania v pľúcach u pacientov s nemalobunkovým nádorom pľúc,
- zablokovanie tepien krvnou zrazeninou,
- zablokovanie žíl krvnou zrazeninou,
- zablokovanie krvných ciev v pľúcach krvnou zrazeninou,
- zablokovanie žíl v nohách krvnou zrazeninou,
- zlyhávanie srdca,
- ťažkosti s hojením rán po chirurgickom zákroku,
- sčervenanie, lupanie, citlivosť, bolesť alebo tvorba pľuzgierov na prstoch alebo chodidlách,
- znížený počet červených krviniek,
- nedostatok energie,
- porucha žalúdka a čriev,
- bolesť svalov a kĺbov, svalová slabosť,
- sucho v ústach spolu so smädom a/alebo znížené množstvo moču alebo tmavý moč,

- zápal sliznice ústnej dutiny, čriev, pľúc a dýchacích ciest, reprodukčného a močového traktu,
- bolestivé miesta v ústach a na trubici z úst do žalúdka, ktoré môžu byť bolestivé a spôsobovať ťažkosti s prehĺtaním,
- bolesť vrátane bolesti hlavy, bolesti chrbta, bolesti v panve a v oblasti konečníka,
- nahromadenie hnisu v určitom mieste,
- infekcia, zvlášť infekcia v krvi alebo v močovom mechúre,
- znížený prietok krvi v mozgu alebo cievna mozgová príhoda,
- ospalosť,
- krvácanie z nosa,
- zrýchlená srdcová frekvencia (pulz),
- upchatie (nepriechodnosť) čriev,
- abnormálny výsledok rozboru moču (bielkovina v moči),
- dýchavičnosť alebo nízke hladiny kyslíka v krvi,
- infekcie kože alebo hlbších podkožných vrstiev,
- fistula: abnormálne rúrkovité prepojenie vnútorných orgánov a kože alebo iných tkanív, ktoré nie sú normálne prepojené, vrátane prepojení pošvy a čriev u pacientok s rakovinou krčka maternice.

K závažným vedľajším účinkom, ktorých frekvencia je **neznáma** (z dostupných údajov), patria:

- závažné infekcie kože alebo hlbších podkožných vrstiev, najmä ak ste mali diery v črevnej stene alebo ťažkosti s hojením rán,
- alergické reakcie (k príznakom môžu patriť ťažkosti s dýchaním, sčervenanie tváre, vyrážky, nízky krvný tlak alebo vysoký krvný tlak, nízka hladina kyslíka v krvi, bolesť v hrudníku alebo nevoľnosť/vracanie),
- negatívny účinok na plodnosť ženy (ďalšie odporúčania sa uvádzajú v odsekoch pod zoznamom vedľajších účinkov),
- stav mozgu s príznakmi, ku ktorým patria záchvaty, bolesť hlavy, zmätenosť a zmeny videnia (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie alebo PRES),
- príznaky, ktoré naznačujú zmeny v normálnom fungovaní mozgu (bolesti hlavy, zmeny videnia, zmätenosť alebo záchvaty) a vysoký krvný tlak,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo uhlina v stene krvnej cievy (aneurizmy a arteriálne disekcie),
- upchatie veľmi malých ciev v obličkách,
- abnormálne vysoký krvný tlak v krvných cievach v pľúcach, v dôsledku čoho je pravá strana srdca viac namáhaná,
- diery v stene chrupky, ktorá oddeľuje nosné dierky v nose,
- diery v žalúdku alebo v črevách,
- otvorená rana alebo diery vo výstelke žalúdka alebo tenkého čreva (k príznakom môžu patriť bolesť brucha, pocit nafukovania, čierna dechtová stolica alebo prítomnosť krvi v stolici (výkaloch) alebo vo zvratkoch),
- krvácanie zo spodnej časti hrubého čreva,
- lézie v ďasnách s odkrytou čelústnou kosťou, ktorá sa nehojí, a môžu súvisieť s bolesťou a zápalom okolitého tkaniva (ďalšie odporúčania sa uvádzajú v odsekoch pod zoznamom vedľajších účinkov),
- diery v zhlčníku (k prejavom a príznakom môžu patriť bolesť brucha, horúčka a nevoľnosť/vracanie).

Musíte čo najskôr vyhľadať pomoc, ak sa u vás vyskytne niektorý z nižšie uvedených vedľajších účinkov.

K **veľmi častým** vedľajším účinkom (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 osôb), ktoré neboli závažné, patria:

- zápcha,
- strata chuti na jedlo,
- horúčka,
- ťažkosti s očami (vrátane zvýšenej tvorby slz),
- zmeny v reči,
- zmena vo vnímaní chute,

- nádcha,
- suchá koža, šupinatenie a zápal kože, zmena sfarbenia kože,
- schudnutie,
- krvácanie z nosa.

