

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ 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

Lextemy 25 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentráту obsahuje 25 mg bevacizumabu*.

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu v 4 ml.

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg bevacizumabu v 16 ml.

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

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

Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 4,196 mg sodíka v 4 ml.

Každá injekčná liekovka obsahuje 16,784 mg sodíka v 16 ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číry slabo opaleskujúci bezfarebný až svetlohnedý roztok s pH 5,70 až 6,40, osmolalitou 0,251 – 0,311 Osmol/kg bez viditeľných častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

Lextemy v kombinácii s kapecitabínom je indikovaný ako liečba prvej línie u dospelých pacientov 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, by nemali byť liečení Lextemy v kombinácii s kapecitabínom. Ďalšie informácie o HER2 stave pozri v časti 5.1.

Lextemy 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 skvamózných buniek.

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

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

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

Lextemy v kombinácii s paklitaxelom a cisplatinou alebo alternatívne, s paklitaxelom a topotekanom u pacientov, ktorí nemôžu byť liečení platinou, je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pretrvávajúcimi, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčku maternice (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Metastatický karcinóm hrubého čreva alebo konečníka (mCRC)

Odporúčaná dávka Lextemy podávaného vo forme intravenózneho infúzie je 5 mg/kg telesnej hmotnosti (body weight, bw) alebo 10 mg/kg bw, ktorá sa podáva raz za 2 týždne alebo 7,5 mg/kg bw alebo 15 mg/kg bw, 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 Lextemy je 10 mg/kg bw, ktorá sa podáva raz za 2 týždne alebo 15 mg/kg bw, 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

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

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

Klinický prínos u NSCLC pacientov sa prejavil s dávkou 7,5 mg/kg bw alebo 15 mg/kg bw (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 Lextemy 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 Lextemy, ak sa pridáva k erlotinibu, je 15 mg/kg bw, ktorá sa podáva raz za 3 týždne vo forme intravenózneho infúzie.

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

Dávkovanie a spôsob podávania erlotinibu sú uvedené v úplných informáciách o lieku erlotinib.

Pokročilý a/alebo metastatický karcinóm obličkových buniek (mRCC)

Odporúčaná dávka Lextemy je 10 mg/kg bw, 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, karcinóm fallopiovej trubice a primárny peritoneálny karcinóm

Prvá línia liečby

Lextemy sa podáva spolu s karboplatinou a paklitaxelom po dobu 6 liečebných cyklov, po ktorých nasleduje pokračovanie v podávaní Lextemy v monoterapii až do progresie ochorenia, ale najviac po dobu 15 mesiacov alebo do prejavov neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr. Odporúčaná dávka Lextemy je 15 mg/kg bw, ktorá sa podáva raz za 3 týždne vo forme intravenózneho infúzie.

Karcinóm krčku maternice

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

Odporúčaná dávka Lextemy je 15 mg/kg bw, 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 (pozri časť 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

U pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebné upraviť dávkovanie.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa bezpečnosť a účinnosť neskúmala (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, vajíčkovodu, pobrušnice, krčka maternice a obličiek nie je relevantné.

Spôsob podávania

Lextemy je na intravenózne použitie. Začiatková dávka sa má podávať počas 90 minút formou intravenózneho 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 intravenózneho rýchleho 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 popísané v časti 4.4.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6. Infúzie Lextemy sa nemajú podávať alebo 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 bunkové produkty vaječníkov čínskeho škrečka (CHO) alebo na iné rekombinantné ľudské alebo humanizované protilátky.
- Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

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 liečení bevacizumabom, môže byť zvýšené riziko gastrointestinálnej perforácie a perforácie žlčníka. Intraabdominálny zápalový proces môže byť rizikovým faktorom 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 pacientov liečených bevacizumabom pre pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický karcinóm krčka maternice a všetci pacienti s GI perforáciami mali pozitívny anamnestický údaj o predchádzajúcej rádioterapii. U pacientov s gastrointestinálnou perforáciou sa má liečba natrvalo ukončiť.

GI-vaginálne fistuly v štúdiu GOG-0240

Pacienti liečení bevacizumabom pre pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický karcinóm krčka maternice sú vystavení zvýšenému riziku vzniku fistuly medzi vagínou a ktoroukoľvek časťou GI traktu (gastrointestinálno-vaginálne fistuly). Predošlé ožarovanie je závažným rizikovým faktorom pre vývoj 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 vzniku 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 natrvalo liečbu bevacizumabom. 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 bevacizumabom.

Komplikácie hojenia rán (pozri časť 4.8)

Bevacizumab môže nepriaznivo ovplyvniť proces hojenia rán. Zaznamenané boli závažné komplikácie hojenia rán s fatálnym dopadom, vrátane anastomotických. Liečba sa nesmie začať najmenej 28 dní po rozsiahlej operácii 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 bevacizumabom 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 bevacizumabom. Nie sú žiadne informácie o účinku bevacizumabnu u pacientov s neliečenou hypertenziou na začiatku liečby. Počas liečby sa odporúča sledovať krvný tlak.

Vo väčšine prípadov bola hypertenzia dostatočne zvládnutá pomocou standardnej antihypertenznej liečby vhodnej pre individuálnu situáciu postihnutého pacienta. Použitie diuretík na zvládnutie hypertenzie sa neodporúča u pacientov, ktorí sú liečení bevacizumabom pridaným ku chemoterapii na báze cisplatiny. Bevacizumab sa má natrvalo vysadiť, ak medicínsky významnú hypertenziu nie je možné dostatočne zvládnuť antihypertenznou liečbou, alebo ak sa u pacienta rozvinie 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 príznakov a symptómov, ktoré sú konzistentné s PRES, zriedkavou neurologickou poruchou, ktorá sa môže prejaviť okrem iných, nasledujúcimi príznakmi 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 vyvinutým PRES sa odporúča liečba špecifických symptómov, vrátane liečby hypertenzie súčasne s prerušením liečby bevacizumabom. 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 US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE verzia 3.0]) môže byť spojená s dávkou. Pred začiatkom liečby a počas liečby sa odporúča sledovať proteinúriu pomocou analýzy moču lakmusovým papierikom. 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 pacientami, ktorí dostávali len chemoterapiu.

U pacientov, ktorým bol podávaný bevacizumab a chemoterapia, s predchádzajúcim výskytom arteriálneho tromboembolizmu alebo u pacientov starších ako 65 rokov je zvýšené riziko výskytu

arteriálnych tromboembolických reakcií počas liečby. Keď sa títo pacienti liečia bevacizumabom, je potrebná opatrnosť.

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

Venóznym tromboembolizmus (pozri časť 4.8)

Počas liečby pacientov bevacizumabom môže byť riziko vzniku tromboembolických reakcií, vrátane pľúcnej embólie.

Pacienti liečení pre pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický karcinóm krčku maternice bevacizumabom v kombinácii s paklitaxelom a cisplatinou môžu byť vystavení zvýšenému riziku tromboembolických príhod.

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

Krvácanie

U pacientov liečených bevacizumabom je zvýšené riziko krvácania, hlavne krvácania spojeného s nádorom. Liečbu bevacizumabom 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 skúšok s bevacizumabom obvykle vylúčení, a to na základe zobrazovacích vyšetrení alebo príznakov a symptómov. Riziko krvácania do CNS u takýchto pacientov sa preto v randomizovaných klinických skúškach prospektívne nehodnotilo (pozri časť 4.8). Pacientov treba sledovať kvôli príznakom a symptómom krvácania do CNS a v prípadoch intrakraniálneho krvácania sa má liečba bevacizumabom ukončiť.

Nie sú žiadne informácie o bezpečnostnom profile bevacizumabu u pacientov s kongenitálnou dispozíciou voči krvácaniu, 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 súčasne s 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) sa nemajú liečiť bevacizumabom.

Aneurizmy 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 aneuriziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby bevacizumabom je potrebné toto riziko dôkladne zvažovať u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneurizma v anamnéze.

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 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 pacientov, u ktorých došlo k CHF, mala metastatický karcinóm prsníka a bola predtým liečená antracyklínmi, rádioterapiou na ľavú časť hrudnej steny alebo mali 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 skupine antracyklín + bevacizumab v porovnaní s liečbou antracyklínmi podávanými samostatne. Reakcie CHF stupňa 3 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 pacientov v iných štúdiách metastatického karcinómu prsníka, ktorí 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 krčku maternice.

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

U pacientov môže byť riziko vzniku reakcií na infúziu/reakcie z precitlivosti. Odporúča sa pozorné sledovanie pacienta počas a po podaní bevacizumabu, ako je bežné pri akejkoľvek infúzii terapeutickú humanizovanej monoklonálnej protilátky. V prípade reakcie treba infúziu prerušiť a začať primeranú liečbu. Systematická premedikácia sa nevyžaduje.

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 bevacizumabom 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

Bevacizumab nie je upravený do liekovej formy pre 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 do sietnice a krvácanie do spojovky. Niektoré z týchto reakcií viedli k strate zraku rozličného stupňa, vrátane trvalej slepoty.

Systemové účinky po intravitreálnom použití

Po intravitreálnej liečbe antirastovými faktormi VEGF sa preukázalo zníženie koncentrácie cirkulujúceho VEGF. Systemové nežiaduce reakcie, vrátane mimo očného krvácania a arteriálnych tromboembolických reakcií, boli hlásené po intravitreálnej injekcii VEGF inhibítorov.

Ovariálne zlyhanie/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.

Lextemy obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 4,196 mg sodíka v každej 4 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,21 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek obsahuje 16,784 mg sodíka v každej 16 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,84 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

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 interferénom alfa-2a, erlotinibom alebo cytostatikami (IFL, 5-FU/LV, karboplatina/paklitaxel, kapecitabín, doxorubicín alebo cisplatina/gemcitabín).

Účinok bevacizumabu na farmakokinetiku iných antineoplastických liekov

Neboli pozorované žiadne klinicky významné zmeny vo farmakokinetike interferónu alfa 2a, erlotinibu (a jeho aktívneho metabolitu OSI-420) alebo chemoterapeutík irinotekanu (a jeho aktívneho metabolitu SN38), kapecitabínu, oxaliplatinu (stanovovanej meraním hladiny voľnej a celkovej platiny) a cisplatiny ako následok ich interakcie pri súčasne podanom bevacizumabe. Závety o vplyve bevacizumabu na farmakokinetiku gemcitabínu nie je možné popísať.

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 liečby s platinou alebo liečbou na báze taxánov (pozri časti 4.4 a 4.8)

Zvýšený výskyt závažnej neutropénie, febrilnej neutropénie alebo infekcie s alebo bez závažnej neutropénie (vrátane úmrtí) bol hlásený hlavne u pacientov liečených platinou alebo na báze taxánov pri liečbe NSCLC a mBC.

Rádioterapia

Bezpečnosť a účinnosť súbežného podávania rádioterapie a bevacizumabu neboli stanovené.

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 angiogénu v plode, čo môže spôsobiť závažné poruchy (defekty) pri pôrode, ak sa podáva počas gravidity. V post-registračných sledovaniach boli zaznamenané prípady abnormálnych plodov u žien liečených bevacizumabom samotným alebo v kombinácii so známymi embryotoxickými chemoterapeutikami (pozri časť 4.8.). Bevacizumab 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 dojčat'a (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 kolorektálnym karcinómom podštúdia s premenopauzálnymi ženami preukázala vyšší výskyt nových prípadov ovariálneho zlyhania v skupine s bevacizumabom v porovnaní s kontrolnou skupinou. Po vysadení liečby bevacizumabom sa u väčšiny pacientov funkcia ovárií obnovila. Dlhodobé účinky liečby bevacizumabom na fertilitu nie sú známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bevacizumab má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu boli pri užívaní bevacizumabu hlásené prípady somnolencie (nadmerná ospalosť) a straty vedomia (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 upozornení 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 štúdií liečení prevažne bevacizumabom v kombinácii s chemoterapiou.

K najzávažnejším nežiaducim reakciám patrili:

- gastrointestinálne perforácie (pozri časť 4.4).
- krvácanie, vrátane pľúcneho krvácania/hemoptýzy, ktorá je častejšia u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (pozri časť 4.4).
- arteriálny tromboembolizmus (pozri časť 4.4).

K najčastejšie pozorovaným nežiaducim reakciám v klinických skúšaníach u pacientov, ktorí dostávali bevacizumab, patrila 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 účinkov

Nežiaduce reakcie uvedené v tejto časti sú zaradené do nasledovných 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľky 1 a 2 uvádzajú nežiaduce reakcie spojené s použitím bevacizumabu v kombinácii s rôznymi chemoterapeutickými režimami pri viacerých indikáciách, podľa MedDRA triedy orgánových systémov.

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

- na základe porovnania frekvencie výskytu prípadov zaznamenaných medzi liečebnými skupinami klinických štúdií (s rozdielom aspoň 10 % v porovnaní s kontrolnou skupinou, stupeň 1 – 5 podľa NCI-CTCAE, alebo s rozdielom aspoň 2 % v porovnaní s kontrolnou skupinou, stupeň 3 – 5 podľa NCI-CTCAE),
- v štúdiách bezpečnosti po registrácii lieku,
- v spontánných hláseniach,
- v epidemiologických štúdiách/neintervenčných alebo observačných štúdiách,
- alebo na základe hodnotenia jednotlivých hlásení.

V tabuľke 2 sú uvedené frekvencie nežiaducich reakcií. Závažné reakcie sú definované ako nežiaduce príhody stupňa 3 – 5 podľa NCI-CTCAE s rozdielom aspoň 2 % v porovnaní s kontrolnou skupinou klinických štúdií. V tabuľke 2 sú uvedené 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.

