

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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

1. NÁZOV LIEKU

Vegzelma 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentrátu obsahuje 25 mg bevacizumabu*.

Každá liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu v 4 ml.

Každá liekovka obsahuje 400 mg bevacizumabu v 16 ml.

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

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

Pomocné látky so známym účinkom

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číry slabo opaleskujúci bezfarebný až svetlohnedý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

Vegzelma v kombinácii s kapecitabínom je indikovaná 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 Vegzelmou v kombinácii s kapecitabínom. Ďalšie informácie o (HER2) stave pozri v časti 5.1.

Vegzelma pridaná k chemoterapii na báze platiny je indikovaná ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s neresekovateľným pokročilým, metastatickým alebo recidivujúcim nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC), s histologickým nálezom iným ako s prevahou skvamózných buniek.

Vegzelma v kombinácii s erlotinibom je indikovaná ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s neresekovateľným pokročilým, metastatickým alebo recidivujúcim NSCLC neskvamóznym s

aktivujúcimi mutáciami receptora pre epidermálny rastový faktor (EGFR) (pozri časť 5.1).

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

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

Vegzelma v kombinácii s karboplatinou a gemcitabínom alebo v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom je indikovaná 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 vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (VEGF) alebo liekmi cielenými na VEGF receptor.

Vegzelma v kombinácii s paklitaxelom, topotekanom alebo pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom je indikovaná 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).

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Metastatický karcinóm hrubého čreva alebo konečníka (mCRC)

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

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

Metastatický karcinóm prsníka (mBC)

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

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC)

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

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

Odporúčaná dávka Vegzelmy 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 Vegzelmy a erlotinibom 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 Vegzelmy, 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 Vegzelmy, 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 (mRCC)

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

Liečba rekurentného ochorenia citlivého na platínu: Vegzelma 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 Vegzelmy v monoterapii až do progresie ochorenia. Odporúčaná dávka Vegzelmy je 15 mg/kg telesnej hmotnosti podaná raz za 3 týždne vo forme intravenózneho infúzie.

Liečba rekurentného ochorenia rezistentného na platínu: Vegzelma sa podáva v kombinácii s jedným z nasledujúcich liečiv - paklitaxel, topotekan (podávaný raz týždenne) alebo pegylovaný lipozomálny doxorubicín. Odporúčaná dávka Vegzelmy je 10 mg/kg telesnej hmotnosti podaná raz za 2 týždne vo forme intravenózneho infúzie. Keď sa Vegzelma podáva v kombinácii s topotekanom (podávaným v 1. - 5. deň každé 3 týždne), odporúčaná dávka Vegzelmy 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 krčku maternice

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

Odporúčaná dávka Vegzelmy 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 pacienti:

U pacientov ≥ 65 rokov nie je potrebné upraviť dávkovanie.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene:

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

Pediatrická populácia

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

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

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

Spôsob podávania

Vegzelma je určená 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 alebo podaním lieku

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

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

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

U pacientov, ktorí sú liečení bevacizumabom, môže byť zvýšené riziko gastrointestinálnej perforácie a perforácie 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 bevacizumabom pre pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický karcinóm krčku 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 krčku maternice sú vystavení zvýšenému riziku vzniku fistuly medzi vagínou a ktoroukoľvek časťou GI traktu (gastrointestinálno-vaginálne fistuly). Predošlé ožarovanie je závažným rizikovým faktorom pre vývoj GI-vaginálnych fistúl a všetci pacienti s GI perforáciami mali pozitívny anamnestický údaj o predchádzajúcej rádioterapii. Recidíva nádoru v mieste, ktoré bolo predtým ožarované, predstavuje ďalší dôležitý rizikový faktor vzniku GI vaginálnych fistúl.

Iné ako gastrointestinálne fistuly (pozri časť 4.8)

Pri liečbe bevacizumabom môžu mať pacienti zvýšené riziko vzniku fistúl. U pacientov s tracheozofageálnou (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 Vegzelomou. 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 Vegzelomou.

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 Vegzelomou 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 Vegzelomou. 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 bevacizumabom pridaným k chemoterapii na báze cisplatiny. Vegzelma sa má natrvalo vysadiť, ak medicínsky významnú hypertenziu nie je možné dostatočne zvládnuť antihypertenznou liečbou, alebo ak sa u pacienta rozvinie hypertenzná kríza alebo hypertenzná encefalopatia.

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

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

Proteinúria (pozri časť 4.8)

U pacientov s predchádzajúcim výskytom hypertenzie môže byť pri liečbe bevacizumabom zvýšené riziko vzniku proteinúrie. Existuje dôkaz, že proteinúria všetkých stupňov (podľa US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE verzia 3.0]) môže byť spojená s dávkou. Pred začiatkom liečby a počas liečby sa odporúča sledovať proteinúriu pomocou analýzy moču lakmusovým papierikom. Proteinúria 4. stupňa (nefrotický syndróm) bola pozorovaná až u 1,4% pacientov liečených bevacizumabom. Liečba sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa prejaví nefrotický syndróm (NCI-CTCAE v.3).

Arteriálny tromboembolizmus (pozri časť 4.8)

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

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

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

Venóznym tromboembolizmus (pozri časť 4.8)

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

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

Podávanie Vegzelmy 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 Vegzelmou treba natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa počas liečby Vegzelmou prejavilo krvácanie 3. alebo 4. stupňa (NCI-CTCAE v.3) (pozri časť 4.8).

Pacienti s neliečenými metastázami do CNS boli z klinických skúšok s bevacizumabom obvykle vylúčení, a to na základe zobrazovacích vyšetrení alebo príznakov a symptómov. Riziko krvácania do CNS u takýchto pacientov sa preto v randomizovaných klinických skúšaní prospektívne nehodnotilo (pozri časť 4.8). Pacientov treba sledovať kvôli príznakom a symptómom krvácania do CNS a v prípadoch intrakraniálneho krvácania sa má liečba Vegzelmou 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 zavedením liečby bevacizumabom, pretože takíto pacienti boli vylúčení z klinických štúdií. Pred zavedením liečby je preto u týchto pacientov potrebná

opatrnosť. Avšak u pacientov s venóznou trombózou sa počas liečby neprejavila zvýšená miera závažného krvácania 3. alebo vyššieho stupňa, keď boli liečení plnou dávkou warfarínu súčasne s bevacizumabom (NCI-CTCAE v.3).

Pľúcne krvácanie/hemoptýza

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

Aneuryzmy a arteriálne disekcie

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

Kongestívne zlyhávanie srdca (CHF) (pozri časť 4.8)

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

Väčšina pacientov, u ktorých došlo k CHF, mala metastatický karcinóm prsníka a bola predtým liečená antracyklínmi, rádioterapiou na ľavú časť hrudnej steny alebo mali iné rizikové faktory pre vznik CHF

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

Neutropénia a infekcie (pozri časť 4.8)

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

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

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

Osteonekróza čeľuste (ONJ) (pozri časť 4.8)

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

Invazívne dentálne zákroky sú tiež identifikované ako rizikový faktor. Pred začatím liečby Vegzelom sa má uskutočniť stomatologické vyšetrenie a náležitý preventívny dentálny zákrok. Ak je to možné, má sa u pacientov, ktorí predtým dostávali alebo dostávajú intravenózne bisfosfonáty, vyvarovať invazívnych dentálnych zákrokov.

Intravitreálne použitie

Vegzelma nie je upravená 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 Vegzelom prediskutovať stratégie na zachovanie fertility.

Pomocné látky

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

Tento liek obsahuje 0,4 mg polysorbátu 20 v každom ml. Polysorbáty môžu vyvolávať alergické reakcie. Pacienti s alergiou na polysorbáty nesmú používať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok antineoplastických liekov na farmakokinetiku bevacizumabu

Na základe výsledkov populačných farmakokinetických analýz sa nezistila žiadna klinicky významná interakcia medzi súbežne podávanou chemoterapiou a farmakokinetikou bevacizumabu. Nezistili sa žiadne štatisticky významné, ani klinicky relevantné rozdiely v klírense bevacizumabu u pacientov, ktorým sa bevacizumab podával v monoterapii v porovnaní s pacientmi, ktorým sa bevacizumab podával v kombinácii s interferónom alfa-2a, erlotinibom alebo 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 popísať.

Kombinácia bevacizumabu a sunitinib malátu

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

MAHA je hemolytická porucha, ktorá sa môže prejavovať fragmentáciou erytrocytov, anémiou a trombocytopeniou. U niektorých z týchto pacientov sa navyše pozorovala hypertenzia (vrátane

hypertenznej krízy), zvýšenie hladín kreatinínu a neurologické symptómy. Všetky tieto nálezy boli reverzibilné po ukončení liečby bevacizumabom a sunitinib malátom (pozri *Hypertenzia, Proteinúria, PRES* v časti 4.4).

