

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zirabev 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 25 mg bevacizumaba*.

Ena 4 ml viala vsebuje 100 mg bevacizumaba.

Ena 16 ml viala vsebuje 400 mg bevacizumaba.

Za redčenje in ostala priporočila glede ravnanja z zdravilom glejte poglavje 6.6.

*Bevacizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA iz ovarijskih celic kitajskega hrčka.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 4 ml viala vsebuje 3,0 mg natrija in 0,8 mg polisorbata 80.

Ena 16 ml viala vsebuje 12,1 mg natrija in 3,2 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

bistra do rahlo motna, brezbarvna do svetlo rjava tekočina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zirabev je v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom debelega črevesa in danke.

Zdravilo Zirabev je v kombinaciji s paklitakselom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z metastatskim rakom dojk. Za dodatne informacije glede statusa receptorja humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) glejte poglavje 5.1.

Zdravilo Zirabev je v kombinaciji s kapecitabinom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z metastatskim rakom dojk, pri katerih zdravljenje z drugimi možnostmi kemoterapije, vključno s taksani ali antraciklini, ni primerno. Bolniki, ki so v okviru adjuvantnega zdravljenja v zadnjih 12 mesecih prejeli sheme, ki so vsebovale taksan ali antraciklin, se ne smejo zdraviti z zdravilom Zirabev v kombinaciji s kapecitabinom. Za dodatne informacije glede statusa HER2 prosimo glejte poglavje 5.1.

Zdravilo Zirabev je kot dodatek kemoterapiji na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z inoperabilnim, napredujočim, metastatskim ali ponavljajočim se nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki nima prevladujoče ploščatocelične histologije.

Zdravilo Zirabev je v kombinaciji z erlotinibom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z inoperabilnim, napredujočim, metastatskim ali ponavljajočim se neploščatoceličnim nedrobnoceličnim rakom pljuč z aktivirajočimi mutacijami receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR – *epidermal growth factor receptor*) (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Zirabev je v kombinaciji z interferonom alfa-2a indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim in/ali metastatskim rakom ledvičnih celic.

Zdravilo Zirabev je v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom indicirano za prvo zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim epitelijskim rakom jajčnikov (Klasifikacija Mednarodnega združenja ginekologov in porodničarjev (FIGO): stadij III B, III C in IV), karcinomom jajcevodov ali primarnim peritonealnim karcinomom (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Zirabev je v kombinaciji s karboplatinom in gemcitabinom ali v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih je prišlo do prve ponovitve epitelijskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevodov ali primarnega peritonealnega karcinoma, občutljivega na platino, ki se še niso zdravile z bevacizumabom ali drugimi zaviralci VEGF ali zdravili, ki delujejo na receptor VEGF.

Zdravilo Zirabev je v kombinaciji s paklitakselom, topotekanom ali pegiliranim liposomalnim doksorubicinom indicirano za zdravljenje odraslih bolnic s ponovitvijo epitelijskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevodov ali primarnega peritonealnega karcinoma, rezistentnega na platino, ki so predhodno prejele največ dve shemi kemoterapije, z bevacizumabom ali drugimi zaviralci VEGF ali zdravili, ki delujejo na receptor VEGF, pa se še niso zdravile (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Zirabev je indicirano za zdravljenje odraslih bolnic z rakom materničnega vratu, pri katerih je bolezen prisotna tudi po zaključenem primarnem zdravljenju, se je ponovila ali je metastatska, v kombinaciji s paklitakselom in cisplatinom ali, alternativno, s paklitakselom in topotekanom pri bolnicah, ki ne morejo dobivati zdravljenja s platino (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zirabev je treba dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje novotvorb.

Odmerjanje

Metastatski karcinom debelega črevesa in danke (mCRC – metastatic colorectal cancer)

Priporočeni odmerek zdravila Zirabev, ki ga dajemo v obliki intravenske infuzije, je 5 mg/kg ali 10 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku vsaka 2 tedna ali 7,5 mg/kg ali 15 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku vsake 3 tedne.

Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Metastatski rak dojk (mBC – metastatic breast cancer)

Priporočeni odmerek zdravila Zirabev je 10 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku vsaka 2 tedna ali 15 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku vsake 3 tedne v obliki intravenske infuzije.

Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Nedrobnocelični rak pljuč (NSCLC – non-small cell lung cancer)

Prva linija zdravljenja neploščatoceličnega NSCLC v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine

Zdravilo Zirabev uporabljamo kot dodatek kemoterapiji na osnovi platine v obdobju največ 6 ciklov zdravljenja, nato pa zdravilo Zirabev uporabljamo samostojno do napredovanja bolezni.

Priporočeni odmerek zdravila Zirabev je 7,5 mg/kg ali 15 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku vsake 3 tedne v obliki intravenske infuzije.