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 sensorickú neuropatiu pri podávaní paklitaxelu alebo oxaliplatiny, poruchy nechťov alebo alopeciu pri podávaní paklitaxelu a paronychium pri podávaní erlotinibu.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie podľa frekvencie výskytu

Trieda orgánových systémov (TOS)	Veľmi časté	Časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
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 , Trombocytopenia	Anémia, Lymfopénia			
Poruchy imunitného systému		Precitlivosť, Reakcia na infúziu ^{a,b,d}			

Trieda orgánových systémov (TOS)	Veľmi časté	Časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia, Hypomagneziémia, Hyponatriémia	Dehydratácia			
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia ^b Dyzartria, Bolesť hlavy, Porucha vnímania chuti	Cievna mozgová príhoda, Synkopa, Somnolencia	Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm ^{a,b,d}	Hypertenzná encefalopatia ^a	
Poruchy oka	Poruchy oka, Zvýšená lakrimácia				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Kongestívne zlyhanie srdca ^{b,d} Supraventrikulárna a tachykardia			
Poruchy ciev	Hypertenzia ^{b,d} , Tromboembolizmus (venózný) ^{b,d}	Thromboembolizmus (arteriálny) ^{b,d} , Krvácanie ^{b,d} , Hĺbková žilová trombóza			Renálna trombotická mikroangiopatia ^a , ^b , Aneurizmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dýchavičnosť, Rinitída Epistaxa Kašeľ	Pľúcne krvácanie/hemoptýza ^{b,d} , Embólia pľúc Hypoxia, Dysfónia ^a			Pľúcna hypertenzia ^a , Perforácia nosového septa ^a
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Krvácanie z konečníka, Stomatitída, Zápcha, Hnačka Nevoľnosť Vracanie Bolesť brucha	Gastrointestinálna perforácia ^{b,d} Intestinálna perforácia Ileus Obštrukcia čreva Rektovaginálna fistula ^{d,e} Gastrointestinálne poruchy 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 sfarbenia kože	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie			

Trieda orgánových systémov (TOS)	Veľmi časté	Časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Boleť kĺbov Myalgia	Fistula ^{b,d} Svalová slabosť Boleť chrbta			Osteonekróza čeľuste ^{a,b} Osteonekróza iná než mandibulárna ^{a,f}
Poruchy obličiek a močových ciest	Proteinúria ^{b,d}				
Poruchy reprodukčného systému a prsníka	Zlyhanie ovárií ^{b,c,d}	Boleť v panvovej oblasti			
Vrodené poruchy, ochorenia v rodinnej anamnéze a genetické poruchy					Abnormality plodu ^{a,b}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, Únava Horúčka, Boleť, Zápal slizníc	Letargia			
Vyšetrenia	Zníženie telesnej hmotnosti				

Ak sa udalosti zaznamenali v klinických štúdiách vo všetkých frekvenciách i v stupňoch 3 – 5 nežiaducich reakcií, najvyššia frekvencia výskytu sa pozorovala 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 -slovník medicínskej terminológie pre regulačné aktivity). Táto skupina medicínskych výrazov môže mať rovnaký patofyziologický základ (napr. arteriálne tromboembolické reakcie zahŕňajú cerebróvaskulárnu príhodu, infarkt myokardu, prechodný ischemický atak a ďalšie arteriálne tromboembolické reakcie).

^c Na základe podštúdie NSABP C-08 s 295 pacientmi.

^d Ďalšie informácie si prečítajte nižšie v odseku „Popis vybraných závažných nežiaducich reakcií“.

^e Rekto-vaginálne fistuly sú najbežnejšie fistuly v kategórii GI-vaginálnych fistúl

^f Pozorované len u pediatrickej populácie

Tabuľka 2: Závažné nežiaduce reakcie podľa frekvencie výskytu

Trieda orgánových systémov (TOS)	Veľmi časté	Časté	Neznáme
Infekcie a nákazy		Celulitída, Absces ^{a,b} , Infekcia, Infekcia močových ciest	Nekrotizujúca fascitída ^c
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia, Leukopénia, Neutropénia ^a , Trombocytopenia	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, Ospalosť, Bolesť hlavy	Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm ^{a,b,c} Hypertenzná encefalopatia ^c
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Kongestívne zlyhávanie srdca ^{a,b} , Supraventrikulárna tachykardia	
Poruchy ciev	Hypertenzia ^{a,b}	Arteriálny tromboemboliz ^{a,b} , Krvácanie ^{a,b} , Tromboembolizmus (venózný) ^{a,b} , Hĺbková žilová trombóza	Renálna trombotická mikroangiopatia ^{b,c} , Aneurizmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Ľúčne krvácanie/hemoptýza ^{a,b} , Ľúčna embólia, Epistaxa, Dyspnoe, Hypoxia	Ľúčna hypertenzia ^c , Perforácia nosového septa ^c
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, Nauzea, Vracanie, Bolesť brucha	Intestinálna perforácia, Ileus, Obštrukcia čreva, Rektovaginálna fistula ^{c,d} , Gastrointestinálne poruchy, Stomatitída, Proktalgia	Gastrointestinálna perforácia ^{a,b} , Gastrointestinálny vred ^c , Krvácanie 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	

Trieda orgánových systémov (TOS)	Veľmi časté	Časté	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Fistula ^{a,b} , Myalgia, Artralgia, Svalová slabosť Bolesť chrbta	Osteonekróza čeľuste ^{b,c}
Poruchy obličiek a močových ciest		Proteinúria ^{a,b}	
Poruchy reprodukčného systému a prsníka		Bolesť v panvovej oblasti	Zlyhanie ovárií ^{a,b}
Vrodené poruchy, ochorenia v rodinnej anamnéze a genetické poruchy			Abnormality plodu ^{d,e}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, Únava	Bolesť, Letargia, Zápal slizníc	

V tabuľke 2 sú uvedené frekvencie nežiaducich reakcií. Závažné reakcie sú definované ako nežiaduce príhody stupňa 3 – 5 podľa NCI-CTCAE s rozdielom aspoň 2 % v porovnaní s kontrolnou skupinou klinických štúdií. V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré vyhodnotil držiteľ rozhodnutia o registrácii ako klinicky významné alebo závažné. Tieto klinicky významné nežiaduce reakcie boli hlásené v klinických štúdiách, ale účinky stupňov 3 – 5 nespĺňajú hranicu rozdielu aspoň 2 % v porovnaní s kontrolnou skupinou. V tabuľke 2 sú uvedené klinicky významné nežiaduce reakcie pozorované iba po registrácii, preto ich frekvencia a stupeň NCI-CTCAE nie sú známe. Z tohto dôvodu boli uvedené klinicky významné reakcie uvedené v tabuľke 2 v stĺpci s názvom „Neznáma frekvencia“

^a Výrazy predstavujú skupinu udalostí, ktoré popisujú skôr medicínsky koncept ako jednotlivý stav alebo uprednostňovaný výraz podľa MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities – slovník medicínskej terminológie pre regulačné aktivity). Táto skupina medicínskych výrazov môže mať rovnaký patofyziologický základ (napr. arteriálne tromboembolické reakcie zahŕňajú cerebrálnu príhodu, 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 Rekto-vaginálne fistuly sú najbežnejšie fistuly v kategórii GI-vaginálnych fistúl

Popis vybraných závažných nežiaducich reakcií:

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

Liečba bevacizumabom bola spojená so závažnými prípadmi gastrointestinálnej perforácie.

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

Výskyt týchto príhod sa líšil 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 pacientov liečených bevacizumabom.

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

GI-vaginálne fistuly v štúdiu GOG-0240

V štúdiu u pacientov s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčku maternice bola incidencia GI-vaginálnych fistúl u pacientov liečených bevacizumabom 8,3 % a 0,9 % u pacientov v kontrolnej skupine, každý z nich mal v anamnéze predchádzajúce ožarovanie panvovej oblasti. Frekvencia GI-vaginálnych fistúl v skupine liečenej bevacizumabom + chemoterapiou bola vyššia u pacientov s rekurenciou v miestach, kde boli predtým ožarovaní (16,7 %), v porovnaní s pacientmi bez predchádzajúceho ožarovania a/alebo bez rekurencie v mieste, kde boli predtým ožarovaní (3,6 %). V kontrolnej skupine, ktorá bola liečená iba chemoterapiou, bol výskyt v mieste ožiarovania 1,1 % oproti 0,8 % v mieste, ktoré nebolo ožiarené. U pacientov, u ktorých sa vyvinula GI-vaginálna fistula, mohlo tiež prísť k obštrukcii čriev a stav si vyžadoval chirurgický zákrok ako aj vytvorenie stómie.

Iné ako gastrointestinálne fistuly (pozri časť 4.4)

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

Z klinickej štúdie u pacientov s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčku maternice (GOG- 0240) hlásilo 1,8 % pacientov liečených bevacizumabom a 1,4 % pacientov z kontrolnej skupiny 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 jeden rok od začiatku liečby bevacizumabom; 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 do 28 dní po rozsiahlej operácii boli vylúčení z účasti v klinických skúšaníach fázy III.

V klinických skúšaníach metastatického karcinómu 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 skúšaniach lokálne recidivujúceho a metastatického karcinómu prsníka sa komplikácie pri hojení rán stupňa 3 – 5 pozorovali až u 1,1 % pacientov, ktorí dostávali bevacizumab v porovnaní s až 0,9 % pacientov v kontrolných skupinách (NCI-CTCAE v.3).

V klinických skúšaniach s karcinómom vaječníkov sa pozorovali komplikácie hojenia rán 3. až 5. stupňa až u 1,8 % pacientov v skupine s bevacizumabom v porovnaní s 0,1 % v kontrolnej skupine (NCI-CTCAE v.3).

Hypertenzia (pozri časť 4.4)

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

V 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 % pacientov liečených bevacizumabom v kombinácii s erlotinibom, v porovnaní s 11,7 % pacientov liečených samotným erlotinibom. Hypertenzia 4. a 5. stupňa nebola zaznamenaná.

Hypertenzia bola zvyčajne dostatočne zvládnutá 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 spojenej s bevacizumabom nekorelovalo so základnými charakteristikami pacienta, so samotným ochorením alebo súčasne prebiehajúcou liečbou.

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

U pacientov, ktorí sú liečení bevacizumabom, sa zaznamenali zriedkavé prípady rozvinutia príznakov 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 diagnóza PRES si 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 skúšaniach sa zaznamenalo 8 prípadov PRES. Dva z ôsmich prípadov nemali rádiologické potvrdenie MRI vyšetrením.

Proteinúria (pozri časť 4.4)

V klinických skúšaniach bola hlásená proteinúria u pacientov, ktorí dostávali bevacizumab 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 bevacizumabom 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 spojených s krvácaním 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 kontrolnej skupine s chemoterapiou.

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

Krvácanie spojené s nádorovým ochorením (pozri časť 4.4)

Rozsiahle alebo masívne pľúcne krvácanie/hemoptýza sa pozorovalo predovšetkým v skúšaní u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC). Možné rizikové faktory zahŕňajú histologický nález skvamóznych buniek, liečbu antireumatikami/protizápalovými substanciami, liečbu antikoagulanciami, predchádzajúcu rádioterapiu, liečbu bevacizumabom, aterosklerózu v predchádzajúcej anamnéze, lokalizáciu nádoru v centrálnej časti a kavitáciu nádorov pred alebo počas liečby. Jediné premenné, u ktorých sa dokázala štatisticky významná korelácia s krvácaním, boli liečba bevacizumabom a histologický nález skvamóznych buniek. Pacienti s NSCLC so známym histologickým nálezom skvamóznych buniek alebo zmiešaného bunkového typu s histologickým nálezom prevažne skvamóznych 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 skvamóznych buniek, boli reakcie všetkých stupňov s frekvenciou až do 9,3 %, keď sú pacienti liečení bevacizumabom s chemoterapiou v porovnaní s až 5 % u pacientov liečených samotnou chemoterapiou. Reakcie stupňa 3 – 5 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 do centrálneho nervového systému (CNS) u pacientov s metastázami do CNS (pozri časť 4.4).

Výskyt krvácania do CNS u pacientov s neliečenými metastázami do CNS, ktorí dostávali bevacizumab, sa v randomizovaných klinických skúšaní prospektívne nehodnotil. V exploračnej retrospektívnej analýze údajov získaných z 13 ukončených randomizovaných skúšaní u pacientov s rôznymi typmi nádorov sa zistilo, že ku krvácaniu do 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) pripadajúcim na 96 pacientov (1 %), ktorí nedostávali bevacizumab. V dvoch ďalších klinických štúdiách u pacientov s liečenými metastázami do mozgu (ktoré zahŕňali okolo 800 pacientov), bol v čase priebežnej analýzy bezpečnosti hlásený jeden prípad krvácania do CNS 2. stupňa pripadajúci na 83 jedincov 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 liečebnom režime s bevacizumabom. Klinické údaje bezpečnosti ukazujú, že incidencia malých krvácaní zo slizníc (napr. epistaxa) môžu byť závislé od dávky.

Menej často sa vyskytovalo menšie mukokutánne krvácanie na iných miestach, napríklad krvácanie ďasien 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 tromboembolických reakcií v rozsahu do 3,8 % v skupinách s bevacizumabom v porovnaní s 2,1 % v kontrolných skupinách s chemoterapiou. Fatálny koniec bol hlásený u 0,8 % pacientov, ktorí dostávali 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-fluóruracilom/kyselinou folínovou, AVF2192g, boli zaradení pacienti s metastatickým kolorektálnym karcinómom, ktorí neboli kandidátmi pre liečbu irinotekanom. V tomto skúšaní sa arteriálne tromboembolické reakcie pozorovali u 11 % (11/100) pacientov v porovnaní s 5,8 % (6/104) v kontrolnej skupine 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 hĺbkovú žilovú 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 % pacientov liečených bevacizumabom v porovnaní s 3,2 % až 15,6 % pacientov v kontrolných skupinách.

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

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

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

Kongestívne zlyhávanie srdca (CHF)

V klinických skúšaníach s bevacizumabom sa kongestívne zlyhávanie srdca (CHF) pozorovalo pri všetkých doposiaľ skúmaných indikáciách týkajúcich sa karcinómov, ale vyskytovalo sa predovšetkým u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka. V štyroch klinických skúšaníach

III. fázy (AVF2119g, E2100, BO17708 a AVF3694g) CHF stupňa 3 (NCI-CTCAE v.3) alebo vyššieho. CHF bolo hlásené až do 3,5 % pacientov liečených bevacizumabom v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s kontrolnými ramenami, kde bol výskyt do 0,9 %. U pacientov v klinickom skúšaní AVF3694g, ktorí dostávali antracyklíny súbežne s bevacizumabom, incidencia CHF stupňa 3 alebo vyššieho pre príslušné rameno s bevacizumabom a pre kontrolné rameno 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 medzi ramenami antracyklín + bevacizumab (6,2 %) a antracyklín + placebo (6,0 %).