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

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

Rádioterapia

Bezpečnosť a účinnosť súbežného podávania rádioterapie a bevacizumabu 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 (PFS) a/alebo celkového prežívania (OS) a so zvýšenou toxicitou v porovnaní s bevacizumabom a samotnou chemoterapiou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

O používaní bevacizumabu u gravidných žien nie sú žiadne údaje z klinických štúdií. Štúdie na zvieratách dokázali reprodukčnú toxicitu, vrátane malformácií (pozri časť 5.3). O imunoglobulínoch G (IgG) je známe, že prechádzajú placentou a predpokladá sa, že bevacizumab inhibuje angiogénu v plode, čo môže spôsobiť závažné poruchy (defekty) pri pôrode, ak sa podáva počas gravidity. V post-registračných sledovaniach boli zaznamenané prípady abnormálnych plodov u žien liečených bevacizumabom samotným alebo v kombinácii so známymi embryotoxickými chemoterapeutikami (pozri časť 4.8.). Bevacizumab je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3)

Dojčenie

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

Fertilita

Štúdie toxicity pri opakovanej dávke u zvierat ukázali, že bevacizumab môže mať nepriaznivý vplyv na fertilitu žien (pozri časť 5.3). V klinickom skúšaní fázy III s adjuvantnou liečbou pacientov s kolorektálnym karcinómom podštúdia s premenopauzálnymi ženami preukázala vyšší výskyt nových prípadov ováriálneho zlyhania v skupine s bevacizumabom v porovnaní s kontrolnou skupinou. Po vysadení liečby bevacizumabom sa u väčšiny pacientov funkcia ovárií obnovila. Dlhodobé účinky liečby bevacizumabom na fertilitu nie sú známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

K najzávažnejším nežiaducim reakciám patrili:

- Gastrointestinálne perforácie (pozri časť 4.4).
- Krvácanie, vrátane pľúcneho krvácania/hemoptýzy, ktorá je častejšia u pacientov s NSCLC (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, u ktorých bolo stanovené, že majú príčinnú súvislosť s bevacizumabom:

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

Tabuľka 2 uvádza frekvenciu závažných nežiaducich reakcií. Závažné reakcie sú definované ako nežiaduce príhody stupňa 3-5 podľa NCI-CTCAE s rozdielom aspoň 2 % v porovnaní s kontrolnou skupinou klinických štúdií. 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, avšak bevacizumab v kombinácii s chemoterapeutikami môže tieto reakcie zhoršiť. To zahŕňa napríklad syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie pri podávaní pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu alebo

kapecitabínu a periférnu senzorickú neuropatiu pri podávaní paklitaxelu alebo oxaliplatiny, poruchy nechtov alebo alopeciu pri podávaní paklitaxelu a paronychium pri podávaní erlotinibu.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie podľa frekvencie výskytu

Trieda orgánových systémov (TOS)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáma frekvencia
Infekcie a nákazy		Sepsa, absces ^{b,d} , celulitída, infekcia, infekcia močových ciest		Nekrotizujúca fasciitída ^a		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia, leukopénia, neutropénia ^b , trombocytopénia	Anémia, lymfopénia				
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť, reakcia 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 encefalopatický syndróm ^{a,b,d}	Hypertenzná encefalopatia ^a	
Poruchy oka	Poruchy oka, zvýšená lakrimácia					
Poruchy srdca		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 mikroangiopatia ^{a,b} , hyalínová okluzívna glomerulárna mikroangiopatia ^a , 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 (TOS)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáma frekvencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Krvácanie z konečníka, stomatitída, zápcha, hnačka, nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha	Gastrointestinálna perforácia ^{b,d} , intestinálna perforácia, ileus, obštrukcia čreva, rektovaginálna a fistula ^{d,e} , gastrointestinálne poruchy, proktalgia				Gastrointestinálny vred ^a
Poruchy pečene a žlčových ciest						Perforácia žlčníka ^{a,b}
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Komplikácie hojenia rán ^{b,d} , exfoliatívna dermatitída, suchá koža, zmena sfarbenia kože	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie				
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 prsu	Zlyhanie ovárií ^{b,c,d}	Bolesť v panvovej oblasti				
Vrodené ochorenia v rodinnej anamnéze a genetické poruchy						Abnormality plodu ^{a,b}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, únava, horúčka, bolesť, zápal slizníc	Letargia				
Vyšetrenia	Zníženie telesnej hmotnosti					

Ak sa udalosti zaznamenali v klinických štúdiách vo všetkých frekvenciách i v stupňoch 3-5 nežiaducich reakcií, najvyššia frekvencia výskytu sa pozorovala u pacientov. Údaje nie sú upravené vzhľadom na rôznu dĺžku trvania liečby.

^a Ďalšie informácie si pozrite v tabuľke 3 „Nežiaduce reakcie hlásené z obdobia po registrácii lieku“

^b Výrazy predstavujú skupinu udalostí, ktoré popisujú skôr medicínsky koncept ako jednotlivý stav alebo uprednostňovaný výraz podľa MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities -slovník medicínskej terminológie pre regulačné aktivity). Táto skupina medicínskych výrazov môže mať rovnaký patofyziologický základ (napr. arteriálne tromboembolické reakcie zahŕňajú 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 „Popis vybraných závažných nežiaducich reakcií“.

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

^f Pozorované len u pediatrickej populácie

Tabuľka 2: Závažné nežiaduce reakcie podľa frekvencie výskytu

Trieda orgánových systémov (TOS)	Veľmi časté	Časté	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 , trombocytopenia	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	Cerebrovaskulárna a 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 a 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} , hyalínová okluzívna glomerulárna mikroangiopatia ^c , aneuryzmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Plúcne krvácanie/hemoptýza ^{a,b} , pľúcna embólia, epistaxa, dyspnoe, hypoxia				Plúcna hypertenzia ^c , perforácia nosového septa ^c
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, nauzea, vracanie, bolesť brucha	Intestinálna perforácia, ileus, obštrukcia čreva, rekto-vaginálna fistula ^{c,d} , porucha gastrointestinálne				Gastrointestinálna perforácia ^{a,b} , gastrointestinálny vred ^c , krvácanie z konečníka

Trieda orgánových systémov (TOS)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáma frekvencia
		ho traktu, stomatitída, proktalgia				
Poruchy pečene a žlčových ciest						Perforácia žlčníka ^{b,c}
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Komplikácie hojenia rán ^{a,b} , syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie				
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Fistula ^{a,b} , myalgia, artralgia, svalová slabosť, bolesť chrbta				Osteonekróza čeľuste ^{b,c}
Poruchy obličiek a močových ciest		Proteinúria ^{a,b} ,				
Poruchy reprodukčného systému a prsu		Bolesť v panvovej oblasti				Zlyhanie ovárií ^{a,b}
Vrodené ochorenia v rodinnej anamnéze a genetické poruchy						Abnormality plodu ^{a,c}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, únava	Bolesť, letargia, zápal slizníc				

V tabuľke 2 sú uvedené frekvencie nežiaducich reakcií. Závažné reakcie sú definované ako nežiaduce udalosti stupňa 3-5 podľa NCI-CTCAE s rozdielom aspoň 2 % v porovnaní s kontrolnou skupinou klinických štúdií. V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré vyhodnotil držiteľ rozhodnutia o registrácii ako klinicky významné alebo závažné. Tieto klinicky významné nežiaduce reakcie boli hlásené v klinických štúdiách, ale účinky stupne 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 tabuľke 2 v stĺpci označenom „Neznáma frekvencia“.

^a Výrazy predstavujú skupinu udalostí, ktoré popisujú skôr medicínsky koncept ako jednotlivý stav alebo uprednostňovaný výraz podľa MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities -slovník medicínskej terminológie pre regulačné aktivity). Táto skupina medicínskych výrazov môže mať rovnaký patofyziologický základ (napr. arteriálne tromboembolické reakcie zahŕňajú cerebrovaskulárnu príhodu, infarkt myokardu, prechodný ischemický atak a ďalšie arteriálne tromboembolické reakcie).

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

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

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

Popis vybraných závažných nežiaducich reakcií:

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

Liečba bevacizumabom bola spojená so závažnými prípadmi gastrointestinálnej perforácie.

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

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

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

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

GI-vaginálne fistuly v štúdiu GOG-0240

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

Iné ako 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 krčku maternice (GOG- 0240) hlásilo 1,8% pacientov liečených bevacizumabom a 1,4% pacientov z kontrolnej skupiny iné ako gastrointestinálno-vaginálne, vezikálne fistuly alebo fistuly na ženskom pohlavnom ústrojenstve.

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

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

Hojenie rán (pozri časť 4.4)

Keďže bevacizumab môže mať nežiaduci vplyv na hojenie rán, pacienti do 28 dní po rozsiahlej operácii boli vylúčení z účasti v klinických skúšaníach fázy III.