K **častým** vedľajším účinkom (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 z 10 osôb), ktoré neboli závažné, patria:

- zmeny hlasu a chrapľavosť.

Pacientom starším ako 65 rokov hrozí vyššie riziko výskytu týchto vedľajších účinkov:

- krvná zrazenina v tepnách, čo môže viesť k cievnej mozgovej príhode alebo srdcovému infarktu,
- znížený počet bielych krviniek a krviniek, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi,
- hnačka,
- nevoľnosť,
- bolesti hlavy,
- únava,
- vysoký krvný tlak.

Equidacent môže tiež spôsobiť zmeny v laboratórnych testoch, ktoré lekár vykonáva. Tieto zahŕňajú: znížený počet bielych krviniek, najmä neutrofilov (jeden druh bielych krviniek, ktorý pomáha chrániť pred infekciami) v krvi; prítomnosť bielkoviny v moči; znížená hladina draslíka, sodíka alebo fosforu (minerál) v krvi; zvýšená hladina cukru v krvi; zvýšená hladina alkalického fosfatázy (enzým) v krvi; zvýšená sérová hladina kreatinínu (proteín meraný krvným testom na zistenie fungovania obličiek); znížená hladina hemoglobínu (nachádza sa v červených krvinkách, ktoré dopravujú kyslík), čo môže byť závažné.

Bolesť v ústach, bolesť zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo bolestivé miesta v ústach, necitlivosť alebo pocit ťažoby v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba. Môžu to byť prejavy a príznaky poškodenia čeľustnej kosti (osteonekróza). Povedzte to ihneď svojmu lekárovi a zubárovi, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nich.

U žien pred menopauzou (ženy, ktoré majú menštruačný cyklus) sa môže vyskytnúť nepravidelná menštruácia alebo vynechanie menštruácie, a môže u nich dôjsť k zhoršeniu plodnosti. Ak plánujete mať deti, musíte to prekonzultovať so svojím lekárom pred začatím liečby.

Equidacent je vyvinutý a vyrobený na liečbu rakoviny injekčným podaním do krvného obehu. Nebol vyvinutý alebo vyrobený na injekčné podania do oka. Preto nie je povolené používať ho takýmto spôsobom. Pri priamom injekčnom podaní Equidacentu do oka (zakázané použitie) sa môžu vyskytnúť tieto vedľajšie účinky:

- infekcia alebo zápal očnej gule,
- sčervenanie oka, malé častice alebo škvrny vo videní (zákaly), bolesť oka,
- videnie zábleskov svetla spolu so zákalmi, postupná čiastočná strata videnia,
- zvýšený očný tlak,
- krvácanie v oku.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Equidacent

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a na označení injekčnej liekovky po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (pri teplote 2 – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Infúzne roztoky sa majú použiť ihneď zriedení. Ak sa nepoužijú okamžite, za čas a podmienky uchovávaní počas používania zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by čas nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C, pokiaľ neboli infúzne roztoky pripravené v sterilnom prostredí. Ak sa riedenie uskutočnilo v sterilnom prostredí, Equidacent je stabilný 32 dní pri teplote od 2 °C do 8 °C plus dodatočných 48 hodín pri teplote od 2 °C do 30 °C.

Nepoužívajte Equidacent, ak pred podaním spozorujete akékoľvek pevné častice alebo zmenu sfarbenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Equidacent obsahuje

- Liečivo je bevacizumab. Každý ml koncentrátu obsahuje 25 mg bevacizumabu, čo zodpovedá 1,4 až 16,5 mg/ml po zriedení podľa odporúčania.
Každá 4 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu, čo zodpovedá 1,4 mg/ml po zriedení podľa odporúčania.
Každá 16 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mg bevacizumabu, čo zodpovedá 16,5 mg/ml po zriedení podľa odporúčania.
- Ďalšie zložky sú L-glutamát sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda na injekcie.

Ako vyzerá Equidacent a obsah balenia

Equidacent je infúzny koncentrát. Koncentrát je číry až opaleskujúci, bezfarebný až svetlý hnedastožltkastý roztok v sklenenej injekčnej liekovke s gumenou zátkou. Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu v 4 ml roztoku alebo 400 mg bevacizumabu v 16 ml roztoku. Každé balenie Equidacentu obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Centus Biotherapeutics Europe Limited
South Bank House, Barrow Street
Dublin 4
Írsko

Výrobca

PNR Pharma Services Limited
Skybridge House, Corballis Road North, Dublin Airport,
Swords, Co. Dublin, K67 P6K2,
Írsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.