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

Z väčšiny klinických skúšaní s bevacizumabom 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/cyklofosamid/doxorubicín/vinkristín/prednizón (R-CHOP) plus bevacizumab s R-CHOP bez bevacizumabu. Kým výskyt CHF bol u oboch skupín vyšší ako výskyt pozorovaný predtým v súvislosti s liečbou doxorubicínom, miera bola vyššia v skupine s R-CHOP plus bevacizumab. Tieto výsledky naznačujú, že starostlivé klinické sledovanie s primeraným hodnotením srdcových funkcií sa má zväziť u pacientov vystavených kumulatívnym dávkam doxorubicínu vyšším ako 300 mg/m² v kombinácii s bevacizumabom.

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

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

Infekcie

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

Ovariálne zlyhanie/fertilita (pozri časti 4.4 a 4.6)

V NSABP C-08, v klinickom skúšaní fázy III s bevacizumabom v adjuvantnej liečbe u pacientov s kolorektálnym karcinómom, sa u 295 premenopauzálnych žien hodnotil výskyt nových prípadov ovariálneho zlyhanie, definovaného ako amenorea trvajúca 3 alebo viac mesiacov, FSH hladina \geq 30 mIU/ml a negatívny tehotenský test sérového β -HCG. Nové prípady ovariálneho zlyhanie sa zaznamenali u 2,6 % pacientov v skupine s mFOLFOX-6 v porovnaní s 39 % v skupine mFOLFOX-6 + bevacizumab. Po ukončení liečby bevacizumabom sa funkcia ovárií obnovila u 86,2 % týchto hodnotených žien. Dlhodobé účinky liečby bevacizumabom na fertilitu nie sú známe.

Laboratórne odchýlky

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

Vo všetkých klinických skúšaní sa nasledovné laboratórne odchýlky 3. a 4. stupňa (NCI-CTCAE v.3) vyskytli u pacientov liečených bevacizumabom s aspoň 2 % rozdielom v porovnaní so zodpovedajúcimi kontrolnými skupinami: 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 1,5-1,9 násobku oproti východiskovým hodnotám) s proteinúriou aj bez proteinúrie, je spojené s používaním bevacizumabu. Pozorované zvýšenie sérového kreatinínu nebolo spojené s vyššou incidenciou klinických prejavov poruchy funkcie obličiek u pacientov liečených bevacizumabom.

Ďalšie osobitné skupiny populácie

Starší

V randomizovaných klinických skúšaní bol vek nad 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 trombocytopénia; 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 pacientov 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 CT+BV u pacientov vo veku ≥ 65 rokov liečených bevacizumabom v porovnaní s pacientmi vo veku ≤ 65 rokov liečených bevacizumabom.

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

Pediatrická populácia

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

V štúdiu BO25041, v ktorej bol bevacizumab pridaný k pooperačnej rádioterapii (RT) so súbežne a adjuvantne podávaným temozolomídom u pediatrických pacientov s novodiagnostikovaným supratentoriálnym, infratentoriálnym, cerebelárnym alebo pedunkulárnym gliómom vysokého stupňa malignity (high-grade glióm), 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 liečbou v liečbe metastatického rhabdomyosarkómu a sarkómu mäkkého tkaniva okrem rhabdomyosarkómu, bol bezpečnostný profil u detí liečených bevacizumabom porovnateľný s profilom u dospelých liečených bevacizumabom.

Bevacizumab 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.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené z obdobia po registrácii lieku

MeDRA trieda orgánových systémov (TOS)	Reakcie (frekvencia*)
Infekcie a nákazy	Nekrotizujúca fasciitída, zvyčajne sekundárna pri komplikáciách hojenia rán, pri gastrointestinálnej perforácii alebo pri vytvorení fistuly (zriedkavo) (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 na hrudníku, stuhnutosť a nauzea/vracanie (pozri tiež časť 4.4 <i>Reakcie z precitlivenosti/reakcie na infúziu</i>)
Poruchy nervového systému	Hypertenzná encefalopatia (veľmi zriedkavé) (pozri tiež časť 4.4 a <i>Hypertenzia</i> v časti 4.8) Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES) (zriedkavé) (pozri tiež časť 4.4)
Poruchy ciev	Renálna trombotická mikroangiopatia, ktorá sa môže klinicky prejavovať ako proteinúria (nie je známa) a alebo bez súbežného použitia sunitinibu. Ďalšie informácie o proteinúrii pozri v časti 4.4 a <i>Proteinúria</i> v časti 4.8.
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Perforácia nosového septa (nie je známa) Pľúcna hypertenzia (nie je známa) Dysfónia (časté)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Gastrointestinálny vred (nie je známa)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Perforácia žlčníka (nie je známa)
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 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. <i>Pediatrická populácia</i>).
Vrodené poruchy, ochorenia v rodinnej anamnéze a genetické poruchy	Prípady abnormálít plodu u žien liečených bevacizumabom samotným alebo v kombinácii so známymi embryotoxickými chemoterapeutikami (pozri časť 4.6.)

* ak je uvedená, frekvencia pochádza z údajov klinickej štúdie

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 bw, intravenózne každé 2 týždne) bola u niekoľkých pacientov spojená so silnou migrénou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanizmus účinku

Bevacizumab sa viaže na vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF), čo je 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 rodičovskej myšej protilátky xenotransplantátovým modelom na štúdium rakoviny u holých myši viedlo k rozsiahlej protinádorovej aktivite v prípade rakoviny u ľudí, vrátane karcinómu hrubého čreva, prsníka, pankreasu a prostaty. Progresia metastatickej choroby bola inhibovaná a mikrovaskulárna permeabilita sa znížila.

Klinická účinnosť

Metastatický karcinóm hrubého čreva alebo konečníka (mCRC)

Bezpečnosť a účinnosť odporúčanej dávky (5 mg/kg bw, každé dva týždne) v prípade metastatického karcinómu hrubého čreva alebo konečníka sa skúmali v troch randomizovaných, kontrolovaných klinických skúšaníach v kombinácii s chemoterapiou prvej línie na báze fluórpyrimidínu.

Bevacizumab sa kombinoval s dvomi režimami chemoterapie:

- AVF2107g: Týždenný rozvrh irinotekanu/bolus 5-fluóruracil/kyselina folinová (IFL) počas 4 týždňov 6-týždňového cyklu (Saltzov režim).
- AVF0780g: V kombinácii s bolusom 5-fluóruracil/kyselina folinová (5-FU/FA) počas 6 týždňov 8-týždňového cyklu (Roswell-Parkov režim).
- AVF2192g: V kombinácii s bolusom 5-FU/FA počas 6 týždňov 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 fluórpyrimidín/irinotekan a fluórpyrimidín/oxaliplatina:

- NO16966: Bevacizumab v dávke 7,5 mg/kg bw podávanej raz za 3 týždne v kombinácii s perorálnym kapecitabínom a intravenóznou oxaliplatinou (XELOX) alebo bevacizumab v dávke 5 mg/kg podávanej raz za 2 týždne v kombinácii s leukovorínom a bolusom 5-fluóruracilu a následnou infúziou 5-fluóruracilu a intravenóznou oxaliplatinou (FOLFOX-4).

- E3200: Bevacizumab v dávke 10 mg/kg bw podávanej raz za 2 týždne v kombinácii s leukovorínom a bolusom 5-fluóruracilu a následnou infúziou 5-fluóruracilu a intravenóznou oxaliplatinou (FOLFOX-4) u pacientov neliečených bevacizumabom.
- ML18147: Bevacizumab v dávke 5,0 mg/kg bw podávanej raz za 2 týždne alebo bevacizumab v dávke 7,5 mg/kg bw podávanej raz za 3 týždne v kombinácii s fluórpyrimidínom/irinotekanom alebo s fluórpyrimidínom/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 randomizovanej, dvojito zaslepeného, kontrolovaného klinického skúšania, pri 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 (skupina 1) alebo IFL + bevacizumab (5 mg/kg, každé 2 týždne, skupina 2). Tretia skupina so 110 pacientmi dostávala bolus 5-FU/FA + bevacizumab (skupina 3). Výber pacientov bol v skupine 3 ukončený, pretože ako bolo vopred špecifikované, bezpečnosť bevacizumabu s režimom IFL už bola stanovená a posúdená ako prijateľná. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia. Celkový priemerný vek bol 59,4 rokov; celkový stav pacienta hodnotený podľa škály ECOG bol u 56,6 % pacientov 0, u 43 % pacientov hodnota 1 a u 0,4 % pacientov hodnota 2. 15,5 % pacientov podstúpilo predtým rádioterapiu a 28,4 % pacientov podstúpilo chemoterapiu.

Premennou primárnej účinnosti v skúšaní bolo celkové prežívanie (Overall Survival, OS). Pridanie bevacizumabu k IFL viedlo k štatisticky významnému zvýšeniu OS, prežívania bez progresie (progression-free survival, PFS) a celkovej miery odpovede (overall response rate, ORR) (pozri tabuľku 4). Klinický prínos vzhľadom na OS sa pozoroval vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách pacientov vrátane pacientov, u ktorých bol definovaný vek, pohlavie, stav výkonnosti, miesto primárneho nádoru, počet postihnutých orgánov a dĺžka metastatického ochorenia.

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

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti skúšania AVF2107g

	AVF2107g	
	Skupina 1 IFL + placebo	Skupina 2 IFL + bevacizumab ^a
Počet pacientov	411	402
Celkové prežívanie		
Medián (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 (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 kontrolnú skupinu.

U 110 pacientov randomizovaných do 3. skupiny (5-FU/FA + bevacizumab) skôr, ako bola táto skupina zrušená, bola stredná hodnota OS 18,3 mesiacov a stredná hodnota PFS ochorenia bola 8,8 mesiacov.

AVF2192g

Toto bola II. fáza randomizovaného, dvojito zaslepeného, kontrolovaného klinického skúšania, pri 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. 105 pacientov bolo randomizovaných do skupiny 5-FU/FA + placebo a 104 pacientov do skupiny 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg, každé 2 týždne). Liečba pokračovala až do progresie ochorenia. Pridanie bevacizumabu 5 mg/kg každé dva týždne k 5-FU/FA viedlo k vyššej miere objektívnej odpovede, k významne dlhšiemu PFS ochorenia a trend dlhšieho prežitia sa porovnával s 5-FU/FA chemoterapiou samotnou.

AVF0780g

Toto bola II. fáza randomizovaného kontrolovaného otvoreného klinického skúšania, ktoré skúmalo bevacizumab v kombinácii s 5-FU/FA ako liečbu prvej línie metastatického kolorektálneho karcinómu. Priemerný vek bol 64 rokov. 19 % pacientov podstúpilo predtým chemoterapiu a 14 % pacientov podstúpilo rádioterapiu. 71 pacientov bolo randomizovaných na liečbu bolusom 5-FU/FA alebo 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg každé 2 týždne). Tretia skupina s 33 pacientmi dostávala bolus 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg každé 2 týždne). Pacienti boli liečení až do progresie ochorenia. Primárnym výsledkom skúšania bola miera objektívnej odpovede a PFS ochorenia. Pridanie bevacizumabu 5 mg/kg každé dva týždne k 5-FU/FA viedlo k vyššej miere objektívnej odpovede, k dlhšiemu PFS ochorenia a trend dlhšieho prežitia sa porovnával s 5-FU/FA chemoterapiou samotnou (pozri tabuľku 5). Tieto údaje o účinnosti sú zhodné s výsledkami skúšania AVF2107g.

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

Liek s ukončenou platnosťou v registrácii

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti skúšaní 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 prežívania					
Medián (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 (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 (percentá)	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 odpovede					
Medián (mesiace)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25 – 75 percent (mesiace)	5,5 – NR	6,1 – NR	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 kontrolnú skupinu

NR = Nedosiahlo sa.

NO16966

Toto skúšanie bolo randomizované, dvojito zaslepené (vzhľadom k bevacizumabu) klinické skúšanie III. fázy skúmajúce bevacizumab v dávke 7,5 mg/kg podávanej raz za 3 týždne v kombinácii s perorálnym kapecitabínom a intravenóznou oxaliplatinou (XELOX), alebo bevacizumab v dávke 5 mg/kg podávanej raz za 2 týždne v kombinácii s leukovorínom a bolusom 5-fluóruracilu a následnou infúziou 5-fluóruracilu a intravenóznou oxaliplatinou (FOLFOX-4). Skúšanie pozostávalo z dvoch častí: z úvodnej nezaslepenej časti s 2 skupinami (časť I), 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 skupinami (časť II), v ktorej boli pacienti náhodne zaradení do štyroch liečebných skupín (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). V časti II bola liečba pridelená dvojito zaslepeným spôsobom vzhľadom k bevacizumabu.

