

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MVASI 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentrátu obsahuje 25 mg bevacizumabu*.

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu v 4 ml koncentráte.

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentráte.

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 4 ml injekčná liekovka obsahuje 5,4 mg sodíka.

Každá 16 ml injekčná liekovka obsahuje 21,7 mg sodíka.

Každá 4 ml injekčná liekovka obsahuje 1,6 mg polysorbátu 20.

Každá 16 ml injekčná liekovka obsahuje 6,4 mg polysorbátu 20.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číry slabo opaleskujúci bezfarebný až žltkastý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

MVASI v kombinácii s paklitaxelom je indikovaný ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s metastatickým karcinómom prsníka. Pre ďalšie informácie týkajúce sa statusu receptora 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (*human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), pozri časť 5.1.

MVASI 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 liekom MVASI v kombinácii s kapecitabínom. Ďalšie informácie o stave HER2 pozri v časti 5.1.

MVASI 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.

MVASI 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 (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) (pozri časť 5.1).

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

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

MVASI v kombinácii s karboplatinou a gemcitabínom, alebo v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom, je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s prvou recidívou epiteliálneho karcinómu vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu citlivého na platínu, ktorí nedostali predchádzajúcu liečbu bevacizumabom alebo inými inhibítormi vaskulárnych endoteliálnych rastových faktorov (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) alebo liekmi cielenými na VEGF receptor.

MVASI v kombinácii s paklitaxelom, topotekanom alebo pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s rekurentným epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu rezistentného na platínu, ktorí neboli liečení viac ako dvoma predchádzajúcimi chemoterapeutickými režimami a ktorí nedostali predchádzajúcu liečbu bevacizumabom alebo inými VEGF inhibítormi alebo liekmi cielenými na VEGF receptor (pozri časť 5.1).

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Metastatický karcinóm hrubého čreva alebo konečníka (metastatic carcinoma of the colon or rectum, mCRC)

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

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

Metastatický karcinóm prsníka (metastatic breast cancer, mBC)

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

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC)

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

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

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

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

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

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

Pred začatím kombinovanej liečby pomocou MVASI 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 lieku MVASI, ak sa pridáva k erlotinibu, je 15 mg/kg telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva raz za 3 týždne vo forme intravenózneho infúzie.

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

Pre dávkovanie a spôsob podávania erlotinibu, prosím, pozrite úplné informácie o lieku erlotinib.

Pokročilý a/alebo metastatický karcinóm obličiek (metastatic renal cell cancer, mRCC)

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

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

Epiteliálny karcinóm vaječníkov, Fallopiovej trubice a primárny peritoneálny karcinóm

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

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

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

Liečba rekurentného ochorenia rezistentného na platinu: MVASI sa podáva v kombinácii s jedným z nasledujúcich liečiv – paklitaxel, topotekan (podávaný raz týždenne) alebo pegylovaný lipozomálny doxorubicín. Odporúčaná dávka lieku MVASI je 10 mg/kg telesnej hmotnosti podaná raz za 2 týždne

vo forme intravenózneho infúzie. Keď sa MVASI podáva v kombinácii s topotekanom (podávaným v 1. – 5. deň každé 3 týždne), odporúčaná dávka lieku MVASI je 15 mg/kg telesnej hmotnosti podaná raz za 3 týždne vo forme intravenózneho infúzie. Odporúča sa, aby liečba pokračovala až do progresie ochorenia alebo do prejavov neakceptovateľnej toxicity (pozri časť 5.1, štúdia MO22224).

Karcinóm krčka maternice

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov 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 vo veku menej ako 18 rokov nebola doteraz stanovená. Údaje, ktoré sú v súčasnej dobe dostupné, sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, nie je však možné odporúčať žiadne dávkovanie.

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

Spôsob podávania

MVASI je na intravenózne použitie. Úvodná 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 s liekom alebo jeho podaním

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na 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 žľníka. 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 liekom MVASI 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-vaginálnymi fistulami 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 liekom MVASI. 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 liekom MVASI.

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 liekom MVASI 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 liekom MVASI. Nie sú žiadne informácie o účinku bevacizumabu na pacientov s neliečenou hypertenziou na začiatku liečby. Počas liečby sa odporúča sledovať krvný tlak.

Vo väčšine prípadov bola hypertenzia dostatočne zvládnutá pomocou štandardnej antihypertenznej liečby vhodnej pre individuálnu situáciu postihnutého pacienta. Použitie diuretík na zvládnutie hypertenzie sa neodporúča u pacientov, ktorí sú liečení liekom MVASI pridaným k chemoterapii na báze cisplatíny. MVASI 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 prejavíť 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 rozvíjajúcim sa PRES sa odporúča liečba špecifických symptómov, vrátane liečby hypertenzie súčasne s prerušením liečby liekom MVASI. 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]) 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 (*cerebrovascular accidents*, CVA), prechodných ischemických atakov (*transient ischaemic attacks*, TIA) a infarktu myokardu (MI) vyšší u pacientov, ktorí dostávali bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali len chemoterapiu.

U pacientov, ktorým bol podávaný bevacizumab 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 liekom MVASI, 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 krčka maternice bevacizumabom v kombinácii s paklitaxelom a cisplatinou môžu byť vystavení zvýšenému riziku tromboembolických príhod.

Podávanie lieku MVASI 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 liekom MVASI 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 centrálného nervového systému (CNS) boli z klinických skúšaní 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 skúškaniach prospektívne nehodnotilo (pozri časť 4.8). Pacientov treba sledovať kvôli príznakom a symptómom krvácania do CNS a v prípadoch intrakraniálneho krvácania sa má liečba liekom MVASI 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. U pacientov s venóznou trombózou sa však 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 pľúcnym krvácaním/hemoptýzou ($> 2,5$ ml červenej krvi) sa nemajú liečiť bevacizumabom.

Kongestívne zlyhávanie srdca (*congestive heart failure*, 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 NSCLC, mBC a v kombinácii s paklitaxelom a topotekanom pri pretrvávajúcom, rekurentnom alebo metastickom karcinóme krčka maternice.

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

U pacientov môže byť riziko vzniku reakcií na infúziu/reakcií z precitlivenosti (vrátane anafylaktického šoku). Odporúča sa pozorné sledovanie pacienta počas podania 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 (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ) (pozri časť 4.8)

Prípady ONJ 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 ONJ. 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 liekom MVASI 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.

Aneuryzmy a arteriálne disekcie (pozri časť 4.8)

Používanie inhibítorov dráhy VEGF u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby liekom MVASI je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

Intravitreálne použitie

MVASI 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.

Systémové účinky po intravitreálnom použití

Po intravitreálnej anti-VEGF liečbe sa preukázalo zníženie koncentrácie cirkulujúceho VEGF. Systémové 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.

Pomocné látky

Obsah sodíka

MVASI 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok (4 ml)

Tento liek obsahuje 5,4 mg sodíka na 4 ml injekčnú liekovku, čo zodpovedá 0,3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

MVASI 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok (16 ml)

Tento liek obsahuje 21,7 mg sodíka na 16 ml injekčnú liekovku, čo zodpovedá 1,1 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Polysorbát 20

Tento liek obsahuje 1,6 mg polysorbátu 20 v každej 100 mg/4 ml injekčnej liekovke a 6,4 mg v každej 400 mg/16 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,4 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok antineoplastických liekov na farmakokinetiku bevacizumabu

Na základe výsledkov populačných farmakokinetických analýz sa nezistila žiadna klinicky významná interakcia medzi súbežne podávanou chemoterapiou a farmakokinetikou bevacizumabu. Nezistili sa žiadne štatisticky významné, ani klinicky relevantné rozdiely v klírense bevacizumabu u pacientov, ktorým sa bevacizumab podával v monoterapii, v porovnaní s pacientmi, ktorým sa bevacizumab podával v kombinácii s interferónom alfa-2a, erlotinibom alebo 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, oxaliplatiny (stanovovanej meraním hladiny voľnej a celkovej platiny) a cisplatiny ako následok ich interakcie pri súčasne podanom bevacizumabe. Závěry o vplyve bevacizumabu na farmakokinetiku gemcitabínu nie je možné opísať.

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 (*microangiopathic haemolytic anaemia*, 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 so závažnou neutropéniou alebo bez nej (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 nebola stanovená.

EGFR monoklonálne protilátky v kombinácii s chemoterapeutickými režimami s bevacizumabom

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

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 angiogénzu v plode, čo môže spôsobiť závažné poruchy (defekty) pri pôrode, ak sa podáva počas gravidity. V postregistračných sledovaniach boli zaznamenané prípady abnormalít plodu u žien liečených bevacizumabom samotným alebo v kombinácii so známymi embryotoxickými chemoterapeutikami (pozri časť 4.8.). MVASI je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa bevacizumab vylučuje do ľudského mlieka. Keďže IgG z matky prechádza do materského mlieka a bevacizumab by mohol poškodiť rast a vývin dojčťa (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 pri zvieratách 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 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bevacizumab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu boli pri používaní 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).

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, pri 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.