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

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

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

Hypertenzia (pozri časť 4.4)

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

V štúdii JO25567 boli všetky stupne hypertenzie pozorované u 77,3% pacientov, ktorí dostávali bevacizumab v kombinácii s erlotinibom ako prvolíniovú liečbu neskvamózneho NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR, v porovnaní so 14,3% pacientov, ktorí boli liečení samotným erlotinibom. Hypertenzia 3. stupňa sa vyskytla u 60 % pacientov liečených bevacizumabom v kombinácii s erlotinibom, v porovnaní s 11,7% pacientov liečených samotným erlotinibom. Hypertenzia 4. a 5. stupňa nebola zaznamenaná.

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

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

Riziko hypertenzie spojenej s bevacizumabom nekorelovalo so základnými charakteristikami pacienta, so samotným ochorením alebo súčasne prebiehajúcou liečbou.

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

U pacientov, ktorí sú liečení bevacizumabom, sa zaznamenali zriedkavé prípady rozvinutia príznakov a symptómov, ktoré sú konzistentné s PRES, zriedkavou neurologickou poruchou. Môže sa prejaviť ako záchvaty, bolesť hlavy, zmena mentálneho stavu, poruchy videnia alebo kortikálna slepota, spolu s hypertenziou alebo bez nej. Klinický prejav PRES je často nešpecifický a preto diagnóza PRES si vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu, najlepšie MRI.

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

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

Proteinúria (pozri časť 4.4):

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

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

g/24 hod k pozastaveniu liečby bevacizumabom až do návratu hodnôt na < 2 g/24 hod.

Krvácanie (pozri časť 4.4)

V klinických skúšaní sa pri všetkých indikáciách celkový výskyt udalostí spojených s krvácaním 3.-5. stupňa podľa (NCI-CTCAE v.3) pohyboval v rozmedzí od 0,4 % do 6,9% u pacientov liečených bevacizumabom v porovnaní s až 4,5% pacientov v kontrolnej skupine s chemoterapiou.

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

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

Krvácanie spojené s nádorovým ochorením (pozri časť 4.4)

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

U pacientov s NSCLC okrem prevládajúceho histologického nálezu skvamózných buniek, boli 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 vyskytlo tiež v zriedkavých prípadoch u iných typov a miest nádorov vrátane prípadov krvácania do centrálneho nervového systému (CNS) u pacientov s metastázami do CNS (pozri časť 4.4).

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

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

Menej často sa vyskytovalo menšie mukokutánne krvácanie na iných miestach, napríklad krvácanie

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

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

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

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

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

Z klinického skúšania (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 venózne tromboembolickej reakcii, môžu byť vystavení zvýšenému riziku jej opakovaného výskytu, ak dostávajú bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou oproti samotnej chemoterapii.

Kongestívne zlyhávanie srdca (CHF)

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

antracyklín + bevacizumab (6,2 %) a antracyklín + placebo (6,0 %).

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

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

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

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

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

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

Infekcie

Z klinického skúšania (GOG-0240) u pacientov s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčku maternice boli hlásené infekcie 3.-5. stupňa závažnosti až u 24 % pacientov liečených bevacizumabom v kombinácii s paklitaxelom a topotekanom v porovnaní so 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 Vegzelomou môže byť spojený znížený počet neutrofilov, bielych krviniek a prítomnosť bielkovín v moči.

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

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

Ďalšie osobitné skupiny populácie

Starší pacienti

V randomizovaných klinických skúšaní bol vek > 65 rokov spojený so zvýšeným rizikom výskytu arteriálnych tromboembolických reakcií vrátane cerebrovaskulárnych príhod, prechodných ischemických atakov a infarktu myokardu. 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 alopecie, zápal sliznice, periférna senzorická neuropatia, proteinúria a hypertenzia a ich výskyt bol minimálne o 5 % vyšší v ramene CT+BV u pacientov vo veku ≥ 65 rokov liečených bevacizumabom v porovnaní s pacientmi vo veku ≤ 65 rokov liečených bevacizumabom.

U starších pacientov (> 65 rokov) sa nepozorovalo zvýšenie výskytu iných reakcií vrátane gastrointestinálnej perforácie, komplikácií pri hojení rán, CHF a krvácania v porovnaní s pacientami 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 metastatického rabdomyosarkómu a sarkómu mäkkého tkaniva okrem rabdomyosarkómu, bol bezpečnostný profil u detí liečených bevacizumabom porovnateľný s profilom u dospelých liečených bevacizumabom.

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

Postmarketingová skúsenosť

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené z obdobia po registrácii lieku

<i>Trieda orgánových systémov (TOS)</i>	<i>Reakcie (frekvencia*)</i>
<i>Infekcie a nákazy</i>	Nekrotizujúca fasciitída, zvyčajne sekundárna pri komplikáciách hojenia rán, pri gastrointestinálnej perforácii alebo pri vytvorení fistuly (zriedkavo) (pozri tiež časť 4.4)
<i>Poruchy imunitného systému</i>	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 tiež vyššie časť 4.4 <i>Reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaktického šoku)/reakcie na infúziu</i>). Anafylaktický šok (zriedkavé) (pozri tiež časť 4.4)
<i>Poruchy nervového systému</i>	Hypertenzná encefalopatia (veľmi zriedkavé) (pozri tiež časť 4.4 a <i>Hypertenzia</i> v časti 4.8) Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES) (zriedkavé) (pozri tiež časť 4.4)
<i>Poruchy ciev</i>	Renálna trombotická mikroangiopatia pri súbežnom použití sunitinibu alebo bez neho a hyalínová okluzívna glomerulárna mikroangiopatia, ktorá sa môže klinicky prejavovať ako proteinúria (neznáme). Ďalšie informácie o proteinúrii pozri v časti 4.4 a <i>Proteinúria</i> v časti 4.8.
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Perforácia nosového septa (nie je známa), pľúcna hypertenzia (nie je známa), dysfónia (časté)
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Gastrointestinálny vred (nie je známa)
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Perforácia žlčníka (nie je známa)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Prípady osteonekrózy čeľuste (ONJ) boli hlásené u pacientov liečených bevacizumabom, z ktorých väčšina sa vyskytla u pacientov, ktorí mali zistené rizikové faktory pre ONJ, zvlášť u pacientov, ktorí boli liečení intravenóznymi bisfosfonátmi a/alebo mali v anamnéze zubné ochorenie, ktoré vyžaduje invazívny stomatologický zákrok (pozri tiež časť 4.4) Prípady osteonekrózy v inej lokalizácii než mandibulárnej boli pozorované v pediatrickej populácii liečenej bevacizumabom (pozri časť 4.8. <i>Pediatrická populácia</i>).
<i>Vrodené pozuchy, ochorenia v rodinnej anamnéze a genetické poruchy</i>	Prípady abnormálit 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

Vegzelma je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Bevacizumab sa viaže na 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 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

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, kontrolovaných klinických skúšaní v kombinácii s chemoterapiou prvej línie na báze fluoropyrimidínu. 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 (5FU/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 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 randomizovanej, dvojito zaslepeného, kontrolovaného klinického skúšania, pri ktorom sa hodnotil bevacizumab v kombinácii s IFL ako liečba prvej línie metastatického karcinómu hrubého čreva alebo konečníka. 813 pacientov bolo randomizovaných na liečbu IFL + placebo (skupina

1) alebo IFL + bevacizumab (5 mg/kg, každé 2 týždne, skupina 2). Tretia skupina so 110 pacientami 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 rokov; celkový stav pacienta hodnotený podľa škály ECOG bol u 56,6 % pacientov 0, u 43 % pacientov hodnota 1 a u 0,4 % pacientov hodnota 2. 15,5 % pacientov podstúpilo predtým rádioterapiu a 28,4 % pacientov podstúpilo chemoterapiu.

Premennou primárnej účinnosti v skúšaní bolo OS. Pridanie bevacizumabu k IFL viedlo k štatisticky významnému zvýšeniu OS, PFS a celkovej miery odpovede (pozri tabuľku 4). Klinický prínos vzhľadom na OS sa pozoroval vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách pacientov vrátane pacientov, u ktorých bol definovaný vek, pohlavie, stav výkonnosti, miesto primárneho nádoru, počet postihnutých orgánov a dĺžka metastatického ochorenia.

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

Tabuľka 4 Výsledky účinnosti skúšania AVF2107g

	AVF2107g	
	Skupina 1 IFL + placebo	Skupina 2 IFL + bevacizumab ^a
Počet pacientov	411	402
Celkové prežívanie		
Medián (mesiace)	15,6	20,3
95 % IS	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard ratio ^b	0,660 p-hodnota = 0,00004	
Prežívanie bez progresie ochorenia		
Medián (mesiace)	6,2	10,6
Hazard ratio	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 OS 18,3 mesiacov a stredná hodnota PFS bola 8,8 mesiacov.