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

Tabuľka 6: Liečebné režimy v skúšaní NO16966 (mCRC)

	Liečba	Počiatočná dávka	Dávkovacia schéma
FOLFOX-4 alebo FOLFOX-4 + bevacizumab	oxaliplatina	85 mg/m ² intravenózne 2 h	oxaliplatina v 1. deň
	leukovorín	200 mg/m ² intravenózne. 2 h	leukovorín v 1. a 2. deň
	5-fluóruracil	400 mg/m ² intravenózne bolus, 600 mg/m ² intravenózne 22 h	5-fluóruracil intravenózne. bolus/ infúzia, vždy v 1. a 2. deň
	placebo alebo bevacizumab	5 mg/kg intravenózne 30 – 90 min.	1. deň, pred FOLFOX-4, raz za 2 týždne
XELOX alebo XELOX + bevacizumab	oxaliplatina	130 mg/m ² intravenózne 2 h	oxaliplatina v 1. deň
	kapecitabín	1000 mg/m ² perorálne dvakrát denne	kapecitabín perorálne dvakrát denne počas 2 týždňov (po ktorých nasleduje 1 týždeň bez liečby)
	placebo alebo bevacizumab	7,5 mg/kg intravenózne 30 – 90 min.	1. deň, pred XELOX, raz za 3 týždne
5-fluóruracil: intravenózne bolusová injekcia podaná ihneď po leukovoríne			

Primárnym ukazovateľom účinnosti v skúšaní bola dĺžka PFS ochorenia. V tomto skúšaní boli dva primárne ciele: preukázať, že liečba s XELOX nie je menej účinná ako liečba s FOLFOXOM-4 a preukázať, že liečba bevacizumabom v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou FOLFOX- 4 alebo XELOX je účinnejšia ako samotná chemoterapia. Oba primárne ciele boli splnené:

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

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

Tabuľka 7: Hlavné výsledky účinnosti z analýzy posudzujúcej vyššiu účinnosť liečby (ITT populácia, skúšanie NO16966)

Cieľový ukazovateľ (mesiace)	FOLFOX-4 alebo XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 alebo XELOX + bevacizumab (n = 699)	p-hodnota
Primárny cieľový ukazovateľ			
Medián PFS**	8,0	9,4	0,0023
Pomer rizika (97,5 % IS) ^a	0,83 (0,72 – 0,95)		
Sekundárne cieľové 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 OS v čase uzávierky klinických údajov k 31. januáru 2007

** Primárna analýza v čase uzávierky klinických údajov k 31. januáru 2006

^a Vzhľadom na kontrolnú skupinu

V podskupine pacientov liečenými s FOLFOX bol medián PFS 8,6 mesiacov u pacientov liečených placebom a 9,4 mesiacov u pacientov liečených bevacizumabom, HR = 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, HR = 0,77; 97,5 % IS = [0,63; 0,94]; p-hodnota = 0,0026.

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

ECOG E3200

Toto skúšanie bolo randomizované, aktívne kontrolované, otvorené skúšanie III. fázy skúmajúce bevacizumab v dávke 10 mg/kg podávanej raz za 2 týždne v kombinácii s leukovorínom a bolusom 5-fluóruracilu a následnou infúziou 5-fluóruracilu a intravenózne oxaliplatinou (FOLFOX-4) u pacientov s pokročilým kolorektálnym karcinómom po predchádzajúcej liečbe (druhá línia liečby). V skupinách, ktoré dostávali chemoterapiu, sa v režime FOLFOX-4 používali rovnaké dávky a dávkovacia schéma ako je uvedené v tabuľke 6 pre skúšanie NO16966.

Primárnym ukazovateľom účinnosti v skúšaní bolo OS, definované ako doba trvajúca od randomizácie do úmrtia z akejkoľvek príčiny. Randomizovaných bolo osemstodvadsaťdeväť pacientov (292 do skupiny s FOLFOX-4, 293 do skupiny s bevacizumabom + FOLFOX-4 a 244 do skupiny s bevacizumabom v monoterapii). Pridanie bevacizumabu k FOLFOX-4 viedlo k štatisticky významnému predĺženiu prežívania. Zistili sa aj štatisticky významné zlepšenia v PFS ochorenia a v objektívnej miere odpovede (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti 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 bw každé 2 týždne

^b Vzhľadom na kontrolnú skupinu

Nezistil sa žiadny významný rozdiel v dĺžke OS medzi pacientmi, ktorí dostávali bevacizumab v monoterapii a pacientmi liečenými s FOLFOX-4. PFS ochorenia a miera objektívnej odpovede boli horšie v skupine pacientov liečených bevacizumabom v monoterapii v porovnaní so skupinou pacientov liečených s FOLFOX-4.

ML18147

Toto skúšanie bolo randomizované, kontrolované, otvorené 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 obsahujúcou fluórpyrimidín oproti samotnej chemoterapii obsahujúcej fluórpyrimidín u pacientov s mCRC, ktorí progredovali po chemoterapii obsahujúcej bevacizumab v prvej línii.

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 zmenená v závislosti od chemoterapie prvej línie) s bevacizumabom alebo bez neho. Liečba sa podávala až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity. Primárnym meradlom výsledkov bolo OS definované ako doba trvajúca od randomizácie do úmrtia z akejkoľvek príčiny.

Randomizovaných bolo 820 pacientov. Pridanie bevacizumabu k chemoterapii obsahujúcej fluórpyrimidín viedlo k štatisticky významnému predĺženiu prežívania u pacientov s mCRC, ktorí progredovali po liečbe prvej línie obsahujúcej bevacizumab (ITT = 819) (pozri tabuľku 9).

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti zo skúšania ML18147 (ITT populácia)

	ML18147	
	chemoterapia obsahujúca fluórpyrimidín/irinotekan alebo fluórpyrimidín/oxaliplatinu	chemoterapia obsahujúca fluórpyrimidín/irinotekan alebo fluórpyrimidín/oxaliplatinu + bevacizumab ^a
Počet pacientov	410	409
<u>Celkové prežívanie</u>		
Medián (mesiace)	9,8	11,2
Pomer rizika (95 % interval spoľahlivosti)	0,81 (0,69; 0,94) (p-hodnota = 0,0062)	
<u>Prežívanie bez progresie ochorenia</u>		
Medián (mesiace)	4,1	5,7
Pomer rizika (95 % interval spoľahlivosti)	0,68 (0,59; 0,78) (p-hodnota < 0,0001)	
<u>Miera objektívnej odpovede (ORR)</u>		
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 PFS. Miera objektívnej odpovede bola nízka v oboch terapeutických skupinách 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 ML 18147 sa podávala dávka ekvivalentná týždennej dávke 2,5 mg/kg bevacizumabu u pacientov, ktorí boli preliečení bevacizumabom. Porovnanie údajov o účinnosti a bezpečnosti z týchto 2 štúdií je limitované rozdielmi v oboch štúdiách, hlavne v populáciách pacientov, predchádzajúcom podávaní bevacizumabu a režimoch chemoterapie. Dávka ekvivalentná týždennej dávke 5 mg/kg aj 2,5 mg/kg preukázala štatisticky významný prínos na OS (HR 0,751 v štúdií E3200, HR 0,81 v štúdií ML18147) a PFS (HR 0,518 v štúdií E3200; HR 0,68 v štúdií ML18147). Z hľadiska bezpečnosti bol vyšší celkový výskyt nežiaducich účinkov stupňa 3 – 5 v štúdií E3200 v porovnaní so štúdiou ML18147.

Metastatický karcinóm prsníka (mBC)

Na preskúmanie liečebného účinku bevacizumabu podľa merania primárneho „endpointu“ PFS v kombinácii s dvoma jednotlivými chemoterapeutikami boli dizajnované dve rozsiahle klinické skúšania III. fázy. Klinicky významné a štatisticky signifikantné zlepšenie PFS sa pozorovalo v oboch klinických skúšaníach.

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

- Štúdia E2100 (paklitaxel)
 - Predĺženie mediánu PFS o 5,6 mesiaca, HR 0,421 (p < 0,0001, 95 % IS 0,343; 0,516)
- Štúdia AVF3694g (kapecitabín)
 - Predĺženie mediánu PFS o 2,9 mesiaca, HR 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 otvorené, randomizované, aktívnou látkou kontrolované, multicentrické klinické skúšanie, ktoré hodnotilo bevacizumab v kombinácii s paklitaxelom, ako liečbu lokálne recidivujúceho alebo metastatického karcinómu prsníka u pacientov, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu pre lokálne recidivujúce alebo metastatické ochorenie. Pacienti boli randomizovaní buď na liečbu samotným paklitaxelom (90 mg/m² podávaných 1 hodinu formou i.v. infúzie 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 skončila najmenej 12 mesiacov pred zaradením do skúšania. Zo 722 pacientov v skúšaní mala väčšina pacientov HER2-negatívne ochorenie (90 %), pričom malý počet pacientov mal neznámy (8 %) alebo potvrdený HER2-pozitívny stav (2 %), a pacienti boli predtým liečení trastuzumabom, alebo sa u nich liečba trastuzumabom nepokladala za vhodnú. Okrem toho 65 % pacientov predtým dostávalo adjuvantnú chemoterapiu zahŕňajúcu u 19 % predošlú liečbu taxánmi a u 49 % predošlú liečbu antracyklínmi. Pacienti s metastázami v centrálnom nervovom systéme, vrátane predtým liečených alebo resekovaných lézií mozgu, boli vylúčení.

V skúšaní E2100 boli pacienti liečení až do progresie ochorenia. V situáciách, v ktorých bolo potrebné predčasné prerušenie chemoterapie, sa v liečbe bevacizumabom ako jediným liekom pokračovalo až do progresie ochorenia. Charakteristiky pacientov boli podobné vo všetkých skupinách v rámci štúdie. Primárnym „endpointom“ tohto skúšania bolo PFS ochorenia na základe vyhodnotenia progresie ochorenia skúšajúcim. Okrem toho bolo vykonané aj nezávislé hodnotenie primárneho „endpointu“. Výsledky skúšania sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10: Výsledky účinnosti zo skúšania E2100

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

* primárna analýza

Celkové prežívanie		
	Paklitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n = 368)
Medián OS (mesiace)	24,8	26,5
HR (95 % IS)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-hodnota	0,1374	

Klinická prospešnosť bevacizumabu meraná pomocou PFS sa pozorovala vo všetkých skúšaných vopred špecifikovaných podskupinách (zahŕňajúcich interval bez prejavov ochorenia, počet metastatických ložísk, predošlú adjuvantnú chemoterapiu a stav estrogénových receptorov(ER)).

AVF3694g

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

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

Do tohto klinického skúšania bola začlenená aj zaslepená liečebná fáza, voliteľná otvorená fáza po progresii ochorenia a fáza následného sledovania prežívania. Počas zaslepenej liečebnej fázy dostávali pacienti chemoterapiu a liek (bevacizumab alebo placebo) každé 3 týždne až do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo do úmrtia pacienta. Pri zdokumentovanej progresii ochorenia tí pacienti, ktorí prešli do voliteľnej otvorenej fázy, mohli dostávať v otvorenom podávaní bevacizumab spolu so širokým spektrom liekov druhej línie.

Štatistické analýzy boli vyhodnotené nezávisle 1) u pacientov, ktorí dostávali kapecitabín v kombinácii s bevacizumabom alebo placebom; 2) u pacientov, ktorí dostávali chemoterapiu na báze taxánov alebo antracyklínov, ktorí dostávali kapecitabín v kombinácii s bevacizumabom alebo placebom. Primárnym „endpointom“ klinického skúšania bolo PFS hodnotené skúšajúcim lekárom. Zároveň, primárny „endpoint“ bol hodnotený nezávislou revíznou komisiou (IRC).

Výsledky tejto štúdie z analýz stanovených záverečným protokolom z hľadiska PFS ochorenia a miery odpovede pre nezávislú skupinu kapecitabínu štúdie AVF3694g sú uvedené v tabuľke 11. Výsledky z exploračnej analýzy OS, do ktorých je zaradených aj ďalších 7 mesiacov predĺženého sledovania (približne 46 % pacientov zomrelo), sú tiež uvedené. Percento pacientov, ktorí dostávali bevacizumab v otvorenej fáze, bolo 62,1 % v skupine kapecitabín + placebo a 49,9 % v skupine kapecitabín + bevacizumab.

Tabuľka 11: Výsledky účinnosti skúšania AVF3694g: – kapecitabín^a a bevacizumab/placebo (kap + bevacizumab/pl)

Čas prežívania bez progresie ochorenia ^b				
	Hodnotenie skúšajúcim		Nezávislé hodnotenie	
	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 skupine s placebom (95 % IS)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-hodnota	0,0002		0,0011	
Miera odpovede (u pacientov s merateľným ochorením) ^b				
	kap + pl (n = 161)		kap + bevacizumab (n = 325)	
% pacientov s objektívnou odpoveďou	23,6		35,4	
p-hodnota	0,0097			
Celkové prežívanie ^b				
HR (95 % IS)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-hodnota (exploračná)	0,33			

^a1 000 g/m² perorálne dvakrát denne počas 14 dní podávané každé tri týždne

^b Stratifikovaná analýza, ktorá zahŕňala všetky prípady progresie ochorenia a úmrtia, okrem tých, pri ktorých sa liečba nešpecifikovaná v protokole (non-protocol therapy – NPT) začala pred zdokumentovaním progresie ochorenia – údaje o týchto pacientoch boli cenzurované pri poslednom hodnotení nádoru pred začiatkom NPT.

V nestratifikovanej analýze PFS (hodnotená skúšajúcim lekárom) neboli cenzurované údaje pre liečbu nešpecifikovanú v protokole začatú pred zdokumentovaním progresie 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 sledovala v skúšaní E4599 a BO17704. Prínos OS bol preukázaný v skúšaní E4599 s dávkou bevacizumabu 15 mg/kg telesnej hmotnosti raz za 3 týždne. Skúšanie BO17704 preukázalo, že obidve dávky bevacizumabu, 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti raz za 3 týždne a 15 mg/kg telesnej hmotnosti raz za 3 týždne, zvýšili PFS ochorenia a mieru celkovej odpovede.

E4599

Skúšanie E4599 bolo otvorené, randomizované, aktívnou látkou kontrolované, multicentrické klinické skúšanie, ktoré sledovalo 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 do skupiny, ktorá dostávala bevacizumab pridaný k chemoterapii na báze platiny (paklitaxel 200 mg/m² a karboplatinu AUC=6,0; oba intravenóznou infúziou) (PC) v deň 1 každého 3-týždňového cyklu až do 6 cyklov alebo PC v kombinácii s bevacizumabom v dávke 15

mg/kg telesnej hmotnosti, intravenóznou infúziou deň 1 každého 3-týždňového cyklu. Po ukončení šiestich cyklov chemoterapie karboplatinou-paklitaxelom alebo po predčasnom ukončení chemoterapie, pacienti liečení bevacizumabom +karboplatinou + paklitaxelom pokračovali v liečbe bevacizumabom v monoterapii každé 3 týždne až do progresie ochorenia. 878 pacientov bolo randomizovaných do dvoch ramien.

Z pacientov, ktorí dostávali liečbu počas skúšania, 32,2 % (136/422) pacientov dostalo 7 – 12 dávok bevacizumabu a 21,1 % (89/422) pacientov dostalo 13 alebo viac dávok bevacizumabu.