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

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

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

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

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

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie podľa frekvencie výskytu

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáma frekvencia
Infekcie a nákazy		Sepsa, Absces ^{b,d} , Celulitída, Infekcia, Infekcia močových ciest		Nekrotizujúca fasciitída ^a		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia, Leukopénia, Neutropénia ^b , Trombocytopé- nia	Anémia, Lymfopénia				
Poruchy imunitného systému		Precitlivosť, Reakcie na infúziu ^{a,b,d}		Anafylaktický šok		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia, Hypomagnezémia, Hyponatriémia	Dehydratácia				
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia ^b , Dyzartria, Bolesť hlavy, Porucha vnímania chuti	Cievna mozgová príhoda, Synkopa, Somnolencia		Posteriórny reverzibilný encefalopatic- ký syndróm ^{a,b,d}	Hypertenzná encefalopatia ^a	
Poruchy oka	Poruchy oka, Zvýšená lakrimácia					
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Kongestívne zlyhanie srdca ^{b,d} , Supraventrikulárna tachykardia				
Poruchy ciev	Hypertenzia ^{b,d} , Tromboembolizmus (venózy) ^{b,d}	Arteriálny tromboembolizmus ^{b,d} , Krvácanie ^{b,d} , Hĺbková žilová trombóza				Renálna trombotická mikroangio- patia ^{a,b} , Aneurizmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dušnosť, Rinitída, Epistaxa, Kašeľ	Pľúcne krvácanie/ Hemoptýza ^{b,d} , Embólia pľúc, Hypoxia, Dysfónia ^a				Pľúcna hypertenzia ^a , Perforácia nosového septa ^a

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáma frekvencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Krvácanie z konečníka, Stomatitída, Zápcha, Hnačka, Nevolnosť, Vracanie, Bolesť brucha	Gastrointestinálna perforácia ^{b,d} , Intestinálna perforácia, Ileus, Obštrukcia čreva, Rektovaginálne fistuly ^{d,e} , Gastrointestinálne poruchy, Proktalgia				Gastrointestinálny vred ^a
Poruchy pečene a žlčových ciest						Perforácia žľazníka ^{a,b}
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Komplikácie hojenia rán ^{b,d} , Exfoliatívna dermatitída, Suchá koža, Zmena sfarbenia kože	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie				
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť kĺbov, Myalgia	Fistula ^{b,d} , Svalová slabosť, Bolesť chrbta				Osteonekróza čeľuste ^{a,b} , Osteonekróza iná než mandibulárna ^{a,f}
Poruchy obličiek a močových ciest	Proteinúria ^{b,d}					
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zlyhanie ovárií ^{b,c,d}	Bolesť v panvovej oblasti				
Vrodené, familiárne a genetické poruchy						Abnormality plodu ^{a,b}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, Únava, Horúčka, Bolesť, Zápal slizníc	Letargia				
Laboratórne a funkčné 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 opisujú 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 cerebrovaskulárnu 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 „Opis vybraných závažných nežiaducich reakcií“.

^e Rektovaginálne 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	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáma frekvencia
Infekcie a nákazy		Sepsa, Celulitída, Absces ^{a,b} , Infekcia, Infekcia močových ciest				Nekrotizujúca fasciitída ^c
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia, Leukopénia, Neutropénia ^a , Trombocytopéni a	Anémia, Lymfopénia				
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť, Reakcie na infúziu ^{a,b,c}		Anafylaktický šok		
Poruchy metabolizmu a výživy		Dehydratácia, Hyponatriémia				
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia ^a	Cievna mozgová príhoda, Synkopa, Ospalosť, Bolesť hlavy				Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm ^{a,b,c} , Hypertenzná encefalopatia ^c
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Kongestívne zlyhanie srdca ^{a,b} , Supraventrikulárna tachykardia				
Poruchy ciev	Hypertenzia ^{a,b}	Arteriálny tromboembolizmus ^{a,b} , , Krvácanie ^{a,b} , Venózne tromboembolizmus ^{a,b} , , Hĺbková žilová trombóza				Renálna trombotická mikroangiopatia ^b , , ^c , Aneurizmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Plúcne krvácanie/ Hemoptýza ^{a,b} , Plúcna embólia, Epistaxa, Dyspnoe, Hypoxia				Plúcna hypertenzia ^c , Perforácia nosového septa ^c
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, Nauzea, Vracanie, Bolesť brucha	Intestinálna perforácia, Ileus, Obštrukcia čreva, Rektovaginálne fistuly ^{c,d} , Porucha gastrointestinálneho traktu, Stomatitída Proktalgia				Gastrointestinálna a 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	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáma frekvencia
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 prsníkov		Bolesť v panvovej oblasti				Zlyhanie ovárií ^{a,b}
Vrodené, familiárne a genetické poruchy						Abnormality plodu ^{a,c}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, Únava	Bolesť, Letargia, Zápál slizníc				

V tabuľke 2 sú uvedené frekvencie závažných nežiaducich reakcií. Závažné reakcie sú definované ako nežiaduce reakcie stupňa 3 – 5 podľa NCI-CTCAE s rozdielom aspoň 2 % v porovnaní s kontrolnou skupinou klinických skúšaní. 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 stupňa 3 – 5 nespĺňajú hranicu rozdielu aspoň 2 % v porovnaní s kontrolnou skupinou. Do tabuľky 2 sú zahrnuté klinicky významné nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali len v období po registrácii lieku, a preto frekvencia ani stupeň NCI-CTCAE nie sú známe. Tieto klinicky významné nežiaduce reakcie sú preto uvedené v tabuľke 2 v stĺpci označenom „Neznáma frekvencia“.

^a Výrazy predstavujú skupinu udalostí, ktoré opisujú 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 cerebrovaskulárnu príhodu, infarkt myokardu, prechodný ischemický atak a ďalšie arteriálne tromboembolické reakcie).

^b Ďalšie informácie si prečítajte nižšie v odseku „Opis vybraných závažných nežiaducich reakcií“.

^c Ďalšie informácie si prečítajte v tabuľke 3 „Nežiaduce reakcie hlásené z obdobia po registrácii lieku“.

^d Rektovaginálne fistuly sú najbežnejšie fistuly v kategórii GI-vaginálnych fistúl.

Opis 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 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 a s výskytom do 2,7 % (vrátane gastrointestinálnej fistuly a abscesu) u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom. Z klinickej štúdie (štúdia GOG-0240) bolo u pacientov s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka 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 štúdii GOG-0240

V štúdii u pacientov s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka 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 GI 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 krčka 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 aj z postmarketingových 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 skúšaníach lokálne recidivujúceho a metastatického karcinómu prsníka sa komplikácie pri hojení rán 3. – 5. stupňa 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 skúšaníach 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 skúšaní sa, s výnimkou štúdie JO25567, pozoroval celkový výskyt hypertenzie (všetky stupne) až v 42,1 % v skupinách s bevacizumabom, v porovnaní s výskytom až v 14 % v kontrolných skupinách. 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 1,0 % pacientov liečených bevacizumabom a chemoterapiou v porovnaní až s 0,2 % pacientov liečených samotnou rovnakou chemoterapiou.

V štúdiu JO25567 boli všetky stupne hypertenzie pozorované u 77,3 % pacientov, ktorí dostávali bevacizumab v kombinácii s erlotinibom ako prvolíniovú liečbu neskvamózneho NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR, v porovnaní so 14,3 % pacientov, ktorí boli liečení samotným erlotinibom. Hypertenzia 3. stupňa sa vyskytla u 60,0 % pacientov liečených bevacizumabom v kombinácii s erlotinibom, v porovnaní s 11,7 % pacientov liečených samotným erlotinibom. Hypertenzia 4. 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 spojené 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 prejavov a príznakov, ktoré sú konzistentné s PRES, zriedkavou neurologickou poruchou. Môže sa prejavovať 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 rozvíjajúcim sa PRES sa odporúča včasné rozpoznanie symptómov s promptnou liečbou špecifických symptómov, vrátane kontroly hypertenzie (ak súvisí so závažnou nekontrolovanou hypertenziou) súčasne s prerušením liečby bevacizumabom. Symptómy zvyčajne ustúpia alebo sa zlepšia v priebehu niekoľkých dní po vysadení liečby, hoci u niektorých pacientov sa vyskytovali niektoré neurologické následky. Bezpečnosť opakovanej liečby bevacizumabom u pacientov, ktorí mali v minulosti PRES, nie je známa.

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

Proteinúria (pozri časť 4.4)

V klinických skúšaní bola 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 liekom MVASI sa odporúča vyšetrenie pacientov na proteinúriu. Vo väčšine klinických skúšaní viedli hodnoty proteínov v moči ≥ 2 g/24 hod k ukončeniu 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 až s 4,5 % pacientov v kontrolnej skupine s chemoterapiou.

Z klinického skúšania (GOG-0240) u pacientov s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka 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 liečbou 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 so zmiešaným bunkovým typom 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 3. – 5. stupňa sa pozorovali až u 2,3 % pacientov liečených bevacizumabom s chemoterapiou v porovnaní s < 1 % pacientov liečených samotnou chemoterapiou (NCI-CTCAE v.3). Väčšie alebo masívne pľúcne krvácanie/hemoptýza sa môže objaviť náhle a až dve tretiny závažných pľúcnych krvácaní mali smrteľné následky.