AVF2192g

Toto bola II. fáza randomizovaného, dvojito zaslepeného, kontrolovaného klinického skúšania, pri ktorom sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť bevacizumabu v kombinácii s 5-FU/FA ako liečby prvej línie metastatického karcinómu hrubého čreva a konečníka u pacientov, ktorí neboli optimálnymi kandidátmi na liečbu prvej línie irinotekanom. 105 pacientov bolo randomizovaných do skupiny 5-FU/FA + placebo a 104 pacientov do skupiny 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg, každé 2 týždne). Liečba pokračovala až do progresie ochorenia. Pridanie bevacizumabu 5 mg/kg každé dva týždne k 5-FU/FA viedlo k vyššej miere objektívnej odpovede, k významne dlhšiemu PFS a trend dlhšieho prežitia sa porovnával s 5-FU/FA chemoterapiou samotnou.

AVF0780g

Toto bola II. fáza randomizovaného kontrolovaného otvoreného klinického skúšania, ktoré skúmalo bevacizumab v kombinácii s 5-FU/FA ako liečbu prvej línie metastatického kolorektálneho karcinómu. 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 pacientami dostávala bolus 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg každé 2 týždne). Pacienti boli liečení až do progresie ochorenia. Primárnym výsledkom skúšania bola miera objektívnej odpovede a PFS. Pridanie bevacizumabu 5 mg/kg každé dva týždne k 5-FU/FA viedlo k vyššej miere objektívnej odpovede, k dlhšiemu PFS a trend dlhšieho prežitia sa

porovnával s 5-FU/FA chemoterapiou samotnou (pozri tabuľku 5). Tieto údaje o účinnosti sú zhodné s výsledkami skúšania AVF2107g.

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

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
Hazard ratio ^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
Hazard ratio		0,44	0,69		0,5
p-hodnota	-	0,0049	0,217		0,0002
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 k bevacizumabu) klinické skúšanie III. fázy skúmajúce bevacizumab v dávke 7,5 mg/kg podávanej raz za 3 týždne v kombinácii s perorálnym kapecitabínom a intravenóznou oxaliplatinou (XELOX), alebo bevacizumab v dávke 5 mg/kg podávanej raz za 2 týždne v kombinácii s leukovorínom a bolusom 5-fluóruracilu a následnou infúziou 5- fluóruracilu a intravenóznou oxaliplatinou (FOLFOX-4). Skúšanie pozostávalo z dvoch častí: z úvodnej nezaslepenej časti s 2 skupinami (časť I), v ktorej boli pacienti randomizovaní do dvoch rôznych liečebných skupín (XELOX a FOLFOX-4) a z následnej časti s faktoriálnym dizajnom 2 x 2 so 4 skupinami (časť II), v ktorej boli pacienti náhodne zaradení do štyroch liečebných skupín (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). V časti II bola liečba pridelená dvojito zaslepeným spôsobom vzhľadom k bevacizumabu.

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

Tabuľka 6 Liečebné režimy v skúšaní N016966 (mCRC)

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

Primárnym ukazovateľom účinnosti v skúšaní bola dĺžka PFS. 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 PFS a OS v populácii pacientov, ktorí boli podľa protokolu štúdie vhodní pre zaradenie do štúdie.
- Pri celkovom porovnaní sa preukázalo, že v skupinách, ktoré dostávali bevacizumab, bola liečba účinnejšia ako v skupinách, ktoré dostávali samotnú chemoterapiu, a to z hľadiska PFS v populácii všetkých randomizovaných (intent-to-treat, ITT) pacientov (tabuľka 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
Hazard ratio (97,5 % IS) ^a	0,83 (0,72 - 0,95)		
Sekundárne cieľové ukazovatele			
Medián PFS (počas liečby)**	7,9	10,4	< 0,0001
Hazard ratio (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
Hazard ratio (97,5 % IS)	0.89 (0.76 - 1.03)		

* Analýza OS v čase uzávierky klinických údajov k 31. januáru 2007

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

^a Vzhľadom na kontrolnú skupinu

V podskupine pacientov liečenými s FOLFOX-4 bol medián prežívania bez progresie 8,6 mesiacov u pacientov liečených placebom a 9,4 mesiacov u pacientov liečených bevacizumabom, HR = 0,89; 97,5 % IS = [0,73; 1,08], p-hodnota = 0,1871, zhodné výsledky boli v podskupine pacientov liečenými s XELOX, 7,4 mesiacov oproti 9,3 mesiacom, HR = 0,77; 97,5 % IS = [0,63; 0,94]; p-hodnota = 0,0026.

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

ECOG E3200

Toto skúšanie bolo randomizované, aktívne kontrolované, otvorené skúšanie III. fázy skúmajúce bevacizumab v dávke 10 mg/kg podávanej raz za 2 týždne v kombinácii s leukovorínom a bolusom 5-fluóruracilu a následnou infúziou 5-fluóruracilu a 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 OS, definované ako doba trvajúca od randomizácie do úmrtia z akejkoľvek príčiny. Randomizovaných bolo osemstodvadsaťdeväť pacientov (292 do skupiny s FOLFOX-4, 293 do skupiny s bevacizumabom + FOLFOX-4 a 244 do skupiny s bevacizumabom v monoterapii). Pridanie bevacizumabu k FOLFOX-4 viedlo k štatisticky významnému predĺženiu prežívania. Zistili sa aj štatisticky významné zlepšenia v PFS 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
Hazard ratio ^b	0,751 (p-hodnota = 0,0012)	
Prežívanie bez progresie ochorenia		
Medián (mesiace)	4,5	7,5
Hazard ratio	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 OS medzi pacientmi, ktorí dostávali bevacizumab v monoterapii a pacientmi liečenými s FOLFOX-4. PFS a miera objektívnej odpovede boli horšie v skupine pacientov liečených bevacizumabom v monoterapii v porovnaní so skupinou pacientov liečených s FOLFOX-4.

ML18147

Toto skúšanie bolo randomizované, kontrolované, otvorené skúšanie III. fázy skúmajúce bevacizumab v dávke 5,0 mg/kg podávanej raz za 2 týždne alebo v dávke 7,5 mg/kg podávanej raz za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou fluórpyrimidín oproti samotnej chemoterapii obsahujúcej fluórpyrimidín u pacientov s mCRC, ktorí progredovali po chemoterapii obsahujúcej bevacizumab v prvej línii.

Pacienti s histologicky potvrdeným mCRC a s progresiou ochorenia boli randomizovaní v pomere 1:1 v priebehu 3 mesiacov po vysadení liečby bevacizumabom prvej línie, aby dostávali chemoterapiu obsahujúcu fluórpyrimidín/oxaliplatinu alebo fluórpyrimidín/irinotekan (chemoterapia bola zmenená v závislosti od chemoterapie prvej línie) s bevacizumabom alebo bez neho. Liečba sa podávala až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity. Primárnym meradlom výsledkov bolo OS definované ako doba trvajúca od randomizácie do úmrtia z akejkoľvek príčiny.

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

Tabuľka 9 Výsledky účinnosti zo skúšania ML18147 (ITT populácia)

	ML18147	
	Chemoterapia obsahujúca fluórpyrimidín/irinotekan alebo fluórpyrimidín/oxaliplatinu	Chemoterapia obsahujúca fluórpyrimidín/irinotekan alebo fluórpyrimidín/oxaliplatinu + bevacizumab ^a
Počet pacientov	410	409
Celkové prežívanie		
Medián (mesiace)	9,8	11,2
Hazard ratio ^b (95 % interval spoľahlivosti)	0,81(0,69, 0,94) (p-hodnota = 0,0062)	
Prežívanie bez progresie ochorenia		
Medián (mesiace)	4,1	5,7
Hazard ratio (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 PFS. Miera objektívnej odpovede bola nízka v oboch terapeutických skupinách a rozdiel nebol významný.

V štúdi E3200 sa podávala dávka bevacizumabu ekvivalentná týždennej dávke 5 mg/kg u pacientov, ktorí nedostávali predtým bevacizumab, zatiaľ čo v štúdi ML 18147 sa podávala dávka ekvivalentná týždennej dávke 2,5 mg/kg bevacizumabu u pacientov, ktorí boli preliečení bevacizumabom. Porovnanie údajov o účinnosti a bezpečnosti z týchto 2 štúdií je limitované rozdielmi v oboch štúdiách, hlavne v populáciách pacientov, predchádzajúcim 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 štúdi E3200, HR 0,81 v štúdi ML18147) a PFS (HR 0,518 v štúdi E3200; HR 0,68 v štúdi ML18147). Z hľadiska bezpečnosti bol vyšší celkový výskyt nežiaducich účinkov stupňa 3-5 v štúdi E3200 v porovnaní so štúdiou ML18147.

Metastatický karcinóm prsníka (mBC)

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

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 „endpointom“ tohto skúšania bolo PFS na základe vyhodnotenia progresie ochorenia skúšajúcim. Okrem toho bolo vykonané aj nezávislé hodnotenie primárneho „endpointu“. Výsledky skúšania sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10 Výsledky účinnosti zo skúšania E2100

Prežívanie bez progresie				
	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 bevacizumabuu v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s chemoterapiou plus placebom ako liečby prvej línie u pacientov s HER2-negatívnym metastatickým alebo lokálne recidivujúcim karcinómom prsníka.