Primárny cieľ skúšania bola dĺžka prežívania. Výsledky sú v tabuľke 12.

Tabuľka 12: Výsledky účinnosti skúšania E4599

	Skupina 1 karboplatín/paklitaxel	Skupina 2 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 (< 0,0001) 95 % IS (0,56; 0,76)	
Celková miera odpovede		
Miera (percentá)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

V exploratívnej analýze bola miera prínosu bevacizumabu k OS menej výrazná v podskupine pacientov, ktorí nemali adenokarcinóm v histologickom náleze.

BO17704

Skúšanie BO17704 bolo randomizované, dvojito slepé skúšanie bevacizumabu III. fázy, kde bol bevacizumab pridaný k cisplatine a gemcitabínu versus placebo, cisplatina a gemcitabín u pacientov s lokálne pokročilým (štádiom IIIb s metastázami v supraklavikulárnych lymfatických uzlinách alebo s malígnym pleurálnym alebo perikardiálnym výpotkom), metastatickým alebo recidivujúcim neskvamóznym NSCLC, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo PFS ochorenia, sekundárnym cieľovým ukazovateľom v skúšaní bola dĺžka OS.

Pacienti boli randomizovaní do skupiny, ktorá dostávala chemoterapiu na báze platiny, cisplatinu 80 mg/m² intravenóznou infúziou v deň 1 a gemcitabín 1 250 mg/m² intravenóznou infúziou v deň 1 a 8 každého 3-týždňového cyklu až do 6 cyklov (CG) s placebom alebo CG s bevacizumabom v dávke 7,5 alebo 15 mg/kg telesnej hmotnosti intravenóznou infúziou v deň 1 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 ukázali, že 94 % (277/296) vhodných pacientov 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 OS.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti skúšania 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]
Najlepšia celková miera odpovede ^a	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)

^apacienti s merateľným ochorením na začiatku štúdie

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

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

Primárnym sledovaným parametrom bolo PFS, ktoré sa hodnotilo nezávislým posúdením. Medzi sekundárne sledované parametre boli zahrnuté OS, podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu, podiel pacientov, u ktorých neprišlo k progresii (miera kontroly ochorenia), trvanie odpovede na liečbu a bezpečnosť.

Hodnotenie stavu mutácie EGFR bolo stanovené u každého pacienta pred jeho skríningovým vyšetrením, 154 pacientov bolo randomizovaných do skupín, ktoré dostávali buď erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg perorálne denne + bevacizumab 15 mg/kg intravenózne 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 študijnej liečby v ramene s erlotinibom + bevacizumabom nevedlo k prerušeniu ďalšej zložky študijnej liečby, tak ako to bolo stanovené v protokole.

Výsledky účinnosti v štúdiu sú uvedené v tabuľke 14.

Tabuľka 14: Výsledky účinnosti skúšania JO25567

	Erlotinib N = 77[#]	erlotinib + bevacizumab N = 75[#]
PFS[^] (mesiace) Medián	9,7	16,0
HR (95 % IS) p-hodnota	0,54 (0,36; 0,79) 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
HR (95 % IS) p-hodnota	0,81 (0,53; 1,23) 0,3267	

[#] Celkovo bolo randomizovaných 154 pacientov (stav spôsobilosti 0 alebo 1 hodnotený podľa škály ECOG). Napriek tomu 2 z randomizovaných pacientov ukončili účasť v štúdiu pred užitím ktorejkoľvek študijnej liečby

[^] Zaslepené nezávislé hodnotenie (primárna analýza stanovená protokolom)

* Exploračná analýza: finálna analýza OS pri zbere údajov k 31. októbru 2017, približne 59 % pacientov zomrelo.

IS: interval spoľahlivosti; HR: Hazard ratio/pomer rizika z nestratifikovanej Cox analýzy regresie; NR: (not reached) = nedosiahnuté.

Pokročilý a/alebo metastatický karcinóm z obličkových buniek (mRCC)

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

Toto skúšanie 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 z nich bolo 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 obličky bola vykonaná nefrektómia. Bevacizumab 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 liečebné skupiny boli dobre vyvážené z hľadiska prognostických faktorov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo OS a sekundárne cieľové ukazovatele skúšania zahŕňali PFS 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 OS, ako primárneho cieľového ukazovateľa, o 2 mesiace však nebolo významné (HR = 0,91). Vysoký podiel pacientov (približne 63 % liečených IFN/placebom; 55 % liečených bevacizumabom/IFN) dostával po ukončení skúšania rôzne nešpecifikované protinádorové lieky, vrátane antineoplastických liekov, čo mohlo ovplyvniť analýzu OS.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 15.

Tabuľka 15: Výsledky účinnosti skúšania 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	0,63	
95 % IS	0,52; 0,75	
	(p-hodnota < 0,0001)	
Miera objektívnej odpovede (%) u pacientov s merateľným ochorením		
N	289	306
Miera odpovede	12,8 %	31,4 %
	(p-hodnota < 0,0001)	

^a interferón alfa-2a 9 MIU 3-krát týždenne

^b bevacizumab 10 mg/kg raz za 2 týždne

Celkové prežívanie		
Medián (mesiace)	21,3	23,3
Pomer rizika	0,91	
95 % IS	0,76; 1,10	
	(p-hodnota 0,3360)	

Exploračný multivariantný Coxov regresný model využívajúci spätnú selekciu premenných naznačil silnú súvislosť medzi nasledujúcimi východiskovými prognostickými faktormi a prežívaním, a to 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 hodnote hazard ratio 0,78 (95 % IS [0,63;0,96], p = 0,0219), ktorá svedčí o 22 % znížení rizika úmrtia u pacientov v skupine s bevacizumabom + IFN alfa-2a v porovnaní so skupinou s IFN alfa-2a.

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

ATF2938

Toto skúšanie bolo randomizované, dvojito zaslepené, klinické skúšanie II. fázy skúmajúce bevacizumab 10 mg/kg podávaný raz za 2 týždne a rovnakú dávku bevacizumabu v kombinácii s erlotinibom 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 10 mg/kg raz za 2 týždne plus placebo a 51 pacientov na liečbu bevacizumabom 10 mg/kg raz za 2 týždne plus erlotinibom 150 mg denne. Analýza primárneho cieľového ukazovateľa nepreukázala žiadny rozdiel medzi skupinou s bevacizumabom + placebo a skupinou s bevacizumabom + erlotinibom (medián PFS 8,5 oproti 9,9 mesiacom). Siedmi pacienti v každej skupine dosiahli objektívnu odpoveď. Pridanie erlotinibu k bevacizumabu nevedlo k zlepšeniu OS (HR = 1,764; p = 0,1789), dĺžky objektívnej odpovede (6,7 oproti 9,1 mesiaca) alebo času do progresie ochorenia príznakov (HR = 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 skupine s dávkou 10 mg/kg v porovnaní so skupinou s placebo došlo k významnému predĺženiu času do progresie ochorenia (pomer rizika, 2,55; $p < 0,001$). V skupine s dávkou 3 mg/kg bol oproti skupine s placebo malý rozdiel hraničnej významnosti v čase do progresie ochorenia (pomer rizika, 1,26; $p=0,053$). Štyria pacienti dosiahli objektívnu (čiastočnú) odpoveď, pričom všetci dostávali bevacizumab v dávke 10 mg/kg; celková miera odpovede (overall response rate, ORR) pre skupinu s dávkou 10 mg/kg bola 10 %.

Epiteliálny karcinóm vaječníkov, karcinóm fallopiovej trubice a primárny peritoneálny karcinóm

Prvá línia liečby karcinómu vaječníkov

Bezpečnosť a účinnosť bevacizumabu v liečbe prvej línie u pacientov s epiteliálnym karcinómom vaječníkov, karcinómom fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom sa skúmali v dvoch klinických 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 skupinami, ktorá posudzovala vplyv pridania bevacizumabu k schválenému chemoterapeutickému režimu (karboplatina a paklitaxel) u pacientov s pokročilým (štádiá IIIB, IIIC a IV podľa klasifikácie FIGO, verzia z roku 1988) epiteliálnym karcinómom vaječníkov (EOC), karcinómom Fallopiovej trubice (FTC) alebo primárnym peritoneálnym karcinómom (PPC).

Pacienti, ktorí dostávali predchádzajúcu liečbu bevacizumabom alebo predchádzajúcu systémovú protinádorovú liečbu na karcinóm vaječníkov (napr. chemoterapiu, liečbu monoklonálnymi protilátkami, liečbu inhibítormi tyrozínkinázy alebo hormonálnu liečbu) alebo predchádzajúcu rádioterapiu brucha alebo panvy, boli vylúčení zo štúdie.

Celkovo 1 873 pacientov bolo randomizovaných v rovnakom pomere do nasledujúcich troch skupín:

- Skupina CPP: Päť cyklov placebo (so začiatkom v druhom cykle) v kombinácii s karboplatinou (AUC 6) a paklitaxelom (175 mg/m²) počas 6 cyklov nasledovaných podávaním samotného placebo až do 15 mesiacov liečby
- Skupina CPB15: Päť cyklov bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týždne so začiatkom v druhom cykle) v kombinácii s karboplatinou (AUC 6) a paklitaxelom (175 mg/m²) počas 6 cyklov nasledovaných podávaním samotného placebo až do 15 mesiacov liečby
- Skupina CPB15+: Päť cyklov bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týždne so začiatkom v druhom 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 pacientov zaradených do štúdie boli belosi (87 % vo všetkých troch skupinách); medián veku bol 60 rokov v skupinách CPP a CPB15 a 59 rokov v skupine CPB15+; a 29 % pacientov v skupine CPP alebo CPB15 a 26 % v skupine CPB15+ bolo vo veku nad 65 rokov. Celkovo približne 50 % pacientov malo východiskové skóre GOG PS 0, 43 % malo GOG PS skóre 1 a 7 % malo GOG PS skóre 2. Väčšina pacientov mala EOC (82 % v CPP a CPB15, 85 % v CPB15+), po ktorom nasleduje PPC (16 % v CPP, 15 % v CPB15, 13 % v CPB15+) a FTC (1 % v CPP, 3 % v CPB15, 2 % v CPB15+). Väčšina pacientov mala histologicky seróznym adenokarcinóm (85 % v CPP a CPB15, 86 % v CPB15+). Celkovo približne 34 % pacientov bolo vo FIGO štádiu III s optimálne zmenšeným nádorom a s výrazným reziduálnym ochorením, 40 % vo FIGO štádiu III so suboptimálne zmenšeným nádorom a 26 % pacientov bolo v štádiu IV.

Primárny cieľový ukazovateľ bol PFS založený na hodnotení progresie ochorenia skúšajúcim na základe rádiologických snímok alebo hladín CA 125 alebo symptomatického ochorenia podľa protokolu. Okrem toho sa uskutočnila vopred špecifikovaná analýza údajov cenzurovaných pre udalosť CA-125 progresie, rovnako ako aj nezávislé posúdenie PFS stanoveného rádiologickými snímkami.

Klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ, ktorým bolo zlepšenie PFS. V porovnaní s pacientmi liečenými samotnou chemoterapiou (karboplatina a paklitaxel) ako liečbou prvej línie sa u pacientov, ktorí dostávali bevacizumab v dávke 15 mg/kg každé 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou a s následným pokračovaním v podávaní samotného bevacizumabu (CPB15+) zaznamenalo klinicky a štatisticky významné predĺženie PFS.

U pacientov, ktorí dostali len bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou a nepokračovali v podávaní samotného bevacizumabu (CPB15), sa nepozoroval žiadny klinicky významný prínos v PFS.

Výsledky tejto klinickej štúdie sú zhrnuté v tabuľke 16.

Tabuľka 16: Výsledky účinnosti zo skúšania GOG-0218

Prežívanie bez progresie ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medián PFS (mesiace)	10,6	11,6	14,7
Pomer rizika (95 % IS) ² (p-hodnota ^{3,4})		0,89 (0,78, 1,02) 0,0437	0,70 (0,61, 0,81) < 0,0001
Miera objektívnej odpovede ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% pacientov s objektívnou odpoveďou p-hodnota	63,4	66,2 0,2341	66,0 0,2041
Celkové prežívanie ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medián OS (mesiace)	40,6	38,8	43,8
Pomer rizika (95 % IS) ² p-hodnota ³		1,07 (0,91; 1,25) 0,2197	0,88 (0,75; 1,04) 0,0641

¹ Skúšajúci posúdil analýzu PFS špecifikovanú protokolom GOG (necenzurovaná pre CA-125 progresie ani pre NPT pred progresiou ochorenia) s dátumom ukončenia zhromažďovania údajov 25. február 2010.

² Vzhľadom na kontrolnú skupinu; stratifikovaný pomer rizika.

³ Jednostranná log-rank p-hodnota

⁴ Za podmienky hranice p-hodnoty 0,0116.

⁵ Pacienti s merateľným ochorením na začiatku.

⁶ Finálna analýza OS uskutočnená po úmrtí 46,9 % pacientov.

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

- Protokolom špecifikovaná analýza PFS hodnotená skúšajúcim (bez cenzurovania pre progresiu CA-125 alebo neprotokolovej liečby [NPT]) preukázala stratifikovaný pomer rizika 0,71 (95 % IS: 0,61 – 0,83, jednostranná log-rank p-hodnota < 0,0001), keď sa CPB15+ porovnáva s CPP, s mediánom PFS 10,4 mesiaca v CPP skupine a 14,1 mesiaca v CPB15+ skupine.

- Primárna analýza PFS hodnotená skúšajúcim (cenzurovaná pre progresiu CA-125 a NPT) preukázala stratifikovaný pomer rizika 0,62 (95 % IS: 0,52 – 0,75, jednostranná log-rank p-hodnota < 0,0001), keď sa CPB15+ porovnáva s CPP, s mediánom PFS 12 mesiacov v CPP skupine a 18,2 mesiaca v CPB15+ skupine.
- Analýza PFS stanovená nezávislou hodnotiacou komisiou (cenzurovaná pre NPT) preukázala stratifikovaný pomer rizika 0,62 (95 % IS: 0,50 – 0,77, jednostranná log-rank p-hodnota < 0,0001), keď sa CPB15+ porovnáva s CPP, s mediánom PFS 13,1 mesiaca v CPP skupine a 19,1 mesiaca v CPB15+ skupine.