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

Krvácanie spojené s nádorovým ochorením sa tiež vyskytlo v zriedkavých prípadoch pri iných typoch a miestach 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 d'asien alebo vaginálne krvácanie.

Tromboembolizmus (pozri časť 4.4)

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

V klinických štúdiách bol celkový výskyt 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 na 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 skúšaniach 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 skúšaniach 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 krčka maternice).

Z klinického skúšania (štúdia GOG-0240) u pacientov s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka 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 (congestive heart failure, CHF)

V klinických skúšaniach 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 skúšaniach III. fázy (AVF2119g, E2100, BO17708 a AVF3694g) u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka s 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 skupinami, 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 príslušnú skupinu s bevacizumabom a pre kontrolnú skupinu bola podobná incidencii v iných klinických skúšaníach s metastatickým karcinómom prsníka: 2,9 % v skupine s antracyklínom + bevacizumab a 0 % v skupine s antracyklínom + placebo. Okrem toho v klinickom skúšaní AVF3694g incidencia CHF akéhokoľvek stupňa bola podobná medzi skupinami dostávajúcimi 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 stupňa 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 precitlivenosti (vrátane anafylaktického šoku)/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 bol s bevacizumabom výskyt týchto reakcií častý (až 5 % pacientov liečených bevacizumabom).

Infekcie

Z klinického skúšania (štúdia GOG-0240) u pacientov s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice boli hlásené infekcie 3.-5. stupňa závažnosti až u 24 % pacientov liečených bevacizumabom v kombinácii s paklitaxelom a topotekanom v porovnaní s až 13 % 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 zlyhania, definovaného ako amenorea trvajúca 3 alebo viac mesiacov, FSH hladina ≥ 30 mIU/ml a negatívny tehotenský test sérového β -HCG. Nové prípady ovariálneho zlyhania 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 liekom MVASI 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 aspoň s 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- až 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 pacienti

V randomizovaných klinických skúšaní bol vek > 65 rokov spojený so zvýšeným rizikom výskytu arteriálnych tromboembolických reakcií vrátane cerebrovaskulárnych príhod (CVA), prechodných ischemických atakov (TIA) a infarktu myokardu (MI). Ďalšie reakcie, ktoré sa pozorovali s vyššou frekvenciou u pacientov nad 65 rokov, boli leukopénia a 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 skupine 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) liečených bevacizumabom sa nepozorovalo zvýšenie výskytu iných reakcií vrátane gastrointestinálnej perforácie, komplikácií pri hojení rán, kongestívneho zlyhávania srdca a krvácania v porovnaní s pacientmi vo veku ≤ 65 rokov, liečenými bevacizumabom.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť bevacizumabu nebola u detí mladších ako 18 rokov stanovená.

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

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

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie hlásené z obdobia po registrácii lieku

Trieda orgánových systémov	Reakcie (frekvencia*)
Infekcie a nákazy	Nekrotizujúca fasciitída, zvyčajne sekundárna pri komplikáciách hojenia rán, pri gastrointestinálnej perforácii alebo pri vytvorení fistuly (zriedkavo) (pozri časť 4.4)
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti a reakcie na infúziu (časté); 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 vyššie časť 4.4 <i>Reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaktického šoku)/reakcie na infúziu</i>). Anafylaktický šok (zriedkavé) (pozri tiež časť 4.4).
Poruchy nervového systému	Hypertenzná encefalopatia (veľmi zriedkavé) (pozri časť 4.4 a <i>Hypertenzia</i> v časti 4.8) Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES) (zriedkavé) (pozri časť 4.4)
Poruchy ciev	Renálna trombotická mikroangiopatia, ktorá sa môže klinicky prejavovať ako proteinúria (nie je známa) so súbežným použitím sunitinibu alebo bez neho. 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 časť 4.4)
	Prípady osteonekrózy v inej lokalizácii než mandibulárnej boli pozorované v pediatrickej populácii liečenej bevacizumabom (pozri časť 4.8. Pediatrická populácia)
Vrodené, familiárne a genetické poruchy	Prípady abnormalít plodu u žien liečených bevacizumabom samotným alebo v kombinácii so známymi embryotoxickými chemoterapeutikami (pozri časť 4.6.)

* Ak je uvedená, frekvencia pochádza z údajov z 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 telesnej hmotnosti, 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, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FG01.

MVASI je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://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 (nude) myší 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 a bezpečnosť

Metastatický karcinóm hrubého čreva alebo konečníka (mCRC)

Bezpečnosť a účinnosť odporúčanej dávky (5 mg/kg telesnej hmotnosti, každé dva týždne) v prípade metastatického karcinómu hrubého čreva alebo konečníka sa skúmali v troch randomizovaných, aktívnou látkou kontrolovaných klinických skúšaniach 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 telesnej hmotnosti 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 telesnej hmotnosti 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 ešte neliečených bevacizumabom.
- ML18147: bevacizumab v dávke 5,0 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej raz za 2 týždne alebo bevacizumab v dávke 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti 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 randomizovaného, dvojito zaslepeného, aktívnou látkou 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. Všetky druhy liečby pokračovali až do progresie ochorenia. Celkový priemerný vek bol 59,4 roka; 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 predtým chemoterapiu.

Premennou primárnej účinnosti v skúšaní bolo celkové prežívanie. Pridanie bevacizumabu k IFL viedlo k štatisticky významnému zvýšeniu celkového prežívania, prežívania bez progresie a celkovej miery odpovede (pozri tabuľku 4). Klinický prínos vzhľadom na celkovú dobu prežívania 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 trvanie 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 % interval spoľahlivosti (IS)	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Pomer rizika (Hazard ratio, HR) ^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		
Pomer (%)	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 celkového prežívania 18,3 mesiaca a stredná hodnota prežívania bez progresie ochorenia bola 8,8 mesiaca.

AVF2192g

Toto bola II. fáza randomizovaného, dvojito zaslepeného, aktívnou látkou 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 prežitiu bez progresie ochorenia a trendu dlhšieho prežitia v porovnaní s 5-FU/FA chemoterapiou samotnou.

AVF0780g

Toto bola II. fáza randomizovaného aktívnou látkou 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 dostávalo predtým chemoterapiu a 14 % pacientov dostávalo predtým 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. Primárnymi cieľovými ukazovateľmi skúšania bola miera objektívnej odpovede a prežívanie bez progresie ochorenia. Pridanie bevacizumabu 5 mg/kg každé dva týždne k 5-FU/FA viedlo k vyššej miere objektívnej odpovede, k dlhšiemu prežitiu bez progresie ochorenia a trendu dlhšieho prežitia v porovnaní 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.

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 prežívanie					
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

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Celková miera odpovede					
Pomer (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 na bevacizumab) 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 sa skladalo 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 × 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 na bevacizumab.

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 i.v. 2 h	oxaliplatina v 1. deň
	leukovorín	200 mg/m ² i.v. 2 h	leukovorín v 1. a 2. deň
	5-fluóruracil	400 mg/m ² i.v. bolus, 600 mg/m ² i.v. 22 h	5-fluóruracil i.v. bolus/ infúzia, vždy v 1. a 2. deň
	placebo alebo bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30 – 90 min	1. deň, pred FOLFOX-4, raz za 2 týždne
XELOX alebo XELOX + bevacizumab	oxaliplatina	130 mg/m ² i.v. 2 h	oxaliplatina v 1. deň
	kapecitabín	1 000 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 i.v. 30 – 90 min	1. deň, pred XELOX, raz za 3 týždne
5-fluóruracil: i.v. bolusová injekcia podaná ihneď po leukovoríne			

Primárnym ukazovateľom účinnosti v skúšaní bola dĺžka prežívania bez progresie ochorenia. V tomto skúšaní boli dva primárne ciele: preukázať, že liečba s XELOX nie je menej účinná ako liečba s FOLFOX-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 prežívania bez progresie ochorenia a celkového prežívania v populácii pacientov, ktorí boli podľa protokolu štúdie vhodní na 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 prežívania bez progresie ochorenia v populácii všetkých randomizovaných (*intent-to-treat*, ITT) pacientov (pozri tabuľku 7).

Sekundárne analýzy prežívania bez progresie ochorenia (*progression-free survival*, PFS), 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 celkového prežívania 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-4 bol medián prežívania bez progresie 8,6 mesiaca u pacientov liečených placebom a 9,4 mesiaca 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 mesiaca oproti 9,3 mesiaca, HR = 0,77; 97,5 % IS = [0,63; 0,94]; p-hodnota = 0,0026.

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

ECOG E3200

Toto skúšanie bolo randomizované, aktívnou látkou kontrolované, otvorené skúšanie III. fázy skúmajúce bevacizumab v dávke 10 mg/kg podávaný raz za 2 týždne v kombinácii s leukovorínom a

bolusom 5-fluóruracilu a následnou infúziou 5-fluóruracilu a intravenóznou 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 celkové prežívanie, 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 prežívaní bez progresie ochorenia a v objektívnej miere odpovede (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8. Výsledky účinnosti zo skúšania E3200

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

^a 10 mg/kg raz za 2 týždne.