Chemoterapia bola zvolená podľa zváženia skúšajúceho lekára pred randomizáciou v pomere 2:1, aby pacienti dostávali buď chemoterapiu plus bevacizumab alebo chemoterapiu plus placebo. Výber chemoterapie zahŕňal kapecitabín, taxán (paklitaxel viazaný na proteíny, docetaxel), liečivá na báze antracyklínu (doxorubicín/cyklofosfamid, epirubicín/cyklofosfamid, 5-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, ktorí dostávali kapecitabín v kombinácii s bevacizumabom alebo placebom. Primárnym "endpointom" klinického skúšania bolo PFS hodnotené skúšajúcim lekárom. Zároveň, primárny "endpoint" bol hodnotený nezávislou revíznou komisiou (IRC).

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

Tabuľka 11 Výsledky účinnosti v štúdi 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
Hazard ratio 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 tri týždne

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

V nestratifikovanej analýze PFS (hodnotená skúšajúcim lekárom) neboli cenzurované údaje pre liečbu nešpecifikovanú v protokole začatú pred zdokumentovaním progresie ochorenia. Výsledky tejto analýzy boli takmer zhodné s výsledkami primárneho PFS.

Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC)

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

Bezpečnosť a účinnosť bevacizumabu pridaného k chemoterapii na báze platiny ako liečby prvej línie u pacientov s neskvamóznym NSCLC sa sledovala v skúšaní E4599 a BO17704. Prínos OS bol preukázaný v skúšaní E4599 s dávkou bevacizumabu 15 mg/kg telesnej hmotnosti raz za 3 týždne. Skúšanie BO17704 preukázalo, že obidve dávky bevacizumabu, 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti raz za 3 týždne a 15 mg/kg telesnej hmotnosti raz za 3 týždne, zvýšili PFS a mieru celkovej odpovede.

E4599

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

Pacienti boli randomizovaní do skupiny, ktorá dostávala bevacizumab pridaný k chemoterapii na báze platiny (paklitaxel 200 mg/m² a karboplatinu AUC=6,0; oba intravenóznou infúziou) (PC) v deň 1 každého 3-týždňového cyklu až do 6 cyklov alebo PC v kombinácii s bevacizumabom v dávke 15 mg/kg telesnej hmotnosti, intravenóznou infúziou deň 1 každého 3-týždňového cyklu. Po ukončení šiestich cyklov chemoterapie karboplatinou-paklitaxelom alebo po predčasnom ukončení chemoterapie, pacienti liečení bevacizumabom + karboplatinou + paklitaxelom pokračovali v liečbe bevacizumabom v monoterapii každé 3 týždne až do progresie ochorenia. 878 pacientov bolo randomizovaných do dvoch ramien.

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

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

Tabuľka 12 Výsledky účinnosti zo skúšania E4599

	Rameno 1	Rameno 2
	Karboplatina/ paklitaxel	Karboplatina/ paklitaxel + bevacizumab 15 mg/kg každé 3 týždne
Počet pacientov	444	434
Celkové prežívanie		
Medián (mesiace)	10,3	12,3
Hazard ratio	0,80 (p = 0,003) 95 % IS (0,69; 0,93)	
Prežívanie bez progresie ochorenia		
Medián (mesiace)	4,8	6,4
Hazard ratio	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 OS menej výrazný v podskupine pacientov, ktorí nemali adenokarcinóm v histologickom náleze.

BO17704

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

Pacienti boli randomizovaní do skupiny, ktorá dostávala chemoterapiu na báze platiny, cisplatinu 80 mg/m² intravenóznou infúziou v deň 1 a gemcitabín 1 250 mg/m² intravenóznou infúziou v deň 1 a 8 každého 3-týždňového cyklu až do 6 cyklov (CG) s placebom alebo CG s bevacizumabom v dávke 7,5 alebo 15 mg/kg telesnej hmotnosti intravenóznou infúziou v deň 1 každého 3-týždňového cyklu. Pacienti v ramenách s bevacizumabom mohli dostať bevacizumab v monoterapii každé 3 týždne až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Výsledky skúšania ukázali, že 94 % (277 / 296) vhodných pacientov pokračovalo v 7. cykle v monoterapii bevacizumabom. Vysoký podiel pacientov (približne 62 %) následne prešiel na liečbu rôznymi protinádorovými liekmi nešpecifikovanými v protokole, ktoré mohli mať vplyv na výsledok analýzy OS.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13 Výsledky účinnosti 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)
Hazard ratio		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)
Hazard ratio		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 sledovaným parametrom bolo PFS, ktoré sa hodnotilo nezávislým posúdením. Medzi sekundárne sledované parametre boli zahrnuté OS, podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu, podiel pacientov, u ktorých neprišlo k progresii (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 ramene s erlotinibom + bevacizumabom nevedlo k prerušeniu ďalšej zložky študijnej liečby, tak ako to bolo stanovené v protokole.

Výsledky účinnosti v štúdiu sú uvedené v Tabuľke 14.

Tabuľka 14 Výsledky účinnosti v štúdií JO25567

	Erlotinib N = 77[#]	Erlotinib + bevacizumab N = 75[#]
PFS [^] (mesiace) medián	9,7	16,0
HR (95%IS) p-hodnota	0,54 (0,36; 0,79) 0,0015	
Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu		
Podiel (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p-hodnota	0,4951	
Celkové prežívanie*		
medián (mesiace)	47,4	47,0
HR (95%IS) p-hodnota	0,81 (0,53;1,23) 0,3267	

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

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

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

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

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

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

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

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

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 15.

Tabuľka 15 Výsledky účinnosti 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
Hazard ratio	0,63	
95 % IS	0,52; 0,75	
	(p-hodnota < 0,0001)	
Miera objektívnej odpovede (%) u pacientov s merateľným ochorením		
N	289	306
Miera odpovede	12,8 %	31,4 %
	(p-hodnota < 0,0001)	
Celkové prežívanie		
Medián (mesiace)	21,3	23,3
Hazard ratio	0,91	
95 % IS	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 hazard ratio 0,78 (95 % IS [0,63;0,96], $p = 0,0219$), ktorá svedčí o 22 % znížení rizika úmrtia u pacientov v skupine s bevacizumabom + IFN alfa-2a v porovnaní so skupinou s IFN alfa-2a.

U deväťdesiatich siedmich (97) pacientov v skupine s IFN alfa-2a a 131 pacientov v skupine s bevacizumabom bola dávka IFN alfa-2a znížená z 9 MIU na 6 alebo 3 MIU trikrát týždenne tak, ako to bolo vopred špecifikované v protokole. Zníženie dávky IFN alfa-2a zrejme neovplyvnilo účinnosť kombinácie bevacizumabu a IFN alfa-2a založenej na miere 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 nevedelo 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 placebom (n

= 40). Priebežná analýza ukázala, že v skupine s dávkou 10 mg/kg v porovnaní so skupinou s placebom došlo k významnému predĺženiu času do progresie ochorenia (Hazard ratio, 2,55; $p < 0,001$). V skupine s dávkou 3 mg/kg bol oproti skupine s placebom malý rozdiel hraničnej významnosti v čase do progresie ochorenia (Hazard ratio, 1,26; $p = 0,053$). Štyria pacienti dosiahli objektívnu (čiastočnú) odpoveď, pričom všetci dostávali bevacizumab v dávke 10 mg/kg; celková miera odpovede (overall response rate, ORR) pre skupinu s dávkou 10 mg/kg bola 10 %.

Epiteliálny karcinóm vaječníkov, karcinóm fallopiovej trubice a primárny peritoneálny karcinóm

Prvá línia liečby karcinómu vaječníkov

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

GOG-0218

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

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

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

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

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

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

Klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ, ktorým bolo 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
Hazard ratio (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
Hazard ratio (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 OS uskutočnená po úmrtí 46,9 % pacientov.

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

- Protokolom špecifikovaná analýza PFS hodnotená skúšajúcim (bez cenzurovania pre progresiu CA-125 alebo neprotokolovej liečby [NPT]) preukázala stratifikovaný pomer rizika 0,71 (95% IS: 0,61-0,83, jednostranná long-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 long-rank hodnota < 0,0001), keď sa CPB15+ porovnáva s CPP, s mediánom PFS 12 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 long-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
Hazard ratio (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
Hazard ratio (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
Hazard ratio (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 (len 3. stupeň alebo histologický nález svetlých buniek; n = 142) alebo s FIGO štádiom IIIB – IV (všetky stupne a všetky histologické typy, n = 1 386) po chirurgickom zákroku (NCI-CTCAE v.3). V tejto štúdii bola použitá klasifikácia štádií FIGO, verzia z roku 1988.