Analýzy podskupín PFS podľa štádia ochorenia a stavu zmenšenia ochorenia 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

Randomizovaní pacienti s optimálne zmenšeným ochorením v štádiu III ^{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)
Randomizovaní pacienti so suboptimálne zmenšeným ochorením v štádiu III ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (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)
Randomizovaní pacienti v štádiu IV			
	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 Skúšajúci posúdil analýzu PFS špecifikovanú protokolom GOG (necenzurovaná pre CA-125 progresie ani pre NPT pred progresiou ochorenia) s dátumom ukončenia zhromažďovania údajov 25. februára 2010.

² S výrazným reziduálnym ochorením.

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

⁴ Vzhľadom na kontrolnú skupinu.

BO17707 (ICON7)

Štúdia BO17707 bola multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná, otvorená klinická štúdia fázy III s dvoma skupinami porovnávajúca vplyv pridania bevacizumabu ku karboplatine a paklitaxelu u pacientov s epitelálnym karcinómom vaječníkov, karcinómom Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom s FIGO štádiom I alebo IIA (len 3. stupeň alebo histologický nález svetlých buniek; n = 142) alebo s FIGO štádiom IIB – IV (všetky stupne a všetky histologické typy, n = 1 386) po chirurgickom zákroku (NCI-CTCAE v.3). V tejto štúdii bola použitá klasifikácia štádií FIGO, verzia z roku 1988.

Pacienti, ktorí dostávali predchádzajúcu liečbu bevacizumabom alebo predchádzajúcu systémovú protinádorovú liečbu na karcinóm vaječníkov (napr. chemoterapiu, liečbu monoklonálnymi protilátkami, liečbu inhibítormi tyrozínkinázy alebo hormonálnu liečbu) alebo predchádzajúcu rádioterapiu brucha alebo panvy, boli vylúčení zo štúdie.

Celkovo bolo 1 528 pacientov randomizovaných v rovnakom pomere do nasledujúcich dvoch skupín:

- Skupina CP: Karboplatina (AUC 6) a paklitaxel (175 mg/m²) počas 6 cyklov trvajúcich 3 týždne

- Skupina 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) po dobu 12 mesiacov (bevacizumab sa začal podávať v druhom cykle chemoterapie, ak liečba začala v priebehu 4 týždňov od chirurgického zákroku alebo v prvom cykle, ak liečba začala neskôr ako 4 týždne po chirurgickom zákroku).

Väčšina pacientov zaradených do štúdie boli belosi (96 %); medián veku bol 57 rokov v oboch liečených skupinách, 25 % pacientov v každej liečenej skupine bolo vo veku 65 rokov alebo viac a približne 50 % pacientov malo ECOG PS 1; 7 % pacientov v každej liečenej skupine malo ECOG PS 2. Väčšina pacientov mala EOC (87,7 %), po ktorom nasleduje PPC (6,9 %) a FTC (3,7 %) alebo zmes troch pôvodov (1,7 %). Väčšina pacientov mala FIGO štádium III (obidve skupiny 68 %), po ktorom nasledovalo FIGO štádium IV (13 % a 14 %), FIGO štádium II (10 % a 11 %) a FIGO štádium I (9 % a 7 %). Väčšina pacientov v každej liečenej skupine (74 % a 71 %) mala na začiatku klinickej štúdie slabšie diferencované (stupeň 3) (NIC-CTCAE v.3) primárne nádory. Incidencia každého histologického podtypu EOC bola podobná medzi liečenými skupinami; 69 % pacientov v každej liečenej skupine mala serózný adenokarcinóm histologického typu.

Primárny cieľový ukazovateľ bol PFS hodnotený skúšajúcim pomocou RECIST.

Klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ, ktorým bolo zlepšenie PFS. V porovnaní s pacientmi liečenými samotnou chemoterapiou (karboplatina a paklitaxel) ako liečbou prvej línie sa u pacientov, ktorí dostávali 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 klinickej štúdie sú zhrnuté v tabuľke 18.

Tabuľka 18: Výsledky účinnosti zo skúšania BO17707 (ICON7)

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

¹ U pacientov s ochorením merateľným na začiatku štúdie

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

³ Finálna analýza OS uskutočnená po úmrtí 46,7 % pacientov s dátumom ukončenia zhromažďovania údajov 31. marec 2013.

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

Analýzy podskupín PFS podľa štádia ochorenia a stavu zmenšenia ochorenia 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)

Randomizovaní pacienti s optimálne zmenšeným ochorením v štádiu III ^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Medián PFS (mesiace) Pomer rizika (95 % IS) ⁴	17,7	19,3 0,89 (0,74; 1,07)
Randomizovaní pacienti so suboptimálne zmenšeným ochorením v štádiu III ³		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Medián PFS (mesiace) Pomer rizika (95 % IS) ⁴	10,1	16,9 0,67 (0,52; 0,87)
Randomizovaní pacienti v štádiu IV		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Medián PFS (mesiace) Pomer rizika (95 % IS) ⁴	10,1	13,5 0,74 (0,55; 1,01)

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

² S výrazným reziduálnym ochorením alebo bez neho.

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

⁴ Vzhľadom na kontrolnú skupinu.

Karcinóm krčku maternice

GOG-0240

Účinnosť a bezpečnosť bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou (paklitaxel a cisplatina alebo paklitaxel a topotekan) v liečbe pacientov s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčku maternice sa hodnotila v randomizovanej, 4-ramennej, otvorenej, multicentrickej štúdií fázy III GOG-0240.

Celkovo bolo randomizovaných do skupín 452 pacientov, kde dostávali:

- Paklitaxel 135 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie počas 24 hodín v 1. deň a cisplatinu 50 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie v 2. deň, každé 3 týždne alebo Paklitaxel 175 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie počas 3 hodín v 1. deň a cisplatinu 50 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie v 2. deň (každé 3 týždne) alebo Paklitaxel 175 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie počas 3 hodín v 1. deň a cisplatinu 50 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie v 1. deň (každé 3 týždne)
- Paklitaxel 135 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie počas 24 hodín v 1. deň a cisplatinu 50 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie v 2. deň plus bevacizumab 15 mg/kg vo forme intravenózneho infúzie v 2. deň (každé 3 týždne), alebo
- Paklitaxel 175 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie počas 3 hodín v 1. deň a cisplatinu 50 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie v 2. deň plus bevacizumab 15 mg/kg vo forme intravenózneho infúzie v 2. deň (každé 3 týždne); alebo
- Paklitaxel 175 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie počas 3 hodín v 1. deň a cisplatinu 50 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie v 1. deň plus bevacizumab 15 mg/kg vo forme intravenózneho infúzie v 1. deň (každé 3 týždne)

- Paklitaxel 175 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie počas 3 hodín v 1. deň a topotekan 0,75 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút v 1. – 3. deň (každé 3 týždne)
- Paklitaxel 175 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie počas 3 hodín v 1. deň a topotekan 0,75 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút v 1. – 3. deň plus bevacizumab 15 mg/kg vo forme intravenózneho infúzie v 1. deň (každé 3 týždne)

Pacienti, ktorí spĺňali kritériá pre zaradenie mali pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický nádor dlaždicových buniek, adenoskvamózny karcinóm alebo adenokarcinóm krčku maternice a nemohli podstúpiť liečbu chirurgickým zákrokom a/alebo radiačnú terapiu a tiež nedostávali predchádzajúcu liečbu bevacizumabom alebo inými inhibítormi VEGF alebo látkami cielenými na receptory VEGF.

Priemerný vek v skupine užívajúcej samotnú chemoterapiu bol 46,0 rokov (rozpätie: 20 – 83), a 48,0 rokov (rozpätie: 22 – 85) v skupine užívajúcej chemoterapiu + bevacizumab; s 9,3 % pacientov v skupine užívajúcej samotnú chemoterapiu a 7,5 % pacientov v skupine užívajúcej chemoterapiu + bevacizumab, ktorí boli vo veku nad 65 rokov.

Z celkového počtu 452 pacientov randomizovaných na začiatku bola väčšina pacientov belochov (80,0 % v skupine užívajúcej samotnú chemoterapiu a 75,3 % v skupine chemoterapia + bevacizumab), mala nádor dlaždicových buniek (67,1 % v skupine samotnej chemoterapie a 69,6 % v skupine chemoterapia + bevacizumab), mala pretrvávajúce/rekurentné ochorenie (83,6 % v skupine samotnej chemoterapie a 82,8 % v skupine chemoterapia + bevacizumab), mala 1 – 2 metastatické ložiská (72 % v skupine samotnej chemoterapie a 76,2 % v skupine chemoterapia + bevacizumab), mala postihnuté lymfatické uzliny (50,2 % v skupine samotnej chemoterapie a 56,4 % v skupine chemoterapia + bevacizumab) a neužívali platínu v období 6 mesiacov (72,5 % v skupine samotnej chemoterapie a 64,4 % v skupine chemoterapia + bevacizumab).

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo OS. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali PFS ochorenia a mieru objektívnej odpovede. Výsledky primárnej a následnej analýzy liečby bevacizumabom a porovnanie druhov liečby v štúdií sú zobrazené v uvedenom poradí v tabuľke 20 a tabuľke 21.

Tabuľka 20: Výsledky účinnosti liečby bevacizumabom zo štúdie GOG-0240

	Chemoterapia (n = 225)	Chemoterapia + bevacizumab (n = 227)
Primárny cieľový ukazovateľ		
Celkové prežívanie – primárna analýza⁶		
Medián (mesiace) ¹	12,9	16,8
Pomer rizika [95 % IS]	0,74 [0,58; 0,94] (p-hodnota ⁵ = 0,0132)	
Celkové prežívanie – následná analýza⁷		
Medián (mesiace) ¹	13,3	16,8
Pomer rizika [95 % IS]	0,76 [0,62; 0,94] (p-hodnota ^{5,8} = 0,0126)	
Sekundárne cieľové ukazovatele		
Prežívanie bez progresie – primárna analýza⁶		
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 analýza⁶		
Pacienti (Miera odpovede ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95 % IS pre mieru odpovede ³	[27,6 %, 40,4 %]	[38,8 %, 52,1 %]
Rozdiel v miere odpovede	11,60 %	
95 % IS pre rozdiel v miere odpovede ⁴	[2,4 %, 20,8 %]	
p-hodnota (Chi-kvadrát test)	0,0117	

¹ Kaplan-Meierov odhad

² Pacienti a percento pacientov s celkovou najlepšou odpoveďou vo forme buď potvrdenej CR alebo PR; percento bolo vypočítané zo skupiny pacientov s merateľným ochorením pri vstupe do štúdie

³ 95 % IS pre jednovzorkový binomický test za použitia metódy Pearson-Clopper

⁴ Približne 95 % IS na určenie rozdielu dvoch hodnôt za použitia metódy Hauck-Anderson

⁵ log-rank test (stratifikovaný)

⁶ Primárna analýza sa uskutočnila s dátumom ukončenia zhromažďovania údajov 12. december 2012 a bola považovaná za konečnú

⁷ Následná analýza sa uskutočnila s dátumom ukončenia zhromažďovania údajov 7. marec 2014

⁸ Zobrazené p-hodnoty majú výlučne popisný charakter

Tabuľka 21: Výsledky celkového prežívania zo štúdie GOG-0240 podľa druhu liečby

Porovnanie liečby	Iný faktor	Celkové prežívanie – primárna analýza ¹ Pomer rizika (95 % IS)	Celkové prežívanie – následná analýza ² Pomer rizika (95 % IS)
Bevacizumab vs. bez bevacizumabu	Cisplatina + paklitaxel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 vs. 14,3 mesiaca; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 vs. 15,0 mesiacov; p = 0,0584)
	Topotekan + paklitaxel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 vs. 11,9 mesiaca; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 vs. 12,0 mesiacov; p = 0,1342)
Topotekan + paklitaxel vs. cisplatina + paklitaxel	Bevacizumab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 vs. 17,5 mesiaca; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 vs. 17,5 mesiaca; p = 0,3769)
	Bez bevacizumabu	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 vs. 14,3 mesiaca; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 vs. 15,0 mesiacov; p = 0,6267)

¹ Primárna analýza sa uskutočnila s dátumom ukončenia zhromažďovania údajov 12. december 2012 a bola považovaná za konečnú

² Následná analýza sa uskutočnila s dátumom ukončenia zhromažďovania údajov 7. marec 2014 a všetky zobrazené p-hodnoty majú výlučne popisný charakter

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim bevacizumabom 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, sarkómu zo svetlých buniek, mezoblastického nefrómu, karcinómu obličkovej drene a rabdoidného nádoru obličky), karcinómu vaječníkov (okrem rabdoidného tumoru a tumorov zárodočných buniek), karcinómu vajčíkovodov (okrem rabdomyosarkómu tumoru a tumorov zo zárodočných buniek), peritoneálneho karcinómu (okrem blastómov a sarkómov), karcinómu krčku maternice a tela maternice.

Glióm vysokého stupňa malignity (High-grade glióm)

Protinádorová aktivita sa nepozorovala v dvoch predchádzajúcich štúdiách u celkovo 30 detí vo veku starších ako 3 roky s relapsom alebo progresívnym gliómom vysokého stupňa malignity pri liečbe bevacizumabom a irinotekanom (CPT-11). Nie sú dostatočné informácie na stanovenie bezpečnosti a účinnosti bevacizumabu u detí s novodiagnostikovaným gliómom vysokého stupňa malignity.