^b Vzhľadom na kontrolnú skupinu.

Nezistil sa žiadny významný rozdiel v dĺžke celkového prežívania medzi pacientmi, ktorí dostávali bevacizumab v monoterapii, a pacientmi liečenými s FOLFOX-4. Prežívanie bez progresie 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 celkové prežívanie 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
Celkové prežívanie		
Medián (mesiace)	9,8	11,2
Pomer rizika (95 % interval spoľahlivosti)	0,81(0,69; 0,94) (p-hodnota = 0,0062)	
Prežívanie bez progresie ochorenia		
Medián (mesiace)	4,1	5,7
Pomer rizika (95 % interval spoľahlivosti)	0,68 (0,59; 0,78) (p-hodnota < 0,0001)	
Miera objektívnej odpovede		
Pacienti zahrnutí do analýzy	406	404
Miera	3,9 %	5,4 %
	(p-hodnota = 0,3113)	

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

Pozorovali sa aj štatisticky významné zlepšenia prežívania bez progresie. Miera objektívnej odpovede bola nízka v oboch 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 ML18147 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 cieľového ukazovateľa 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 intravenózne infúzie raz za týždeň počas troch zo štyroch týždňov), alebo v kombinácii s bevacizumabom (10 mg/kg podávaných formou intravenózne 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 cieľovým ukazovateľom v tomto skúšaní bolo prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) na základe vyhodnotenia progresie ochorenia skúšajúcim. Okrem toho bolo vykonané aj nezávislé hodnotenie primárneho cieľového ukazovateľa. Výsledky skúšania sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10. Výsledky účinnosti zo skúšania E2100

Prežívanie bez progresie				
	Hodnotenie skúšajúcim*		Nezávislé hodnotenie	
	paklitaxel (n = 354)	paklitaxel/bevacizumab (n = 368)	paklitaxel (n = 354)	paklitaxel/bevacizumab (n = 368)
Medián PFS (mesiace)	5,8	11,4	5,8	11,3
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)	paklitaxel/bevacizumab (n = 252)	paklitaxel (n = 243)	paklitaxel/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 (Overall Survival, OS)		
	paklitaxel (n = 354)	paklitaxel/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) a liečivá na báze antracyklínu (doxorubicín/cyklofosfamid, epirubicín/cyklofosfamid, 5-fluóruracil/doxorubicín/cyklofosfamid, 5-fluóruracil/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 v kombinácii s bevacizumabom alebo placebom. Primárnym cieľovým ukazovateľom klinického skúšania bolo PFS hodnotené skúšajúcim lekárom. Zároveň, primárny cieľový ukazovateľ bol hodnotený aj nezávislou revíznou komisiou (*independent review committee*, IRC).

Výsledky tejto štúdie z analýz stanovených záverečným protokolom z hľadiska času prežívania bez progresie ochorenia a miery odpovede pre nezávisle vedenú skupinu kapecitabínu štúdie AVF3694g sú uvedené v tabuľke 11. Výsledky z exploračnej analýzy celkového prežívania, 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 v štúdií AVF3694g: kapecitabín^a a bevacizumab/placebo (kap + bevacizumab/pl)

Čas prežívania bez progresie ochorenia ^b				
	Hodnotenie skúšajúceho lekára		Hodnotenie nezávislej komisie (IRC)	
	kap + pl (n = 206)	kap + bevacizumab (n = 409)	kap + pl (n = 206)	kap + bevacizumab (n = 409)
Medián PFS (mesiace)	5,7	8,6	6,2	9,8
Pomer rizika oproti 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			

^a 1 000 mg/m² perorálne dvakrát denne počas 14 dní podávané každé 3 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 veľmi podobné výsledkom 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 celkového prežívania 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 prežívanie bez progresie 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 chemoterapiu na báze platiny (paklitaxel 200 mg/m²) a karboplatiny AUC = 6,0; obe 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 v 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 skupín.

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 cieľový ukazovateľ skúšania bola dĺžka prežívania. Výsledky sú uvedené v tabuľke 12.

Tabuľka 12. Výsledky účinnosti zo skúšania E4599

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

V exploratívnej analýze bola miera prínosu bevacizumabu na celkové prežívanie 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 oproti placebo, cisplatine a gemcitabínu u pacientov s lokálne pokročilým (štádium IIIb s metastázami v supraklavikulárných lymfatických uzlinách alebo s malígnym pleurálnym alebo perikardiálnym výpotkom), metastatickým alebo recidivujúcim neskvamóznym NSCLC, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia, sekundárnym cieľovým ukazovateľom v skúšaní bola dĺžka celkového prežívania.

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 skupinách 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 celkového prežívania.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13. Výsledky účinnosti v skúšaní BO17704

	cisplatina/gemcitabín + placebo	cisplatina/gemcitabín + bevacizumab 7,5 mg/kg každé 3 týždne	cisplatina/gemcitabín + bevacizumab 15 mg/kg každé 3 týždne
Počet pacientov	347	345	351
Prežívanie bez progresie ochorenia			
Medián (mesiace)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Pomer rizika		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Najlepšia celková miera odpovede ^a	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)
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]

^a pacienti s merateľným ochorením na začiatku štúdie.

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 cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (progression-free survival = PFS), ktoré sa hodnotilo nezávislým posúdením. Medzi sekundárne cieľové ukazovatele boli zahrnuté celkové prežívanie, podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu, podiel pacientov, u ktorých neprišlo k progresii (disease control rate), 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 skupine 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 v štúdiu JO25567

	erlotinib N = 77 [#]	Erlotinib + bevacizumab N = 75 [#]
PFS[^] (mesiace)		
medián	9,7	16,0
HR (95 % IS)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-hodnota	0,0015	
Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu		
podiel (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p-hodnota	0,4951	
Celkové prežítie[*] (mesiace)		
medián	47,4	47,0
HR (95 % IS)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-hodnota	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: Pomer rizika/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 obličiek 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 celkové prežítie a sekundárne cieľové ukazovatele skúšania zahŕňali prežítie bez progresie ochorenia (PFS). Pridanie bevacizumabu k IFN alfa-2a významne predĺžilo PFS a zvýšilo mieru objektívnej odpovede nádoru na liečbu. Tieto výsledky potvrdila nezávislá rádiologická kontrola. Predĺženie celkového prežívania ako primárneho 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 celkového prežívania.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 15.

Tabuľka 15. Výsledky účinnosti v skúšaní BO17705

	BO17705	
	placebo + IFN^a	Bv^b + IFN^a
Počet pacientov	322	327
Prežívanie bez progresie ochorenia		
Medián (mesiace)	5,4	10,2
Pomer rizika 95 % IS	0,63 0,52; 0,75 (p-hodnota < 0,0001)	
Miera objektívnej odpovede (%) u pacientov s merateľným ochorením		
N	289	306
Miera odpovede	12,8 %	31,4 %
	(p-hodnota < 0,0001)	
Celkové prežívanie		
Medián (mesiace)	21,3	23,3
Pomer rizika 95 % IS	0,91 0,76; 1,10 (p-hodnota = 0,3360)	

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

^b bevacizumab 10 mg/kg raz za 2 týždne

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 Pomer rizika 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 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 prežívania bez progresie 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 prežívania bez progresie 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.

AVF2938

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 placebom 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 + placebom 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 mesiacom) 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; miera objektívnej odpovede (*objective 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 karboplatíne 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 (karboplatína 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 placeba (so začiatkom v druhom cykle) v kombinácii s karboplatínou (AUC 6) a paklitaxelom (175 mg/m²) počas 6 cyklov nasledovaných podávaním samotného placeba až do 15 mesiacov liečby.
- Skupina CPB15: Päť cyklov bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týždne so začiatkom v druhom cykle) v kombinácii s karboplatínou (AUC 6) a paklitaxelom (175 mg/m²) počas 6 cyklov nasledovaných podávaním samotného placeba až do 15 mesiacov liečby.
- Skupina CPB15+: Päť cyklov bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týždne so začiatkom v druhom cykle) v kombinácii s karboplatínou (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 zhoršenia 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 predĺženie 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 z klinickej štúdie 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		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-hodnota ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Miera objektívnej odpovede ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% pacientov s objektívnou odpoveďou	63,4	66,2	66,0
p-hodnota		0,2341	0,2041
Celkové prežívanie ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medián OS (mesiace)	40,6	38,8	43,8
Pomer rizika (95 % IS) ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p-hodnota ³		0,2197	0,0641

¹ 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 celkového prežívania 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 hodnota < 0,0001), keď sa CPB15+ porovnáva s CPP, s mediánom PFS 10,4 mesiacov v CPP skupine a 14,1 mesiacov 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 12,0 mesiacov v CPP skupine a 18,2 mesiacov 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 hodnota < 0,0001), keď sa CPB15+ porovnáva s CPP, s mediánom PFS 13,1 v CPP skupine a 19,1 mesiacov 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. február 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 epiteliálnym karcinómom vaječníkov, karcinómom Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom s FIGO štádiom I alebo IIA (Ien 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 sa liečba začala v priebehu 4 týždňov od chirurgického zákroku, alebo v prvom cykle, ak sa 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 slabo diferencované (stupeň 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 predĺženie 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 štúdie sú zhrnuté v tabuľke 18.