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

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

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

Väčšina pacientov zaradených do štúdie boli belosi (96 %); medián veku bol 57 rokov v oboch liečených skupinách, 25 % pacientov v každej liečenej skupine bolo vo veku 65 rokov alebo viac a približne 50 % pacientov malo ECOG PS 1; 7 % pacientov v každej liečenej skupine malo ECOG PS 2. Väčšina pacientov mala EOC (87,7 %), po ktorom nasleduje PPC (6,9 %) a FTC (3,7 %) alebo zmes troch pôvodov (1,7 %). Väčšina pacientov mala FIGO štádium III (obidve skupiny 68 %), po ktorom nasledovalo FIGO štádium IV (13 % a 14 %), FIGO štádium II (10 % a 11 %) a FIGO štádium I (9 % a

7 %). Väčšina pacientov v každej liečenej skupine (74 % a 71 %) mala na začiatku klinickej štúdie slabo diferencované (stupeň 3) (NCI-CTCAE v.3) primárne nádory. Incidencia každého histologického podtypu EOC bola podobná medzi liečenými skupinami; 69 % pacientov v každej liečenej skupine mala serózný adenokarcinóm histologického typu.

Primárny cieľový ukazovateľ bol PFS hodnotený skúšajúcim pomocou RECIST.

Klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ, ktorým bolo 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
Hazard ratio (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
Hazard ratio (95 % IS)	0,99 [0,85; 1,15] (p-hodnota = 0,8910)	

¹ U pacientov s ochorením merateľným na začiatku štúdie

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

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

Primárna analýza PFS hodnotená skúšajúcim s dátumom ukončenia zhromažďovania údajov 28. február 2010 preukázala nestratifikovaný pomer rizika 0,79 (95 % IS: 0,68-0,91, dvojstranná long-rank hodnota 0,0010) s mediánom PFS 16,0 mesiacov v CP skupine a 18,3 mesiacov 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
Hazard ratio (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
Hazard ratio (95 % IS) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
Randomizovaní pacienti v štádiu IV		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Medián PFS (mesiace)	10,1	13,5
Hazard ratio (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 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 a ktorí nedostávali chemoterapiu pre recidivujúce ochorenie a ktorí

nedostávali predchádzajúcu liečbu bevacizumabom alebo inými inhibítormi VEGF alebo látkami cielenými na receptory VEGF.

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

- karboplatiny (AUC4, 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 (AUC4, 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 PFS vychádzajúce z posúdenia skúšajúceho pomocou modifikácie RECIST 1,0. Ďalšie koncové ukazovatele zahŕňali objektívnu odpoveď, trvanie odpovede, OS a bezpečnosť. Uskutočnilo sa aj nezávislé hodnotenie primárneho cieľového ukazovateľa.

Výsledky tejto klinickej štúdie sú zhrnuté v tabuľke 20.

Tabuľka 20 Výsledky účinnosti z klinickej štúdie AVF4095

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
Hazard ratio (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
Hazard ratio (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	
Hazard ratio (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
Hazard ratio (95 % IS)	0,41 (0,29 -0,58)	
> 12 mesiacov (n=282)		
Medián	9,7	12,4
Hazard ratio (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 platínu 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 OS. Hlavným sekundárnym cieľovým ukazovateľom bolo PFS. Výsledky sú uvedené v tabuľke 22.

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

Primárny cieľový ukazovateľ		
Celkové prežívanie	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Medián OS (mesiace)	37,3	42,6
Hazard ratio (95% IS) (eCRF) ^a	0,823 [IS: 0,680; 0,996]	
p-hodnota	0,0447	
Hazard ratio (95% IS) (registračný formulár) ^b	0,838 [IS: 0,693; 1,014]	
p-hodnota	0,0683	
Sekundárny cieľový ukazovateľ		
Prežívanie bez progresie ochorenia	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Medián PFS (mesiace)	10,2	13,8
Hazard ratio (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 odporúčaní na hodnotenie tumorov RECIST (verzia 1.1). Eur J Cancer. 2009;45: 228Y247).

^a Hazard ratio sa odhadovalo pomocou Coxového modelu proporčného rizika stratifikovaného podľa dĺžky obdobia bez liečby platínou pred zaradením do 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 ramenami hodnotiaca 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 liečivo mohlo 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 pre 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 ramenách 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 ramene CT, a 29,8 % a 9,0% v ramene 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 účinky bol 8,8 % v ramene CT a 43,6 % v ramene CT+BV (väčšina nežiaducich účinkov bola 2. alebo 3. stupňa) a medián času do ukončenia liečby bol 5,2 mesiaca v ramene CT+BV v porovnaní s 2,4 mesiacom v ramene CT. Pomer prerušenia liečby pacientov vo veku ≥ 65 rokov vzhľadom na nežiaduce účinky bol 8,8 % v ramene CT a 50 % v ramene CT+BV. Hazard Ratio 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 OS. 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
Hazard ratio (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
Hazard ratio (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 OS 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 PFS a OS podľa kohort chemoterapie

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

Karcinóm krčku 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 krčku maternice sa hodnotila 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; 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
- 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; 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 2; 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 1 plus bevacizumab 15 mg/kg vo forme intravenózneho infúzie v 1. deň
- 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
- Paklitaxel 175 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie počas 3 hodín v 1. deň a topotekan 0,75 mg/m^{2vo} vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút v 1.-3. deň plus bevacizumab 15 mg/kg vo forme intravenózneho infúzie v 1. deň

Pacienti, ktorí spĺňali kritériá pre zaradenie mali pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický nádor dlaždicových buniek, adenoskvamózny karcinóm alebo adenokarcinóm krčku maternice a nemohli podstúpiť liečbu chirurgickým zákrokom a/alebo radiačnú terapiu a tiež nedostávali predchádzajúcu liečbu bevacizumabom alebo inými inhibítormi VEGF alebo látkami cielenými na receptory VEGF. Priemerný vek v skupine užívajúcej samotnú chemoterapiu bol 46,0 rokov (rozpätie: 20-83) a 48,0 rokov (rozpätie: 22-85) v skupine užívajúcej chemoterapiu + bevacizumab; s 9,3% pacientov v skupine užívajúcej samotnú chemoterapiu a 7,5% pacientov v skupine užívajúcej chemoterapiu + bevacizumab, 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% skupine samotnej chemoterapie a 76,2% v skupine chemoterapia + bevacizumab), mala postihnuté lymfatické uzliny (50,2% v skupine samotnej chemoterapie a 56,4% v skupine chemoterapia + bevacizumab) a neužívali platínu v období ≥ 6 mesiacov (72,5% v skupine samotnej chemoterapie a 64,4% v skupine chemoterapia + bevacizumab).

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo OS. Sekundárny cieľový ukazovateľ zahŕňal PFS a mieru objektívnej odpovede. Výsledky primárnej a následnej analýzy liečby bevacizumabom a porovnanie druhov liečby v štúdií sú zobrazené v uvedenom poradí v Tabuľke 25 a Tabuľke 26.

Tabuľka 25 Výsledky účinnosti liečby bevacizumabom zo štúdie GOG-0240

	Chemoterapia (n = 225)	Chemoterapia + <u>bevacizumab</u> (n = 227)
<u>Primárny cieľový ukazovateľ</u>		
Celkové prežívanie – primárna analýza⁶		
Medián (mesiace) ¹	12,9	16,8
Hazard ratio [95% IS]	0,74 [0,58; 0,94] (p-hodnota ⁵ = 0,0132)	
Celkové prežívanie – následná analýza⁷		
Medián (mesiace) ¹	13,3	16,8
Hazard ratio [95% IS]	0,76 [0,62, 0,94] (p-hodnota ^{5,8} = 0.0126)	
<u>Sekundárny cieľový ukazovateľ</u>		
Prežívanie bez progresie – primárna analýza⁶		
Medián PFS (mesiace) ¹	6,0	8,3
Hazard ratio [95% IS]	0,66 [0,54; 0,81] (p-hodnota ⁵ <0,0001)	
Najlepšia celková odpoveď⁶– primárna analýza⁶		
Miera odpovede ²	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95% IS pre mieru odpovede ³	[27,6 %; 40,4 %]	[38,8 %; 52,1 %]
Rozdiel v miere odpovede	11,60 %	
95% IS pre rozdiel v miere odpovede ⁴	[2,4 %; 20,8 %]	
p-hodnota (chi-kvadrát test)	0.0117	

¹ Kaplan-Meierov odhad

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

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

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

⁵ log-rank test (stratifikovaný)

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

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

⁸zobrazené p-hodnoty majú výlučne popisný charakter

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

Porovnanie liečby	Iný faktor	Celkové prežívanie – primárna analýza ¹ Hazard ratio (95% IS)	Celkové prežívanie – následná analýza ² Hazard ratio (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; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 vs. 15,0 mesiacov; p = 0,6267)

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

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

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s bevacizumabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v indikáciách karcinómu prsníka, adenokarcinómu hrubého čreva a konečníka, karcinómu pľúc (malobunkový a nemalobunkový karcinóm), karcinómu obličiek a obličkovej panvičky (okrem nefroblastómu, nefroblastomatózy, sarkómu zo svetlých buniek, mezoblastického nefrómu, karcinómu obličkovej drene a rabdoidného nádoru obličky), karcinómu vaječníkov (okrem rabdoidného tumoru a tumorov zárodočných buniek), karcinómu vajíčkovodov (okrem rabdomyosarkómu tumoru a tumorov zo zárodočných buniek), peritoneálneho karcinómu

(okrem blastómov a sarkómov), karcinómu krčku maternice a tela maternice.