- V štúdií s jednou skupinou (PBTC-022) bolo 18 detí s rekurentným alebo progresívnym nepontinným gliómom vysokého stupňa malignity (vrátane 8 s glioblastómom [WHO stupeň IV], 9 s anaplastickým astrocytómom [stupeň III] a 1 s anaplastickým oligodendrogliómom [stupeň III]) 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 skupine retrospektívnych jednorazových inštitúcií bolo postupne (2005 až 2008) 12 detí s relapsom alebo progresívnym gliómom vysokého stupňa malignity (3 s WHO stupňom IV, 9 so stupňom III) 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), do ktorej bolo zaradených celkovo 121 pacientov vo veku ≥ 3 roky do <18 rokov s novodiagnostikovaným supratentoriálnym alebo infratentoriálnym cerebelárnym alebo pedunkulárnym gliómom vysokého stupňa malignity (HGG), liečených pooperačne rádioterapiou (RT) a adjuvantne temozolomidom (T) s bevacizumabom alebo bez neho: 10 mg/kg každé 2 týždne intravenóznou infúziou.

Štúdia nedosiahla primárny cieľový ukazovateľ preukázať významné predĺženie EFS (prežívanie bez udalostí) (hodnotené komisiou Central Radiology Review Committee (CRRC)), keď bol bevacizumab v jednej skupine liečby pridaný k RT/T alebo so samostatným RT/T (HR 1,44; 95 % IS: 0,90; 2,30). Tieto výsledky sa zhodovali s výsledkami získanými z iných analýz citlivosti a klinicky relevantných podskupín. Výsledky pre všetky sekundárne cieľové ukazovatele (skúšajúcimi hodnotené EFS, ORR a OS) boli konzistentné v tom, že nepreukázali zlepšenie v súvislosti s pridaním bevacizumabu do skupiny RT/T v porovnaní so skupinou so samotným RT/T.

Pridanie bevacizumabu k RT/T nepreukázalo v štúdií BO25041 klinický prínos u 60 hodnotiteľných pacientov v detskom veku s novodiagnostikovaným supratentoriálnym alebo infratentoriálnym cerebelárnym alebo pedunkulárnym gliómom vysokého stupňa malignity (HGG). (Pre informácie o pediatrickom použití pozri časť 4.2).

Sarkóm mäkkého tkaniva

V randomizovanej štúdií II. fázy (BO20924) bolo celkovo 154 pacientov, vo veku viac ako 6 mesiacov a menej ako 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 cieľový ukazovateľ EFS (prežívanie bez udalostí), podľa nezávislého centrálného posúdenia, štatisticky významný rozdiel medzi dvoma ramenami liečby s HR (Hazard Ratio) 0,93 (95 % IS: 0,61; 1,41; p-hodnota 0,72). Podľa nezávislého centrálného posúdenia bol rozdiel v ORR (miera odpovede

cieľového ukazovateľa) 18 % (IS: 0,6 %; 35,3 %) medzi dvoma ramenami liečby v malom počte pacientov s hodnotiteľným tumorom na začiatku liečby, ktorí mali potvrdenú odpoveď na liečbu pred použitím akejkoľvek lokálnej liečby a to nasledovne: 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 bevacizumabom a 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 pacientov v detskom veku (vek od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov) s metastatickým rabdomyosarkómom a sarkómom mäkkého tkaniva okrem rabdomyosarkómu. (Informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2).

Výskyt nežiaducich udalostí, vrátane nežiaducich a závažných nežiaducich udalostí 3. stupňa, bol podobný v oboch ramenách liečby. V žiadnom ramene 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 pre bevacizumab sú dostupné z desiatich klinických skúšaní uskutočnených u pacientov so solídnymi nádormi. Vo všetkých klinických skúškach sa bevacizumab podával ako intravenózna infúzia. Rýchlosť infúzie bola založená na tolerovateľnosti s dĺžkou začiatkovej infúzie 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 intravenózne dávke ^{125}I -bevacizumabu naznačuje, že jeho metabolický profil je podobný profilu, ktorý sa očakáva u IgG molekuly, ktorá sa neviaže VEGF. Metabolizmus a eliminácia bevacizumabu sú podobné endogénnemu IgG, to je hlavne proteolytický telový katabolizmus, vrátane endotelálnych buniek a nie je závislý primárne na eliminácii 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 i 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 pacientov

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 7 mesiacov až 21 rokov, s hmotnosťou 5,9 kg až 125 kg) v 4 klinických štúdiách s použitím populačného farmakokinetického modelu. Farmakokinetické výsledky 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 sa pri farmakokinetike bevacizumabu nebral pri posudzovaní telesnej hmotnosti do úvahy.

Farmakokinetika bevacizumabu bola v štúdiu BO20924 dobre popísaná populačným PK modelom 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 štúdiu BO25041 (vo veku 1 až 17 rokov; s telesnou hmotnosťou 11,2 až 82,3 kg). V štúdiu BO20924 bola vo všeobecnosti expozícia bevacizumabu nižšia v porovnaní s typickými dospelými pacientmi pri rovnakej dávke. V štúdiu 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 opíc cynomolgus, ktoré trvali 26 týždňov, sa pozorovala dysplázia rastovej platničky u mladých zvierat 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.

Štúdie na vyhodnotenie mutagénneho a karcinogénneho potenciálu bevacizumabu neboli uskutočnené.

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie u zvierat na vyhodnotenie účinku na plodnosť. Avšak môže sa očakávať nežiaduci účinok na plodnosť zien, pretože štúdie toxicity opakovanej dávky u zvierat dokázali inhibíciu dozrievania ovariálnych folikulov a pokles/absenciu žltého telieska a s tým spojený 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 i plodu, zvýšený počet resorpcií plodu a zvýšený výskyt špecifických celkových a skeletálnych malformácií plodu. Nežiaduci vplyv na plod sa pozoroval pri všetkých testovaných dávkach, pričom najnižšia dávka viedla k priemerným sérovým koncentráciám približne 3-krát vyšším ako u ľudí, ktorí dostávali 5 mg/kg každé 2 týždne. Informácie o malformáciách plodu pozorované v post-registračných sledovaniach sú uvedené v časti 4.6. Fertilita, gravidita a laktácia a 4.8. Nežiaduce účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

fosforečnan sodný (E339)

α , α -dihydrát trehalózy
polysorbát 20 (E432)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

2 roky

Nariedený liek

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného lieku sa dokázala počas 48 hodín pri teplote od 2 °C do 30 °C v 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného. Z mikrobiologického hľadiska treba liek použiť ihneď. Ak sa liek nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania je zodpovedný užívateľ a za normálnych okolností by takéto uchovávanie nemalo prekročiť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

4 ml koncentrát v injekčnej liekovke (číre sklo typu I) s 20 mm chlórbutylovou zátkou obalenou FluroTecom s hliníkovým uzáverom a plastovým odsakovacím viečkom so 100 mg bevacizumabu. Injekčné liekovky sú balené v papierových škatuľkách obsahujúcich 1 alebo 5 injekčných liekoviek.

16 ml koncentrát v injekčnej liekovke (číre sklo typu I) s 20 mm chlórbutylovou zátkou obalenou FluroTecom s hliníkovým uzáverom a plastovým odsakovacím viečkom so 400 mg bevacizumabu. Injekčné liekovky sú balené v papierových škatuľkách obsahujúcich 1, 2 alebo 3 injekčné liekovky.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Lextemy má pripravovať zdravotník použitím aseptickkej techniky, aby sa zabezpečila sterilita pripravovaného roztoku. Na prípravu Lextemy 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 %) požadovaným na podanie. Koncentrácia výsledného roztoku bevacizumabu sa má pohybovať v rozmedzí 1,4 mg/ml až 16,5 mg/ml. Vo väčšine prípadov sa požadované množstvo Lextemy riedi s injekčným roztokom 0,9 % chloridu sodného na celkový objem 100 ml.

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

Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi Lextemy a polyvinylchloridovými alebo polyolefínovými vreckami alebo infúznymi súpravami.

Lextemy je iba 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 REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ 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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBAĽU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Lextemy 25 mg/ml infúzny koncentrát
bevacizumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Fosforečnan sodný (E339), α , α -dihydrát trehalózy, polysorbát 20 (E432), voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka s objemom 4 ml
5 injekčných liekoviek s objemom 4 ml

100 mg/4 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Intravenózne použitie po nariadení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1516/001 – 1 injekčná liekovka
EU/1/20/1516/002 – 5 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA 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 ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Lextemy 25 mg/ml sterilný koncentrát
bevacizumab
i.v. použitie po nariadení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

100 mg/4 ml

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Lextemy 25 mg/ml infúzny koncentrát
bevacizumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg bevacizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Fosforečnan sodný (E339), α , α -dihydrát trehalózy, polysorbát 20 (E432), voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka s objemom 16 ml
2 injekčné liekovky s objemom 16 ml
3 injekčné liekovky s objemom 16 ml

400 mg/16 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Intravenózne použitie po nariadení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.
Neuchovávajúte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1516/003 – 1 injekčná liekovka
EU/1/20/1516/004 – 2 injekčné liekovky
EU/1/20/1516/005 – 3 injekčné liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA ROUŽITIE****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 ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Lextemy 25 mg/ml sterilný koncentrát
bevacizumab
i.v. použitie po nariadení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

400 mg/16 ml

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa: informácie pre používateľa

Lextemy 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 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 Lextemy a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Lextemy
3. Ako vám podajú Lextemy
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lextemy
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lextemy a na čo sa používa

Lextemy 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 zablokovaním rastu krvných ciev, ktoré nádoru poskytujú živiny a kyslík.

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

Lextemy sa používa u dospelých pacientov aj na liečbu rakoviny prsníka s tvorbou metastáz (nových ložísk rakoviny). Keď sa používa u pacientov s rakovinou prsníka, podáva sa s chemoterapeutickými liekmi, ktoré sa nazývajú paklitaxel alebo kapecitabín.

Lextemy sa používa u dospelých pacientov aj na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu (rakoviny) pľúc. Lextemy sa bude podávať spolu s chemoterapiou s obsahom platiny.

Lextemy sa používa u dospelých pacientov aj na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc, keď majú rakovinové bunky špecifické mutácie proteínu zvaného receptor pre epidermálny rastový faktor (EGFR). Lextemy bude podávaný v kombinácii s erlotinibom.

Lextemy sa používa u dospelých pacientov aj na liečbu pokročilej rakoviny obličiek. Keď sa používa u pacientov s rakovinou obličiek, podáva sa spolu s iným druhom lieku, ktorý sa nazýva interferón.

Lextemy sa používa u dospelých pacientov tiež na liečbu pokročilého epiteliálneho karcinómu vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu. Pri použití u pacientov s epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom sa bude podávať v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom.

Lextemy sa tiež používa na liečbu dospelých pacientov s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčku maternice. Lextemy bude podávaný v kombinácii s paklitaxelom a cisplatinou alebo alternatívne s paklitaxelom a topotekanom u pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba platinou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Lextemy

Nepodajú vám Lextemy ak:

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

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Lextemy, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- Je možné, že Lextemy 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, prosím, o tom so svojim lekárom.
- Lextemy môže zvýšiť riziko vzniku nezvyčajného prepojenia alebo priechodu medzi dvoma orgánmi alebo cievami. Riziko vzniku prepojenia medzi vagínou a ktoroukoľvek časťou čreva môže byť zvýšené, ak máte pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický karcinóm krčku maternice.
- Tento liek môže zvýšiť riziko krvácania alebo môže zvýšiť riziko problémov pri hojení rán po operácii. Ak máte ísť na operáciu, ak ste za posledných 28 dní podstúpili rozsiahlu operáciu alebo ak máte nezahojenú ranu po operácii, tento liek nemáte používať.
- Lextemy môže zvýšiť riziko vývoja závažných infekcií kože alebo hlbších vrstiev pod kožou, najmä ak ste mali otvory v črevnej stene alebo problémy s hojením rán.
- Lextemy môže zvýšiť výskyt vysokého krvného tlaku. Ak máte vysoký krvný tlak, ktorý sa nedá dostatočne liečiť liekmi proti vysokému krvnému tlaku, poraďte sa so svojim lekárom, pretože je dôležité zabezpečiť, aby váš krvný tlak bol pod kontrolou pred začiatkom liečby Lextemy.
- Ak máte alebo ste mali aneuryzmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlinu v stene krvnej cievy.
- Tento liek zvyšuje riziko výskytu bielkovín 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 a 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.
- Lextemy 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 máte alebo niekto z vašej rodiny má sklon ku krvácaniu alebo ak užívate lieky na riedenie krvi z akéhokoľvek dôvodu.
- Je možné, že Lextemy môže spôsobiť krvácanie do mozgu alebo v okolí mozgu. Ak máte metastatické ochorenie postihujúce mozog, poraďte sa so svojim lekárom.
- Je možné, že Lextemy môže zvýšiť riziko krvácania do pľúc, vrátane vykašliavania alebo vypľúvania krvi. Ak sa u vás také niečo v minulosti vyskytlo, poraďte sa so svojim lekárom.
- Lextemy môže zvýšiť riziko rozvoja srdcovej slabosti. Je dôležité oznámiť lekárovi, ak ste niekedy užívali antracyklíny (napríklad doxorubicín, špecifický druh chemoterapie používanej

na liečbu niektorých druhov rakoviny) alebo ak ste podstúpili rádioterapiu hrudníka, alebo máte ochorenie srdca.

- Tento liek môže spôsobiť infekcie a znížený počet neutrofilov (druh bielych krviniek, ktoré sú dôležité na ochranu pred baktériami).
- Je možné, že Lextemy môže spôsobiť precitlivenosť a/alebo infúzne reakcie (reakcie súvisiace s injekciou lieku). Ak sa u vás v minulosti vyskytli problémy po podaní injekcií, ako je závrat/pocit mdloby, dýchavičnosť, opuch alebo kožná vyrážka, informujte o tom svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- S liečbou Lextemy súvisel zriedkavý neurologický (nervový) vedľajší účinok, ktorý sa nazýva posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES). Ak máte bolesť hlavy, poruchy videnia, ste zmätený alebo máte záchvaty s vysokým krvným tlakom alebo bez neho, informujte svojho lekára.

Aj keď sa ktorákoľvek z vyššie uvedených informácií vzťahovala na vás len v minulosti, informujte o tom svojho lekára.