Tabuľka 18. Výsledky účinnosti zo štúdie BO17707 (ICON7)

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

Celkové prežívanie ³		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Medián (mesiace)	58,0	57,4
Pomer rizika (95 % IS)	0,99 [0,85; 1,15] (p-hodnota = 0,8910)	

¹ U pacientov s ochorením merateľným na začiatku štúdie.

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

³ Finálna analýza celkového prežívania 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 mesiaca v CP skupine a 18,3 mesiaca v CPB7,5+ skupine.

Analýzy podskupiny 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)	17,7	19,3
Pomer rizika (95 % IS) ⁴		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)	10,1	16,9
Pomer rizika (95 % IS) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
Randomizovaní pacienti s ochorením v štádiu IV		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Medián PFS (mesiace)	10,1	13,5
Pomer rizika (95 % IS) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

¹ Skúšajúci posúdil analýzu PFS s dátumom 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.

Recidivujúci karcinóm vaječníkov

Bezpečnosť a účinnosť bevacizumabu v liečbe recidivujúceho epiteliálneho karcinómu vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu sa sledovali v troch klinických skúšaní fázy III (AVF4095g, MO22224 a GOG-0213) s rôznymi populáciami pacientov a chemoterapeutickými režimami.

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

- GOG-0213 hodnotilo účinnosť a bezpečnosť bevacizumabu v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom a následne samostatne podávaného bevacizumabu u pacientov s recidivujúcim epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom citlivým na platínu.
- MO22224 hodnotilo účinnosť a bezpečnosť bevacizumabu v kombinácii s paklitaxelom, topotekanom alebo pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom u pacientov s recidivujúcim epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom rezistentným na platínu.

AVF4095g

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

Do klinickej štúdie boli zaradení len pacienti s histologicky potvrdeným karcinómom vaječníkov, primárnym peritoneálnym karcinómom alebo karcinómom Fallopiovej trubice s recidívou > 6 mesiacov po chemoterapii obsahujúcej platínu, ktorí nedostávali chemoterapiu pre recidivujúce ochorenie a ktorí nedostávali predchádzajúcu liečbu bevacizumabom alebo inými inhibítormi VEGF alebo látkami cieľnými na receptory VEGF.

Celkovo bolo 484 pacientov s merateľným ochorením randomizovaných v pomere 1 : 1 na podávanie:

- Karboplatiny (AUC 4, 1. deň) a gemcitabínu (1 000 mg/m² 1. a 8. deň) súbežne s placebom každé 3 týždne počas 6 až 10 cyklov nasledovaných podávaním samotného placeba (každé 3 týždne) až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.
- Karboplatiny (AUC 4, 1. deň) a gemcitabínu (1 000 mg/m² 1. a 8. deň) súbežne s bevacizumabom (15 mg/kg 1. deň) každé 3 týždne počas 6 až 10 cyklov nasledovaných podávaním samotného bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týždne) až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Primárny cieľový ukazovateľ bolo prežívanie bez progresie vychádzajúce z posúdenia skúšajúceho pomocou modifikácie RECIST 1,0. Ďalšie cieľové ukazovatele zahŕňali objektívnu odpoveď, trvanie odpovede, celkové prežívanie a bezpečnosť. Uskutočnilo sa aj nezávislé hodnotenie primárneho koncového ukazovateľa.

Výsledky tejto klinickej štúdie sú zhrnuté v tabuľke 20.

Tabuľka 20. Výsledky účinnosti z klinickej štúdie AVF4095g

Prežívanie bez progresie				
	Posúdenie skúšajúceho		Posúdenie IRC	
	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)
Cenzurované pre NPT				
Medián PFS (mesiace)	8,4	12,4	8,6	12,3
Pomer rizika (95 % IS)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	

Necenzurované pre NPT				
Medián PFS (mesiace)	8,4	12,4	8,6	12,3
Pomer rizika (95 % IS)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Miera objektívnej odpovede				
	Posúdenie skúšajúceho		Posúdenie IRC	
	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)
% pacientov s objektívnou odpoveďou	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Celkové prežívanie				
	placebo + C/G (n = 242)		bevacizumab + C/G (n = 242)	
Medián OS (mesiace)	32,9		33,6	
Pomer rizika (95 % IS)	0,952 [0,771; 1,176]			
p-hodnota	0.6479			

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

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

	Posúdenie skúšajúceho	
Čas od poslednej liečby platinou do recidívy	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)
6 – 12 mesiacov (n = 202)		
Medián	8,0	11,9
Pomer rizika (95 % IS)	0,41 (0,29–0,58)	
> 12 mesiacov (n = 282)		
Medián	9,7	12,4
Pomer rizika (95 % IS)	0,55 (0,41–0,73)	

GOG-0213

Štúdia GOG-0213 bolo randomizované, kontrolované, otvorené klinické skúšanie fázy III, v ktorom sa posudzovala bezpečnosť a účinnosť bevacizumabu v liečbe pacientov s recidivujúcim epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom citlivým na platinu bez predchádzajúcej chemoterapie v liečbe recidívy. Neboli aplikované žiadne exklúzne kritériá pre predchádzajúcu anti-angiogénnu liečbu. Štúdia hodnotila účinnosť pridania bevacizumabu ku karboplatine + paklitaxelu a následné podávanie bevacizumabu ako samostatnej liečby až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity v porovnaní s liečbou karboplatina + paklitaxel.

Celkovo bolo 673 pacientov randomizovaných rovnakým pomerom do dvoch nasledujúcich skupín liečby:

- Skupina s CP: karboplatina (AUC5) a paklitaxel (175 mg/m² intravenózne) každé 3 týždne počas 6 až 8 cyklov.
- Skupina CPB: karboplatina (AUC5), paklitaxel (175 mg/m² intravenózne) a súbežne podávaný bevacizumab (15 mg/kg) každé 3 týždne počas 6 až 8 cyklov, následne bevacizumab (15 mg/kg) každé 3 týždne) podávaný samostatne až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity.

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

Primárny cieľový ukazovateľ bolo celkové prežívanie (OS). Hlavným sekundárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia (PFS). Výsledky sú uvedené v tabuľke 22.

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

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

¹ Finálna analýza.

² Hodnotenie tumoru a odpovede na liečbu stanovili skúšajúci použitím kritérií GOG RECIST (Revidovaná verzia odporúčani na hodnotenie tumorov RECIST (verzia 1.1). Eur J Cancer. 2009;45: 228Y247).

^a Pomer rizika sa odhadovalo pomocou Coxovho modelu proporčného rizika stratifikovaného podľa dĺžky obdobia bez liečby platinou pred zaradením do tejto štúdie, podľa eCRF (elektronická verzia Case Report Form) a sekundárne podľa chirurgického debulkingu nádoru s odpoveďou Áno/Nie (Áno = randomizovaný podstúpiť cytoredukciu alebo randomizovaný nepodstúpiť cytoredukciu; Nie = nevhodný adept alebo nesúhlasil s cytoredukciou).

^b Stratifikovaný podľa trvania obdobia bez liečby pred zaradením do tejto štúdie podľa registračného formulára a stavu sekundárneho chirurgického debulkingu Áno/Nie.

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

MO22224

Štúdia MO22224 hodnotila bezpečnosť a účinnosť bevacizumabu v kombinácii s chemoterapiou v liečbe recidivujúceho epiteliálneho karcinómu vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu rezistentného na platínu. Táto štúdia bola dizajnovaná ako otvorená, randomizovaná štúdia fázy III s dvoma skupinami hodnotiacia bevacizumab plus chemoterapiu (CT + BV) oproti samotnej chemoterapii (CT).

Do tejto štúdie bolo zaradených celkovo 361 pacientov a bola im podávaná chemoterapia (paklitaxel, topotekan alebo pegylovaný lipozomálny doxorubicín (PLD)) buď samotná, alebo v kombinácii s bevacizumabom:

- Skupina s CT (samotná chemoterapia):
 - Paklitaxel 80 mg/m² vo forme 1 hodinu trvajúcej intravenózne infúzie v 1., 8., 15. a 22. deň každé 4 týždne.
 - Topotekan 4 mg/m² vo forme 30 minút trvajúcej intravenózne infúzie v 1., 8. a 15. deň každé 4 týždne. Alternatívne sa mohla podať dávka 1,25 mg/m² počas 30 minút v 1. – 5. deň každé 3 týždne.
 - PLD 40 mg/m² vo forme intravenózne infúzie s rýchlosťou 1 mg/min iba v 1. deň každé 4 týždne. Po 1. cykle sa liek mohol podávať vo forme 1 hodinu trvajúcej infúzie.
- Skupina s CT + BV (chemoterapia plus bevacizumab):
 - Zvolená chemoterapia bola kombinovaná s bevacizumabom 10 mg/kg intravenózne raz za 2 týždne (alebo s bevacizumabom 15 mg/kg raz za 3 týždne, ak sa použil v kombinácii s topotekanom 1,25 mg/m² v 1. – 5. deň každé 3 týždne).