Glióm vysokého stupňa malignity (High-grade glióm)

Protinádorová aktivita sa nepozorovala v dvoch predchádzajúcich štúdiách u celkovo 30 detí vo veku > 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 štúdii 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 (častočné 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 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 i.v. každé dva týždne.

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

Pridanie bevacizumabu k RT/T nepreukázalo v štúdii 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 štúdii 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 centrálného posúdenia, štatisticky významný rozdiel medzi dvoma ramenami liečby s HR (Hazard Ratio) 0,93 (95% IS : 0,61; 1,41; p- hodnota = 0,72). Podľa nezávislého centrálného posúdenia bol rozdiel v ORR (miera odpovede cieľového ukazovateľa) 18 % (IS: 0,6%; 35,3%) medzi dvoma ramenami liečby v malom počte pacientov s hodnotiteľným tumorom na začiatku liečby, ktorí mali potvrdenú odpoveď na liečbu pred použitím akejkoľvek lokálnej liečby a to nasledovne: 27/75 pacientov (36,0 %; 95% IS: 25 %, 47,9 %) v ramene s chemoterapiou a 34/63 pacientov (54,0 %; 95% IS: 40,9 %; 66, 6%) v ramene s bevacizumabom a chemoterapiou. Finálne analýzy 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 udalostí, vrátane nežiaducich a závažných nežiaducich udalostí ≥ 3 . stupňa, bol podobný v oboch ramenách liečby. V žiadnom ramene sa nevyskytol nežiaduci účinok, ktorý by viedol k úmrtiu; všetkým úmrtiam bola pripísaná súvislosť s progresiou ochorenia. Pridanie bevacizumabu k viacerým typom štandardnej liečby sa javilo v tejto pediatrickej populácii ako dobre znášané.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické údaje pre bevacizumab sú dostupné z desiatich klinických skúšaní uskutočnených u pacientov so solídnymi nádormi. Vo všetkých klinických skúškach sa bevacizumab podával ako intravenózna infúzia. Rýchlosť infúzie bola založená na tolerovateľnosti s dĺžkou 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 u králikov po jednej intravenózne dávke ^{125}I -bevacizumabu naznačuje, že jeho metabolický profil je podobný profilu, ktorý sa očakáva u IgG molekuly, ktorá sa neviaže VEGF. Metabolizmus a eliminácia bevacizumabu sú podobné endogénemu IgG, to je hlavne proteolytický telový katabolizmus, vrátane endoteliálnych buniek a nie je závislý primárne na eliminácii obličkami a pečeňou. Väzba IgG na FcRn receptor vedie k ochrane pred bunkovým metabolizmom a dlhým terminálnym polčasom.

Eliminácia

Hodnota klírensu sa v priemere rovná 0,188 l/deň u pacientok a 0,220 l/deň u pacientov. 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 štúdiách s použitím populačného farmakokinetického modelu. Farmakokinetické výsledky preukazujú, že klírens a distribučný objem bevacizumabu, ak sa štandardizujú podľa telesnej hmotnosti, pri znižujúcej sa expozícii s poklesom telesnej hmotnosti, je porovnateľný medzi pediatrickými a mladými dospelými pacientmi. Vek nebol pri farmakokinetike bevacizumabu dávaný do súvislosti pri posudzovaní telesnej hmotnosti.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Štúdie na vyhodnotenie mutagénneho a karcinogénneho potenciálu bevacizumabu neboli uskutočnené.

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie u zvierat na vyhodnotenie účinku na plodnosť. Avšak môže sa očakávať nežiaduci účinok na plodnosť žien, pretože štúdie toxicity opakovanej dávky u zvierat dokázali inhibíciu dozrievania ovariálnych folikulov a pokles/absenciu žltého telieska a s tým spojený pokles hmotnosti vaječníkov a maternice, ako aj pokles počtu menštruačných cyklov.

Dokázalo sa, že bevacizumab je embryotoxický a teratogénny, keď sa podáva králikom. Pozorované účinky zahŕňali pokles v hmotnosti tela matky i plodu, zvýšený počet rezorpcií plodu a zvýšený výskyt špecifických celkových a skeletálnych malformácií plodu. Nežiaduci vplyv na plod sa pozoroval pri všetkých testovaných dávkach, pričom najnižšia dávka viedla k priemerným sérovým koncentráciám približne 3-krát vyšším ako u ľudí, ktorí dostávali 5 mg/kg každé 2 týždne. Informácie o malformáciách plodu pozorované v post-registračných sledovaniach sú uvedené v časti 4.6. Fertilita, gravidita a laktácia a 4.8. Nežiaduce účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrát trehalózy
Fosforečnan sodný
Polysorbát 20
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

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky (100 mg/4 ml).

4 roky (400 mg/16 ml).

Nariedený liek

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného produktu sa dokázala počas obdobia až 60 dní pri teplote od 2 °C do 8 °C po zriedení a počas 7 dní pri teplote maximálne 30 °C v 0,9 % roztoku chloridu sodného. Z mikrobiologického hľadiska treba produkt použiť ihneď. Ak sa produkt nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávaní 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

Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C. Neuchovávať v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie 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 (chlórbutylová guma) obsahuje 100 mg bevacizumabu.
Veľkosti balenia: 1 a 10 injekčných liekoviek.

16 ml roztoku v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (chlórbutylová guma) obsahuje 400 mg bevacizumabu.
Veľkosti balenia: 1, 2 a 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Vegzelma má pripravovať zdravotník použitím aseptickkej techniky, aby sa zabezpečila sterilita pripravovaného roztoku. Na prípravu Vegzelmy 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 Vegzelmy riedi s injekčným roztokom 0,9 % chloridu sodného na celkový objem 100 ml.

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

Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi Vegzelmou a polyolefinovými vreckami alebo infúznymi súpravami.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapešť
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Vegzelma 100mg
EU/1/22/1667/001
EU/1/22/1667/003

Vegzelma 400mg
EU/1/22/1667/002
EU/1/22/1667/004
EU/1/22/1667/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. augusta 2022
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky (EMA) <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

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Kórejská republika

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Nemecko

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francúzsko

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès) Cerdanyola del Vallès
08290 Barcelona
Španielsko

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Nemecko

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

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

Vegzelma 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
bevacizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Dihydrát trehalózy, fosforečnan sodný, polysorbát 20, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka s objemom 4 ml

10 injekčných liekoviek s objemom 4 ml

100 mg/4 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútrožilové podanie po nariedení

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

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

Neuchovávajte v mrazničke

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapešť
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1667/001 1 injekčná liekovka
EU/1/22/1667/003 10 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

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 s jedinečným 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

Vegzelma 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
bevacizumab
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

i.v. použitie po nariadení

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 SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Vegzelma 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
bevacizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Dihydrát trehalózy, fosforečnan sodný, polysorbát 20, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka s objemom 16 ml
2 injekčných liekoviek s objemom 16 ml
10 injekčných liekoviek s objemom 16 ml

400 mg/16 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútrožilové podanie po nariedení
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C
Neuchovávajte v mrazničke

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapešť
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1667/002 1 injekčná liekovka
EU/1/22/1667/004 10 injekčných liekoviek
EU/1/22/1667/005 2 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

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 s jedinečným 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

Vegzelma 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
bevacizumab
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

i.v. 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

Vegzelma 25 mg/ml infúzny koncentrát bevacizumab

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

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Vegzelma a na čo sa používa

Vegzelma 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, zabráňuje rastu nádorovablokovaním rastu krvných ciev, ktoré nádoru poskytujú živiny a kyslík.

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

Vegzelma 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.

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

Vegzelma 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). Vegzelma bude podávaná v kombinácii s erlotinibom.

Vegzelma 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.

Vegzelma sa používa u dospelých pacientov tiež na liečbu pokročilého epiteliálneho karcinómu

vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu. Pri použití u pacientov s epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom sa bude podávať v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom.

Vegzelma 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.

Vegzelma 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.

Vegzelma sa tiež používa na liečbu dospelých pacientov s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčku maternice. Vegzelma bude podávaná 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 Vegzelmu

Nepoužívajte Vegzelmu

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

Upozornenia a opatrenia

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

- Je možné, že Vegzelma môže zvýšiť riziko vzniku otvorov v črevnej stene. Ak máte ochorenia spôsobujúce zápal vo vnútri brušnej dutiny (napr. divertikulitídu, žalúdočné vrede, kolitídu spojenú s chemoterapiou), porozprávajte sa, prosím, o tom so svojím lekárom.
- Vegzelma môže zvýšiť riziko vzniku nezvyčajného prepojenia alebo priechodu medzi dvoma orgánmi alebo cievami. Riziko vzniku prepojenia medzi vagínou a ktoroukoľvek časťou čreva môže byť zvýšené, ak máte pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický karcinóm krčku maternice.
- Vegzelma 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.
- Vegzelma 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.
- Vegzelma 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 Vegzelmu.
- Ak máte alebo ste mali aneuryzmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlínu v stene krvnej cievy.