Pred podaním Lextemy alebo počas liečby Lextemy:

- ak máte alebo ste mali bolesť v ústach, bolesť zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo vredy v ústach, necitlivosť alebo pocit trpnutia v čeľusti, alebo uvoľnenia zuba v jeho lôžku, okamžite informujte svojho lekára a zubára.
- ak potrebujete podstúpiť invazívne (prenikajúce do zubu, ďasna) zubné ošetrovanie alebo zubný chirurgický zákrok, oznámte svojmu zubárovi, že sa liečite Lextemy, zvlášť ak tiež dostávate alebo ste dostali injekciu bisfosfonátov do krvi.

Pred liečbou Lextemy vám možno odporučia, aby ste si dali urobiť zubnú prehliadku.

Deti a dospelí

Užívanie Lextemy sa neodporúča deťom a dospelým do veku 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť v tejto populácii pacientov neboli stanovené.

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

Iné lieky a Lextemy

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

Kombinácie Lextemy 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.

Informujte svojho lekára, ak užívate liečby obsahujúce platínu alebo taxán na rakovinu pľúc alebo metastatický karcinóm prsníka. Tieto liečby v kombinácii s Lextemy môžu zvýšiť riziko závažných vedľajších účinkov.

Informujte svojho lekára ak ste v poslednej dobe dostali alebo dostávate rádioterapiu.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná, nesmiete používať Lextemy. Lextemy môže poškodiť vaše nenarodené dieťa, pretože môže zastaviť tvorbu nových krvných ciev. Váš lekár vás bude informovať o používaní antikoncepcie počas liečby Lextemy a najmenej 6 mesiacov po poslednej dávke Lextemy.

Ak ste tehotná, ak počas liečby týmto liekom otehotniete alebo ak v blízkej budúcnosti plánujete otehotnieť, ihneď o tom informujte svojho lekára.

Počas liečby Lextemy a najmenej 6 mesiacov po poslednej dávke Lextemy nesmiete dojsť svoje dieťa, pretože tento liek môže narušiť rast a vývin vášho dieťaťa.

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

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nedokázalo sa, že Lextemy znižuje schopnosť viesť vozidlá alebo používať nástroje a obsluhovať stroje. Napriek tomu bola pri užívaní Lextemy hlásená ospalosť a mdloby. Ak sa u vás prejavia príznaky, ktoré ovplyvnia váš zrak alebo koncentráciu, alebo schopnosť reagovať, nevedte vozidlá a neobsluhujte stroje, kým príznaky neustúpia.

Lextemy obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 4,196 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 4 ml injekčnej liekovke. To sa rovná 0,21 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Tento liek obsahuje 16,784 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 16 ml injekčnej liekovke. To sa rovná 0,84 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať Lextemy

Dávkovanie a frekvencia podávania

Potrebná dávka Lextemy 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 Lextemy, ktorá je pre vás vhodná. Lextemy dostanete raz za dva alebo tri týždne. Počet infúzií, ktoré dostanete, bude závisieť od toho, ako budete reagovať na liečbu. Tento liek máte používať, až kým Lextemy neprestane brzdiť rast nádoru. Váš lekár vás o tom bude informovať.

Metóda a spôsob podávania

Lextemy je infúzny koncentrát. V závislosti od dávky, ktorá vám bola predpísaná, obsah niektorých alebo všetkých injekčných liekoviek Lextemy sa pred použitím riedi roztokom chloridu sodného. Lekár alebo zdravotná sestra vám podá tento nariadený roztok Lextemy v intravenózne (vnútrožilovej) infúzii (kvapkaním do žily). Prvá infúzia trvá 90 minút. Ak je dávka dobre tolerovaná (znášaná), druhá infúzia sa môže podávať počas 60 minút. Ďalšie infúzie sa môžu podávať počas 30 minút.

Podávanie Lextemy treba 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 Lextemy treba natrvalo ukončiť

- 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 vytvorí v črevnej stene otvor,
- ak sa vytvorí neobvyklé trubicové spojenie alebo prieduch 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 použijete viac Lextemy ako máte

- Môže sa u vás prejaviť silná migréna. Ak sa vám to prihodí, máte sa ihneď obrátiť na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

Ak zabudnete použiť Lextemy

- Váš lekár rozhodne, kedy máte dostať ďalšiu dávku Lextemy. Máte sa o tom porozprávať so svojim lekárom.

Ak prestanete používať Lextemy

Ukončenie liečby Lextemy môže zastaviť účinok na rast nádoru. Neprestaňte používať Lextemy, ak sa o tom neporozprávali so svojim lekárom.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

Vedľajšie účinky, uvedené ďalej, sa pozorovali, keď sa Lextemy podával spolu s chemoterapiou. To nevyhnutne neznamená, že tieto vedľajšie účinky sú spôsobené Lextemy.

Alergické reakcie

Ak budete mať alergickú reakciu, okamžite informuje svojho lekára alebo zdravotnícky personál. K príznakom môžu patriť: ťažkosti s dýchaním alebo bolesť hrudníka. Môžete tiež pozorovať návaly horúčavy, sčervenanie kože alebo vyrážku, zimnicu a tras, pocit nevoľnosti (nauzea), alebo nevoľnosť (vracanie).

Ak trpíte ktorýmkoľvek z nižšie uvedených vedľajších účinkov, ihneď vyhľadajte pomoc.

K závažným vedľajším účinkom, ktoré môžu byť **veľmi časté** (môžu postihovať viac než 1 z 10 ľudí), patrí:

- vysoký krvný tlak,
- pocit necitlivosti alebo mravčenia v rukách alebo nohách,
- znížený počet krviniek v krvi, vrátane bielych krviniek, ktoré pomáhajú bojovať voči 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 postihovať menej ako 1 z 10 ľudí), patrí:

- perforácia (prederavenie) čreva,
- krvácanie, vrátane krvácania v pľúcach u pacientov s nemalobunkovým nádorom pľúc,
- upchatie tepien krvnou zrazeninou,
- upchatie žíl krvnou zrazeninou,
- upchatie ciev v pľúcach krvnou zrazeninou,
- upchatie žíl v dolných končatinách krvnou zrazeninou,
- zlyhávanie srdca,

- problémy s hojením rán po operácii,
- citlivosť, bolesť, alebo tvorenie pľuzgierov na prstoch alebo chodidlách,
- znížený počet červených krviniek v krvi,
- nedostatok energie,
- poruchy 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 úst a čriev, pľúc a dýchacích ciest, pohlavných orgánov a močových ciest,
- zápal sliznice ústnej dutiny a pažeráka (trubice, ktorá vedie z úst do žalúdka), ktorá môže byť bodavá a spôsobovať problémy pri prehltnutí,
- bolesť, vrátane bolesti hlavy, bolesť chrbta a bolesť v oblasti panvy a konečníka,
- nahromadenie hnisu v určitom mieste,
- infekcia, zvlášť infekcia v krvi alebo v močovom mechúre,
- nedostatočné prekrvenie mozgu alebo mozgová príhoda,
- ospalosť,
- krvácanie z nosa,
- zrýchlený tep srdca (pulz),
- upchatie (nepriechodnosť) čriev,
- neobvyklé výsledky vyšetrenia moču (bielkovina v moči),
- dýchavičnosť alebo nízka hladina kyslíka v krvi,
- infekcie kože alebo hlbších vrstiev pod kožou,
- fistula: nezvyčajné trubicové spojenie medzi vnútornými orgánmi a kožou alebo inými tkanivami, ktoré zvyčajne nie sú spojené, vrátane spojenia medzi vagínou a črevom u pacientov s karcinómom krčku maternice.

Možné závažné nežiaduce účinky s **neznámou** frekvenciou (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov) sú:

- závažné infekcie kože alebo hlbších vrstiev pod kožou a to najmä, ak ste mali prederavenie črevnej steny alebo problémy s hojením rán,
- alergické reakcie (príznaky môžu zahŕňať ťažkosti s dýchaním, začervenanie tváre, vyrážku, nízky krvný tlak alebo vysoký krvný tlak, nízky objem kyslíka v krvi, bolesť na hrudi alebo nevoľnosť/vracanie),
- negatívny dopad u žien na schopnosť mať deti (ďalšie odporúčania pozri časť nižšie,
- porucha mozgu s príznakmi ako záchvat (kŕče), bolesť hlavy, zmätenosť a poruchy zraku (posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm alebo PRES),
- príznaky, ktoré poukazujú na zmeny v normálnej funkcii mozgu (bolesť hlavy, poruchy zraku, zmätenosť alebo záchvat) a vysoký krvný tlak,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- upchatie veľmi malých ciev v obličkách,
- nezvyčajne vysoký krvný tlak v krvných cievach pľúc, ktorý spôsobuje, že pravá strana srdca pracuje viac ako zvyčajne,
- prederavenie nosnej prepážky (chrupavky, ktorá rozdeľuje nosné dierky)
- prederavenie žalúdka alebo čriev,
- otvorená rana alebo prederavenie sliznice žalúdka alebo tenkého čreva (príznaky môžu zahŕňať bolesť brucha, pocit plnosti, čiernu dechtovitú stolicu alebo krv v stolici alebo v zvratkoch),
- krvácanie z dolnej časti hrubého čreva,
- lézie v d'asnách s odkrytou čeľustnou kosťou, ktoré sa nehoja a môžu byť spojené s bolesťou a zápalom okolitého tkaniva (ďalšie odporúčenie, pozri nižšie),
- prederavenie žlčníka (príznaky a prejavy môžu zahŕňať bolesť brucha, horúčku a nevoľnosť/vracanie).

Ak trpíte ktorýmkoľvek z nižšie uvedených vedľajších účinkov, máte čo najskôr vyhľadať pomoc.

K **veľmi častým** vedľajším účinkom (môžu postihovať viac než 1 z 10 ľudí), ktoré nie sú závažné, patrí:

- zápcha,
- strata chuti do jedla,
- horúčka,
- problémy s očami (vrátane zvýšenej tvorby slz),
- porucha reči,
- zmena vo vnímaní chute,
- nádcha,
- suchá koža, šupinatenie a zápal kože, zmena sfarbenia kože,
- strata telesnej hmotnosti,
- krvácanie z nosa.

K **častým** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí) vedľajším účinkom, ktoré nie sú závažné, patrí:

- zmeny hlasu, chrapľavosť.

U pacientov starších ako 65 rokov je zvýšené riziko výskytu nasledujúcich vedľajších účinkov:

- výskyt krvných zrazenín v cievach, ktoré môžu spôsobiť mozgovú mŕtvicu alebo srdcový infarkt,
- pokles počtu bielych krviniek a krvných doštičiek, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi,
- hnačka,
- nevoľnosť,
- bolesť hlavy,
- únava,
- vysoký krvný tlak.

Lextemy môže tiež spôsobiť zmeny v laboratórných testoch, ktoré lekár vykonáva. Tieto zahŕňajú: znížený počet bielych krviniek v krvi zvlášť neutrofilov (druh bielej krvinky, ktorá pomáha chrániť pred infekciami), prítomnosť bielkovín v moči, zníženú hladinu draslíka, sodíka alebo fosforu (minerál) v krvi, zvýšenú hladinu krvného cukru, zvýšenú hladinu krvnej alkalickej fosfatázy (enzým), zvýšenú hodnotu kreatinínu v sére (bielkovina, ktorá sa vyšetruje krvným testom, aby sa zistilo, či vaše obličky pracujú správne); zníženú hladinu hemoglobínu (nachádza sa v červených krvinkách, ktoré prenášajú kyslík), čo môže byť závažné.

Bolesť v ústach, bolesť zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo vredy v ústach, necitlivosť alebo pocit típnutia v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba v jeho lôžku. To môžu byť prejavy a príznaky poškodenia kosti v čeľusti (osteonekróza). Označte svojmu lekárovi alebo zubárovi, ak spozorujete niektoré z nich.

Premenopauzálne ženy (ženy, ktoré majú menštruačný cyklus) môžu spozorovať, že ich cyklus sa stáva nepravidelným alebo vynecháva a môže sa vyskytnúť porucha plodnosti. Ak zvažujete mať deti, pred začatím liečby sa o tom porozprávajte so svojím lekárom.

Lextemy je vyvinutý a vyrobený na liečbu rakoviny podaním injekcie do krvného riečiska. Nie je vyvinutý ani vyrobený na podanie injekcie do oka. Preto použitie týmto spôsobom nie je povolené. V prípade podania Lextemy priamo do oka (neschválené použitie), sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky:

- infekcia alebo zápal očnej gule,
- začervenanie oka, malé čiastočky v oku alebo škrvny v oku (plávajúce telieska), bolesť oka,
- videnie zábleskov svetla s plávajúcimi čiastočkami vedúce k strate zraku,
- zvýšený tlak v oku,
- krvácanie do oka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo 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 Lextemy

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávajte v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Infúzne roztoky sa majú použiť ihneď po nariadení. Lextemy nepoužívajte, ak pred podaním zistíte prítomnosť cudzorodých častíc 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 Lextemy obsahuje

- Liečivo je bevacizumab. Každý ml koncentrátu obsahuje 25 mg bevacizumabu, čo zodpovedá 1,4 mg/ml a 16,5 mg/ml po nariadení podľa odporúčania.
Každá 4 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu, čo zodpovedá 1,4 mg/ml po nariadení podľa odporúčania.
Každá 16 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mg bevacizumabu, čo zodpovedá 16,5 mg/ml po nariadení podľa odporúčania.
- K ďalším zložkám patrí fosforečnan sodný (E339), α , α -dihydrát trehalózy, polysorbát 20 (E432) a voda na injekcie. Pozri časť 2 „Lextemy obsahuje sodík“.

Ako vyzerá Lextemy a obsah balenia

Lextemy je infúzny koncentrát. Koncentrát je číry až slabo opaleskujúci bezfarebný až svetlohnedý roztok bez viditeľných častíc. Je v sklenenej injekčnej liekovke s gumovou zátkou. 4 ml injekčné liekovky sú dostupné v baleniach obsahujúcich 1 alebo 5 injekčných liekoviek. 16 ml injekčné liekovky sú dostupné v baleniach obsahujúcich 1, 2 alebo 3 injekčné liekovky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: + 45 28116932

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel.: +49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel.: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel.: +43 1 86390

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Tel.: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel.: +371 676 055 80

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel.: + 40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Fínsko

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

Sverige

Mylan AB
Tel.: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

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>