Pacienti vhodní na zaradenie do štúdie mali epiteliálny karcinóm vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárny peritoneálny karcinóm, ktorý progredoval v priebehu < 6 mesiacov od predchádzajúcej liečby platinou pozostávajúcej z minimálne 4 cyklov liečby s platinou. Pacienti mali mať očakávané prežitie ≥ 12 týždňov a pred zaradením do štúdie nesmeli mať rádioterapiu panvy alebo brucha.

Väčšina pacientov mala štádium ochorenia FIGO IIIC alebo IV. Väčšina pacientov v oboch skupinách mala stav výkonnosti (performance status – ECOG PS) 0 (CT: 56,4 % oproti CT + BV: 61,2 %).

Percento pacientov s ECOG PS 1 alebo ≥ 2 bolo 38,7 % a 5,0 % v skupine CT a 29,8 % a 9,0 % v skupine CT + BV. Informácie o rase sú k dispozícii u 29,3 % pacientov a takmer všetci sú belosi.

Medián veku pacientov bol 61,0 (rozsah 25 – 84) rokov. Celkovo 16 (4,4 %) pacientov bolo vo veku > 75 rokov. Pomer prerušenia liečby vzhľadom na nežiaduce reakcie bol 8,8 % v skupine CT a 43,6 % v skupine CT + BV (väčšina nežiaducich reakcií bola 2. alebo 3. stupňa) a medián času do ukončenia liečby bol 5,2 mesiaca v skupine CT + BV v porovnaní s 2,4 mesiaca v skupine CT. Pomer prerušenia liečby pacientov vo veku > 65 rokov vzhľadom na nežiaduce reakcie bol 8,8 % v skupine CT a 50 % v skupine CT + BV. HR pre prežívanie bez progresie bol 0,47 (95 % IS: 0,35, 0,62) v skupine pacientov < 65 rokov a 0,45 (95 % IS: 0,31, 0,67) v skupine pacientov vo veku ≥ 65 rokov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia a sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali počet objektívnych odpovedí na liečbu a celkové prežívanie. Výsledky sú uvedené v tabuľke 23.

Tabuľka 23. Výsledky účinnosti zo štúdie MO22224

Primárny cieľový ukazovateľ		
Prežívanie bez progresie ochorenia*		
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
Medián (mesiace)	3,4	6,7
Pomer rizika (95 % IS)	0,379 [0,296; 0,485]	
p-hodnota	< 0,0001	
Sekundárne cieľové ukazovatele		
Počet objektívnych odpovedí na liečbu**		
	CT (n = 144)	CT + BV (n = 142)

% pacientov s objektívnou odpoveďou na liečbu	18 (12,5 %)	40 (28,2 %)
p-hodnota	0,0007	
Celkové prežívanie (záverečná analýza)***		
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
Medián OS (mesiace)	13,3	16,6
Pomer rizika (95 % IS)	0,870 [0,678; 1,116]	
p-hodnota	0,2711	

Všetky analýzy uvedené v tejto tabuľke sú stratifikované analýzy.

* Primárna analýza sa uskutočnila s dátumom ukončenia zhromažďovania údajov 14. november 2011.

** Randomizovaní pacienti s merateľným ochorením na začiatku štúdie.

***Záverečná analýza celkového prežívania sa uskutočnila po zaznamenaní 266 úmrtí, čo predstavuje 73,7 % zaradených pacientov.

Klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ, ktorým bolo zlepšenie PFS. V porovnaní s pacientmi s recidivujúcim ochorením rezistentným na platínu, ktorí boli liečení samotnou chemoterapiou (paklitaxel, topotekan alebo PLD), sa u pacientov, ktorí boli liečení bevacizumabom v dávke 10 mg/kg raz za 2 týždne (alebo 15 mg/kg raz za 3 týždne, ak sa používal v kombinácii s topotekanom v dávke 1,25 mg/m² v 1. – 5. deň každé 3 týždne) v kombinácii s chemoterapiou a ktorí pokračovali v liečbe bevacizumabom až do progresie ochorenia alebo do prejavov neprijateľnej toxicity, dosiahlo štatisticky významné zlepšenie PFS. Exploratívne analýzy prežívania bez progresie a OS analýzy v jednotlivých kohortách podľa chemoterapie (paklitaxel, topotekan alebo PLD) sú zhrnuté v tabuľke 24.

Tabuľka 24. Exploratívne analýzy prežívania bez progresie (PFS) a celkového prežitia (OS) podľa kohort chemoterapie

	Chemoterapia	Chemoterapia + bevacizumab
Paklitaxel	n = 115	
Medián PFS (mesiace)	3,9	9,2
Pomer rizika (95 % IS)	0,47 [0,31; 0,72]	
Medián OS (mesiace)	13,2	22,4
Pomer rizika (95 % IS)	0,64 [0,41; 0,99]	
Topotekan	n = 120	
Medián PFS (mesiace)	2,1	6,2
Pomer rizika (95 % IS)	0,28 [0,18; 0,44]	
Medián OS (mesiace)	13,3	13,8
Pomer rizika (95 % IS)	1,07 [0,70; 1,63]	
PLD	n = 126	
Medián PFS (mesiace)	3,5	5,1
Pomer rizika (95 % IS)	0,53 [0,36; 0,77]	
Medián OS (mesiace)	14,1	13,7
Pomer rizika (95 % IS)	0,91 [0,61; 1,35]	

Karcinóm krčka maternice

GOG-0240

Účinnosť a bezpečnosť bevacizumabu v kombinácii s chemoterapiou (paklitaxel a cisplatina alebo paklitaxel a topotekan) v liečbe pacientov s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým

karcinómom krčka maternice sa hodnotili v randomizovanej, 4-ramennej, otvorenej multicentrickej štúdii 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 na zaradenie, mali pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický nádor dlaždicových buniek, adenoskvamózny karcinóm alebo adenokarcinóm krčka 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 roka (rozpätie: 20 – 83) a 48,0 roka (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, ktoré 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 (72,0 % v skupine samotnej chemoterapie a 76,2 % v skupine chemoterapia + bevacizumabom), mala postihnuté lymfatické uzliny (50,2 % v skupine samotnej chemoterapie a 56,4 % v skupine chemoterapia + bevacizumab) a neužívala platínu v období ≥ 6 mesiacov (72,5 % v skupine samotnej chemoterapie a 64,4 % v skupine chemoterapia + bevacizumab).

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie. Sekundárny cieľový ukazovateľ zahŕňal prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) a mieru objektívnej odpovede. Výsledky primárnej a následnej analýzy liečby bevacizumabom a porovnanie druhov liečby v štúdii sú zobrazené v uvedenom poradí v tabuľkách 25 a 26.

Tabuľka 25. Výsledky účinnosti liečby bevacizumabom zo štúdie GOG-0240

	Chemoterapia (n = 225)	Chemoterapia + bevacizumab (n = 227)
Primárny cieľový ukazovateľ		
Celkové prežívanie – primárna analýza ⁶		
Medián (mesiace) ¹	12,9	16,8
Pomer rizika [95 % IS]	0,74 [0,58; 0,94] (p-hodnota ⁵ = 0,0132)	
Celkové prežívanie – následná analýza ⁷		
Medián (mesiace) ¹	13,3	16,8
Pomer rizika [95 % IS]	0,76 [0,62; 0,94] (p-hodnota ^{5,8} = 0,0126)	
Sekundárny cieľový ukazovateľ		
Prežívanie bez progresie – primárna analýza ⁶		
Medián PFS (mesiace) ¹	6,0	8,3
Pomer rizika [95 % IS]	0,66 [0,54; 0,81] (p-hodnota ⁵ < 0,0001)	
Najlepšia celková odpoveď – primárna analýza ⁶		
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 (chí-kvadrát test)	0,0117	

¹ Kaplanov-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 opisný charakter.

Tabuľka 26. Výsledky celkového prežívania zo štúdie GOG-0240 podľa druhu liečby

Porovnanie liečby	Iný faktor	Celkové prežívanie – primárna analýza¹ Pomer rizika (95 % IS)	Celkové prežívanie – následná analýza² Pomer rizika (95 % IS)
Bevacizumab vs bez bevacizumabu	Cisplatina + paklitaxel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 vs 14,3 mesiacov; 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 mesiacov; 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 mesiacov; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 vs 17,5 mesiacov; p = 0,3769)
	Bez bevacizumabu	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 vs 14,3 mesiacov;	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 vs 15,0 mesiacov;

Porovnanie liečby	Iný faktor	Celkové prežívanie – primárna analýza ¹ Pomer rizika (95 % IS)	Celkové prežívanie – následná analýza ² Pomer rizika (95 % IS)
		p = 0,4825)	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 opisný charakter

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s 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 rabdomyosarkómu a tumorov zo zárodočných buniek), karcinómu vajčíkovodov (okrem rabdomyosarkómu a tumorov zo zárodočných buniek), peritoneálneho karcinómu (okrem blastómov a sarkómov), karcinómu krčka maternice a tela maternice.