- Vegzelma 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 svojim lekárom, pretože krvné zrazeniny môžu viesť k srdcovému infarktu a mozgovej príhode.
- Vegzelma môže zvýšiť aj riziko vzniku krvných zrazenín vo vašich žilách (druh krvnej cievy).
- Vegzelma môže spôsobiť krvácanie, hlavne krvácanie súvisiace s nádorom. Poradte sa, prosím, so svojim lekárom, ak vy alebo niekto z vašej rodiny má sklón ku krvácaniu alebo ak užívate lieky na riedenie krvi z akéhokoľvek dôvodu.
- Je možné, že Vegzelma môže spôsobiť krvácanie do mozgu alebo v okolí mozgu. Ak máte metastatické ochorenie postihujúce mozog, poradte sa, prosím, so svojim lekárom.
- Je možné, že Vegzelma môže zvýšiť riziko krvácania do pľúc, vrátane vykašliavania alebo vyplývania krvi. Ak sa u vás také niečo v minulosti vyskytlo, poradte sa, prosím, so svojim lekárom.
- Vegzelma môže zvýšiť riziko rozvoja srdcovej slabosti. Je dôležité oznámiť lekárovi, ak ste niekedy užívali antracyklíny (napríklad doxorubicín, špecifický druh chemoterapie používanej na liečbu niektorých druhov rakoviny) alebo ak ste podstúpili rádioterapiu hrudníka, alebo máte ochorenie srdca.
- Vegzelma môže spôsobiť infekcie a znížený počet neutrofilov (druh bielych krviniek, ktoré sú dôležité na ochranu pred baktériami).
- Je možné, že Vegzelma môže spôsobiť precitlivosť (vrátane anafylaktického šoku) a/alebo infúzne reakcie (reakcie súvisiace s injekciou lieku). Ak sa u vás v minulosti vyskytli problémy po podaní injekcií, ako je závrat/pocit mdloby, dýchavičnosť, opuch alebo kožná vyrážka, informujte o tom svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- S liečbou Vegzelмой súvisel zriedkavý neurologický (nervový) vedľajší účinok, ktorý sa nazýva posteriorný reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES). Ak máte bolesť hlavy, poruchy videnia, ste zmätený alebo máte záchvaty s vysokým krvným tlakom alebo bez neho, informujte svojho lekára.

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

Pred podaním Vegzelmy alebo počas liečby Vegzelмой:

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

Pred liečbou Vegzelмой vám možno odporúča, aby ste si dali urobiť zubnú prehliadku.

Deti a dospelí

Užívanie Vegzelmy sa neodporúča deťom a dospelým 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 čeľusť.

Iné lieky a Vegzelma

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

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

Informujte svojho lekára, ak užívate liečby obsahujúce platínu alebo taxán na rakovinu pľúc alebo metastatický karcinóm prsníka. Tieto liečby v kombinácii s Vegzelmou 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. Vegzelma môže poškodiť vaše nenarodené dieťa, pretože môže zastaviť tvorbu nových krvných ciev. Lekár vás má informovať o používaní antikoncepcie počas liečby Vegzelmou a najmenej 6 mesiacov po poslednej dávke Vegzelmy.

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

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

Vegzelma môže narušiť plodnosť žien. Na viac informácií sa pýtajte svojho lekára.

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Dôležité informácie o niektorých zložkách lieku Vegzelmy

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

Tento liek obsahuje 0,4 mg polysorbátu 20 v každom ml. Polysorbáty môžu vyvolávať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Vegzelmu

Dávka a frekvencia podávania

Potrebná dávka Vegzelmy 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 Vegzelmy, ktorá je pre vás vhodná. Vegzelmu 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 Vegzelma neprestane brzdiť rast nádoru. Váš lekár vás o tom bude informovať.

Metóda a spôsob podávania

Vegzelma je infúzny koncentrát. V závislosti od dávky, ktorá vám bola predpísaná, obsah niektorých alebo všetkých injekčných liekoviek Vegzelmy sa pred použitím riedi roztokom chloridu sodného. Lekár alebo zdravotná sestra vám podá tento nariadený roztok Vegzelmy 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 Vegzelmy 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 Vegzelmy 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 Vegzelmy 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 Vegzelmu

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

Ak prestanete používať Vegzelmu

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

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

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,
- 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 (trubic, ktorá vedie z úst do žalúdka), ktorá môže byť bodavá a spôsobovať problémy pri prehĺtaní,
- bolesť, vrátane bolesti hlavy, bolesť chrbta a bolesť v oblasti panvy a konečníka,
- nahromadenie hnisu v určitom mieste,
- infekcia, zvlášť infekcia v krvi alebo v močovom mechúre,
- nedostatočné prekrvenie mozgu alebo mozgová príhoda,
- ospalosť,
- krvácanie z nosa,
- zrýchlený tep srdca (pulz),
- upchatie (nepriechodnosť) čriev,
- neobvyklé výsledky vyšetrenia moču (bielkovina v moči),
- dýchavičnosť alebo nízka hladina kyslíka v krvi,
- infekcie kože alebo hlbších vrstiev pod kožou,
- fistula: nezvyčajné trubicové spojenie medzi vnútornými orgánmi a kožou alebo inými tkanivami, ktoré zvyčajne nie sú spojené, vrátane spojenia medzi vagínou a črevom u pacientov s

- karcinómom krčku maternice,
- 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 (častotť 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,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhliny v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- upchatie veľmi malých ciev v obličkách,
- nezvyčajne vysoký krvný tlak v krvných cievach pľúc, ktorý spôsobuje, že pravá strana srdca pracuje viac ako zvyčajne,
- prederavenie nosnej prepážky (chrupavky, ktorá rozdeľuje nosné dierky),
- prederavenie žalúdka alebo čriev,
- otvorená rana alebo prederavenie sliznice žalúdka alebo tenkého čreva (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 odporúčenie, pozri nižšie),
- prederavenie žľáz (príznaky a prejavy môžu zahŕňať bolesť brucha, horúčku a nevoľnosť/vracanie).

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

K **veľmi častým** vedľajším účinkom (môžu postihovať viac 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.

Vegzelma 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 típnutia v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba v jeho lôžku. To môžu byť prejavy a príznaky poškodenia kosti v čeľusti (osteonekróza). Označte svojmu lekárovi alebo zubárovi, ak spozorujete niektoré z nich.

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

Vegzelma je vyvinutá a vyrobená na liečbu rakoviny podaním injekcie do krvného riečiska. Nie je vyvinutá ani vyrobená 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 škvrny 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, alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Vegzelmu

Tento liek uchovávať 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.

Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.
Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať 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, Vegzelma je stabilná 60 dní pri teplote od 2 °C do 8 °C, plus dodatočných 7 dní pri teplote od 2 °C do 30 °C.

Vegzelmu 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 Vegzelma obsahuje

- Liečivo je bevacizumab. Každý ml koncentrátu obsahuje 25 mg bevacizumabu, čo zodpovedá 1,4 mg/ml a 16,5 mg/ml po nariadení podľa odporúčania. Každá 4 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu, čo zodpovedá 1,4 mg/ml po nariadení podľa odporúčania. Každá 16 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mg bevacizumabu, čo zodpovedá 16,5 mg/ml po nariadení podľa odporúčania.
- Ďalšie zložky sú dihydrát trehalózy, fosforečnan sodný, polysorbát 20 a voda na injekcie.

Ako vyzerá Vegzelma a obsah balenia

Vegzelma je infúzny koncentrát. Koncentrát je číry, bezfarebný až svetlohnedý 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 Vegzelmy obsahuje jednu injekčnú liekovku, 2 injekčných liekoviek alebo 10 injekčných liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapešť
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Výrobca

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Nemecko

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francúzsko

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès) Cerdanyola del Vallès
08290 Barcelona
Španielsko

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein

Nemecko

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France

CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Κόπος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>.

Ďalšie zdroje informácií

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

PRÍLOHA IV

VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre bevacizumab dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o hyalínovej okluzívnej glomerulárnej mikroangiopatii hlásenej v literatúre, vrátane niektorých prípadov s pozitívnou de-challenge a vzhľadom na hodnoverný mechanizmus účinku výbor PRAC považuje kauzálny vzťah medzi bevacizumabom a hyalínovou okluzívnou glomerulárnou mikroangiopatiou za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich bevacizumab sa majú upraviť zodpovedajúcim spôsobom.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre bevacizumab je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich bevacizumab je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).