Glióm vysokého stupňa malignity (High-grade glioma)

Protinádorová aktivita sa nepozorovala v dvoch predchádzajúcich štúdiách celkovo u 30 detí vo veku > 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 boli pozorované 2 čiastočné odpovede (MacDonaldove kritériá).

V randomizovanej štúdii 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, v dávke 10 mg/kg intravenózne každé dva týždne.

Štúdia nedosiahla primárny cieľový ukazovateľ preukázať významné predĺženie prežívania bez udalostí (EFS) (hodnotené komisiou Central Radiology Review Committee (CRRC)), keď bol bevacizumab v jednej skupine liečby pridaný k RT/T alebo so samostatnou 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 (investigátormi 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 samotnou 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 rhabdomyosarkómom a sarkómom mäkkého tkaniva okrem rhabdomyosarkómu, 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 centrálneho posúdenia, štatisticky významný rozdiel medzi dvoma liečebnými skupinami s HR (Pomer rizika) 0,93 (95 % IS: 0,61; 1,41; p-hodnota = 0,72). Podľa nezávislého centrálneho posúdenia bol rozdiel v ORR (miera odpovede cieľového ukazovateľa) 18 % (IS: 0,6 %; 35,3 %) medzi dvoma liečebnými skupinami 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 skupine s chemoterapiou a 34/63 pacientov (54,0 %; 95 % IS: 40,9 %; 66,6 %) v skupine 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 rhabdomyosarkómom a sarkómom mäkkého tkaniva okrem rhabdomyosarkómu (informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2).

Výskyt nežiaducich reakcií, vrátane nežiaducich a závažných nežiaducich reakcií ≥ 3 . stupňa, bol podobný v oboch liečebných skupinách. V žiadnej skupine sa nevyskytli nežiaduce reakcie, ktoré by viedli k úmrtiu; všetkým úmrtiam bola pripísaná súvislosť s progresiou ochorenia. Pridanie bevacizumabu k viacerých 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 úvodnej 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 pri králikoch po jednej intravenózne dávke ^{125}I -bevacizumabu naznačuje, že jeho metabolický profil je podobný profilu, ktorý sa očakáva pri IgG molekule, ktorá neviaže VEGF. Metabolizmus a eliminácia bevacizumabu sú podobné endogénemu IgG, to je hlavne proteolytický telový katabolizmus vrátane endoteliálnych buniek a nie je závislý primárne od eliminácie obličkami a pečeňou. Väzba IgG na FcRn receptor vedie k ochrane pred bunkovým metabolizmom a dlhým terminálnym polčasom.

Eliminácia

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

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

Farmakokinetika u zvláštnych 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 skúšaniach 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, sú porovnateľné medzi pediatrickými a mladými dospelými pacientmi. Vek nebol pri farmakokinetike bevacizumabu dávanej do súvislosti pri posudzovaní telesnej hmotnosti.

Farmakokinetika bevacizumabu bola v štúdií BO20924 dobre popísaná pediatrickým populačným PK modelom u 70 pacientov (vo veku 1,4 až 17,6 roka; s telesnou hmotnosťou 11,6 kg až 77,5 kg) a u 59 pacientov v štúdií BO25041 (vo veku 1 až 17 rokov; s telesnou hmotnosťou 11,2 až 82,3 kg). V štúdií BO20924 bola vo všeobecnosti expozícia bevacizumabu nižšia v porovnaní s typickými dospelými pacientmi pri rovnakej dávke. V štúdií 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 s opicami rodu *Cynomolgus*, ktoré trvali 26 týždňov, sa pozorovala dysplázia rastovej platničky mladých zvierat s otvorenými rastovými platničkami, pri priemerných sérových koncentráciách bevacizumabu nižších, ako sú očakávané terapeutické priemerné sérové koncentrácie u ľudí. Pri králikoch 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 so zvieratami na vyhodnotenie účinku na plodnosť. Môže sa však očakávať nežiaduci účinok na plodnosť žien, pretože štúdie toxicity opakovanej dávky na zvieratách dokázali inhibíciu dozrievania ovariálnych folikulov a pokles/absenciu žltého telieska a s tým spojený pokles hmotnosti vaječníkov a matrice, ako aj pokles počtu menštruačných cyklov.

Dokázalo sa, že bevacizumab je embryotoxický a teratogénny, keď sa podáva králikom. Pozorované účinky zahŕňali pokles telesnej hmotnosti 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 postregistračných sledovaniach sú uvedené v častiach 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia a 4.8 Nežiaduce účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát trehalózy
fosforečnan sodný
polysorbát 20 (E 432)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

Degradačný profil bevacizumabu závislý od koncentrácie sa pozoroval, keď sa liek riedil roztokmi glukózy (5 %).

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčná liekovka (neotvorená)

2 roky.

Nariedený liek

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného produktu sa dokázala počas 35 dní pri teplote od 2 °C do 8 °C, plus dodatočných 48 hodín pri teplote neprevyšujúcej 30 °C v 0,9 % (9 mg/ml) injekčnom roztoku chloridu sodného. Z mikrobiologického hľadiska treba produkt použiť ihneď. Ak sa produkt 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 (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 roztoku v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (butylová guma) obsahuje 100 mg bevacizumabu.

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

Balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčnou liekovkou netraste.

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

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

Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi liekom MVASI a polyvinylchloridovými alebo polyolefinovými vreckami alebo infúznymi súpravami.

MVASI 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 REGISTRÁCII

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co. Dublin,
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1246/001

EU/1/17/1246/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. januára 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. septembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA 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**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

Amgen Inc
1 Amgen Center Drive
91320 Thousand Oaks
Kalifornia
Spojené štáty americké

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Spojené štáty americké

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co. Dublin,
Írsko

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandsko

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

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 lekárske 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).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

MVASI 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
bevacizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu v 4 ml koncentrátu.

100 mg/4 ml

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Dihydrát trehalózy, fosforečnan sodný, polysorbát 20, voda na injekcie. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok.

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po nariedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU 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

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co. Dublin,
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1246/001

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 ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

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

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

MVASI 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
bevacizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu.

400 mg/16 ml

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Dihydrát trehalózy, fosforečnan sodný, polysorbát 20, voda na injekcie. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok.

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po nariedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU 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

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co. Dublin,
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1246/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

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

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

MVASI 25 mg/ml sterilný koncentrát

bevacizumab

i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po nariadení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

400 mg/16 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

MVASI 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok bevacizumab

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

1. Čo je MVASI a na čo sa používa

MVASI obsahuje liečivo bevacizumab, čo je humanizovaná monoklonálna protilátka (druh bielkoviny, ktorú zvyčajne produkuje imunitný systém na pomoc v boji proti infekcii alebo rakovine). Bevacizumab sa selektívne viaže na bielkovinu, ktorá sa nazýva ľudský vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF) nachádzajúci sa vo výstelke krvných a lymfatických ciev v tele. Bielkovina VEGF spôsobuje rast krvných ciev v nádoroch, ktoré poskytujú nádoru živiny a kyslík. Keď sa bevacizumab naviaže na VEGF, zabraňuje rastu nádorov zablokováním rastu krvných ciev, ktoré nádoru poskytujú živiny a kyslík.

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

MVASI 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.

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

MVASI 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). MVASI bude podávaný v kombinácii s erlotinibom.

MVASI 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.

MVASI sa používa u dospelých pacientov aj 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.

MVASI sa bude podávať v kombinácii s karboplatinou a gemcitabínom alebo s karboplatinou a paklitaxelom u tých dospelých pacientov s pokročilým epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom, ktorých ochorenie sa objavilo znovu v priebehu minimálne 6 mesiacov po poslednom podaní chemoterapie obsahujúcej liek s liečivom platina.

MVASI sa bude podávať v kombinácii s paklitaxelom alebo topotekanom, alebo pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom u tých dospelých pacientov s pokročilým epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom, ktorých ochorenie sa objavilo znovu skôr ako 6 mesiacov po poslednom podaní chemoterapie obsahujúcej liek s liečivom platina.

MVASI sa tiež používa na liečbu dospelých pacientov s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice. MVASI 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 použijete MVASI

Nepoužívajte MVASI

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

Upozornenia a opatrenia

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

- Je možné, že MVASI môže zvýšiť riziko vzniku otvorov v črevnej stene. Ak máte ochorenia spôsobujúce zápal vnútri brušnej dutiny (napr. divertikulitídu, žalúdočné vredy, kolitídu spojenú s chemoterapiou), porozprávajte sa, prosím, o tom so svojím lekárom.
- MVASI 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 krčka maternice.
- MVASI 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.
- MVASI 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.
- MVASI môže zvýšiť výskyt vysokého krvného tlaku. Ak máte vysoký krvný tlak, ktorý sa nedá dostatočne liečiť liekmi proti vysokému krvnému tlaku, poraďte sa so svojím lekárom, pretože je dôležité zabezpečiť, aby váš krvný tlak bol pod kontrolou pred začiatkom liečby liekom MVASI.
- MVASI 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, prosím, so svojím lekárom, pretože krvné zrazeniny môžu viesť k srdcovému infarktu a mozgovej príhode.
- MVASI môže zvýšiť aj riziko vzniku krvných zrazenín vo vašich žilách (druh krvnej cievy).
- MVASI môže spôsobiť krvácanie, hlavne krvácanie súvisiace s nádorom. Poradte sa, prosím, so svojím lekárom, ak vy alebo niekto z vašej rodiny má sklon ku krvácaniu alebo ak užívate lieky na riedenie krvi z akéhokoľvek dôvodu.

- Je možné, že MVASI môže spôsobiť krvácanie do mozgu alebo v okolí mozgu. Ak máte metastatické ochorenie postihujúce mozog, poraďte sa, prosím, so svojim lekárom.
- Je možné, že MVASI môže zvýšiť riziko krvácania do pľúc vrátane vykašliavania alebo vyplývania krvi. Ak sa u vás také niečo v minulosti vyskytlo, poraďte sa, prosím, so svojim lekárom.
- MVASI 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), ak ste podstúpili rádioterapiu hrudníka alebo ak máte ochorenie srdca.
- MVASI môže spôsobiť infekcie a znížený počet neutrofilov (druh bielych krviniek, ktoré sú dôležité na ochranu pred baktériami).
- Je možné, že MVASI môže spôsobiť precitlivosť (vrátane anafylaktického šoku) a/alebo infúzne reakcie (reakcie súvisiace s podaním 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, lekárnik alebo zdravotnú sestru.
- S liečbou liekom MVASI 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.
- Ak máte alebo ste mali aneuryzmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlinu v stene krvnej cievy.

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

Pred podaním lieku MVASI alebo počas liečby liekom MVASI:

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

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

Deti a dospievajúci

Používanie lieku MVASI sa neodporúča deťom a dospievajúcim do veku 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť v tejto populácii pacientov nebola stanovená.

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

Iné lieky a MVASI

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

Kombinácie lieku MVASI s iným liekom nazvaným sunitinib malát (predpisovaným na rakovinu obličiek a tráviaceho traktu) môžu spôsobiť závažné vedľajšie účinky. Poradte sa so svojim 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 liekom MVASI môžu zvýšiť riziko závažných vedľajších účinkov.

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

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

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

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

Počas liečby liekom MVASI a najmenej 6 mesiacov po poslednej dávke lieku MVASI nesmiete dojčiť svoje dieťa, pretože tento liek môže narušiť rast a vývin vášho dieťaťa.

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

MVASI obsahuje sodík

MVASI 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok (4 ml)

Tento liek obsahuje 5,4 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) na 4 ml injekčnú liekovku. To sa rovná 0,3 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

MVASI 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok (16 ml)

Tento liek obsahuje 21,7 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) na 16 ml injekčnú liekovku. To sa rovná 1,1 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

MVASI obsahuje polysorbát 20

Tento liek obsahuje 1,6 mg polysorbátu 20 v každej 100 mg/4 ml injekčnej liekovke a 6,4 mg v každej 400 mg/16 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,4 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať MVASI

Dávka a frekvencia podávania

Potrebná dávka lieku MVASI 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 lieku MVASI, ktorá je pre vás vhodná. MVASI 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 MVASI neprestane brzdiť rast nádoru. Váš lekár vás o tom bude informovať.

Metóda a spôsob podávania

Injekčnou liekovkou netraste. MVASI je koncentrát na infúzny roztok. V závislosti od dávky, ktorá vám bola predpísaná, obsah niektorých alebo všetkých injekčných liekoviek lieku MVASI sa pred použitím riedi roztokom chloridu sodného. Lekár alebo zdravotná sestra vám podá tento nariadený roztok lieku MVASI 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 lieku MVASI 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 lieku MVASI 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 priechod medzi priedušnicou a pažerákom, medzi vnútornými orgánmi a kožou, medzi vagínou a niektorou časťou čreva alebo medzi ostatnými tkanivami, ktoré nie sú normálne prepojené (fistula) a váš lekár ich považuje za závažné,
- ak vzniknú závažné infekcie kože alebo hlbších vrstiev pod kožou,
- ak sa vytvorí krvná zrazenina v tepnách,
- ak sa vytvorí krvná zrazenina v cievach pľúc,
- ak vznikne akékoľvek závažné krvácanie.

Ak použijete viac lieku MVASI, ako máte

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

Ak zabudnete použiť MVASI

- Váš lekár rozhodne, kedy máte dostať ďalšiu dávku lieku MVASI. Máte sa o tom porozprávať so svojím lekárom.

Ak prestanete používať MVASI

Ukončenie liečby liekom MVASI môže zastaviť účinok na rast nádoru. Neprestaňte používať MVASI, ak ste sa o tom neporozprávali so svojím lekárom.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

Alergické reakcie

Ak budete mať alergickú reakciu, okamžite informuje svojho lekára alebo zdravotnícky personál. K prejavom môžu patriť: ťažkosti pri dýchaní alebo bolesť na hrudníku. Môžete tiež pozorovať návaly horúčavy, sčervenanie kože alebo vyrážku, zimnicu a tras, pocit nevoľnosti (nauzea) alebo nevoľnosť (vracanie), opuch, točenie hlavy, zrýchlený tep a stratu vedomia.

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

K závažným vedľajším účinkom, ktoré môžu byť **veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb), 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 osôb), 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,
- sčervenanie, olupovanie, 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), ktorý môže byť bodavý a spôsobovať problémy pri prehĺtaní,
- bolesť vrátane bolesti hlavy, bolesti chrbta a bolesti 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 krčka maternice,

- alergické reakcie (prejavy 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).

K závažným vedľajším účinkom, ktoré môžu byť **zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb), patrí:

- náhla závažná alergická reakcia s príznakmi ako sú ťažkosti s dýchaním, opuch, točenie hlavy, zrýchlený tep, potenie a strata vedomia (anafylaktický šok).

K závažným vedľajším účinkom s **neznámou** frekvenciou (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov) patrí:

- závažné infekcie kože alebo hlbších vrstiev pod kožou, a to najmä ak ste mali prederavenie črevnej steny alebo problémy s hojením rán,
- 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,
- 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 (prejavy môžu zahŕňať bolesť brucha, pocit plnosti, čiernu dechtovitú stolicu alebo krv v stolici alebo v zvratkoch),
- krvácanie z dolnej časti hrubého čreva,
- lézie v ďasnách s odkrytou čeľustnou kosťou, ktoré sa nehoja a môžu byť spojené s bolesťou a zápalom okolitého tkaniva (ďalšie odporúčanie, pozri časť nižšie),
- prederavenie žľáz (príznaky a prejavy môžu zahŕňať bolesť brucha, horúčku a nevoľnosť/vracanie).
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhliny v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie).

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

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

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

K **častým** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) 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.

MVASI môže tiež spôsobiť zmeny v laboratórnych 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 alkalickéj 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 trpnutia v čeľusti alebo uvoľnenie zuba v jeho lôžku. To môžu byť prejavy a príznaky poškodenia kosti v čeľusti (osteonekróza). Oznámte 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 poroďte so svojím lekárom.

MVASI 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 bevacizumabu 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 videnia,
- zvýšený tlak v oku,
- krvácanie do oka.

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať MVASI

Tento liek uchováajte 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.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Infúzne roztoky sa majú použiť ihneď po nariadení. Ak sa nepoužijú okamžite, za čas a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by čas nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C, pokiaľ neboli infúzne roztoky pripravené v sterilnom

prostredí. Ak sa riedenie uskutočnilo v sterilnom prostredí, MVASI je stabilný 35 dní pri teplote od 2 °C do 8 °C, plus dodatočných 48 hodín pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

MVASI 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 MVASI obsahuje

- Liečivo je bevacizumab. Každý ml koncentrátu obsahuje 25 mg bevacizumabu. Každá injekčná liekovka so 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg bevacizumabu, čo zodpovedá 1,4 mg/ml po nariedení podľa odporúčania. Každá injekčná liekovka so 16 ml koncentrátu obsahuje 400 mg bevacizumabu, čo zodpovedá 16,5 mg/ml po nariedení podľa odporúčania.
- Ďalšie zložky sú dihydrát trehalózy, fosforečnan sodný, polysorbát 20 (E 432) (pozri časť 2 „MVASI obsahuje sodík“ a „MVASI obsahuje polysorbát 20“) a voda na injekcie.

Ako vyzerá MVASI a obsah balenia

MVASI je koncentrát na infúzny roztok. Koncentrát je číry až slabo opaleskujúci, bezfarebný až žltkastý roztok v sklenej injekčnej liekovke s gumovou zátkou. Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu v 4 ml roztoku alebo 400 mg bevacizumabu v 16 ml roztoku. Každé balenie lieku MVASI obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co. Dublin,
Írsko

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co. Dublin,
Írsko

Výrobca

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandsko

Výrobca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s. r. o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf.: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: + 372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp.z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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