Klinično korist pri bolnikih z NSCLC so dokazali tako za odmerek 7,5 mg/kg kot za 15 mg/kg (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Prva linija zdravljenja neploščatoceličnega NSCLC z EGFR-aktivirajočimi mutacijami v kombinaciji z erlotinibom

Pred začetkom zdravljenja s kombinacijo zdravila Zirabev in erlotiniba je treba opraviti testiranje za določanje mutacij EGFR. Pomembno je izbrati dobro validirano in robustno metodologijo, da se izognemo lažno negativnim ali lažno pozitivnim rezultatom.

Priporočeni odmerek zdravila Zirabev, ko ga uporabljamo kot dodatek erlotinibu, je 15 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku vsake 3 tedne v obliki intravenske infuzije.

Zdravljenje z zdravilom Zirabev kot dodatek erlotinibu je priporočljivo nadaljevati do napredovanja bolezni.

Za odmerjanje in način uporabe erlotiniba prosimo glejte celotni povzetek glavnih značilnosti erlotiniba.

Napredovali in/ali metastatski rak ledvičnih celic (mRCC – metastatic renal cell cancer)

Priporočeni odmerek zdravila Zirabev je 10 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku vsaka 2 tedna v obliki intravenske infuzije.

Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Epitelijski rak jajčnikov, karcinom jajcevodov in primarni peritonealni karcinom

Prvo zdravljenje: zdravilo Zirabev dodajamo karboplatinu in paklitakselu do 6 ciklov, nato pa dajemo zdravilo Zirabev samostojno do napredovanja bolezni ali do največ 15 mesecev oziroma do nesprejemljive toksičnosti, kar od tega nastopi prej.

Priporočeni odmerek zdravila Zirabev je 15 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku na 3 tedne, v obliki intravenske infuzije.

Zdravljenje ponovitve bolezni, občutljive na platino: zdravilo Zirabev dajemo v kombinaciji bodisi s karboplatinom in gemcitabinom od 6 do največ 10 ciklov ali v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom od 6 do največ 8 ciklov, nato pa nadaljujemo z dajanjem zdravila Zirabev samostojno do napredovanja bolezni. Priporočeni odmerek zdravila Zirabev je 15 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku na 3 tedne, v obliki intravenske infuzije.

Zdravljenje ponovitve bolezni, ki je rezistentna na platino: zdravilo Zirabev dajemo v kombinaciji z enim od naslednjih zdravil: paklitakselom, topotekanom (s tedenskim odmerjanjem) ali pegiliranim liposomalnim doksorubicinom. Priporočeni odmerek zdravila Zirabev je 10 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku na 2 tedna v obliki intravenske infuzije. Kadar zdravilo Zirabev dajemo v kombinaciji s topotekanom (danim od 1. do 5. dne, vsake 3 tedne), je priporočeni odmerek zdravila Zirabev 15 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku na 3 tedne v obliki intravenske infuzije. Priporočljivo je, da se zdravljenje nadaljuje do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti (glejte poglavje 5.1, študija MO22224).

Rak materničnega vratu

Zdravilo Zirabev dajemo v kombinaciji z 1 od naslednjih shem kemoterapije: paklitaksel in cisplatin ali paklitaksel in topotekan.

Priporočeni odmerek zdravila Zirabev je 15 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku vsake 3 tedne v obliki intravenske infuzije.

Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti (glejte poglavje 5.1).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Bolnikom, starim ≥ 65 let, odmerka ni treba prilagajati.

Bolniki z ledvično okvaro

Varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z ledvično okvaro niso proučevali (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z jetrno okvaro

Varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z jetrno okvaro niso proučevali (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost bevacizumaba pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Bevacizumab ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji pri indikacijah za zdravljenje raka debelega črevesa, danke, dojke, pljuč, jajčnikov, jajcevodov, peritoneja, materničnega vratu in ledvic.

Način uporabe

Zdravilo Zirabev je namenjeno za intravensko uporabo. Začetni odmerek je treba dati v obliki 90-minutne intravenske infuzije. Če bolnik prvo infuzijo dobro prenese, lahko naslednjo infuzijo dajemo 60 minut. Če bolnik dobro prenese tudi 60-minutno infuzijo, lahko vse naslednje infuzije dajemo 30 minut.

Zdravila ne smemo dajati v obliki hitre intravenske infuzije ali bolusa.

Zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov ni priporočljivo. Če je indicirano, je treba zdravljenje trajno ali začasno prekiniti, kot je opisano v poglavju 4.4.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Infuzij zdravila Zirabev ne smemo dajati ali mešati skupaj z raztopinami glukoze. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Preobčutljivost na produkte ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO – Chinese hamster ovary) ali na druga rekombinantna humana ali humanizirana protitelesa.
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Perforacije in fistule prebavil (glejte poglavje 4.8)

Pri bolnikih, ki se zdravijo z bevacizumabom, lahko obstaja povečano tveganje za nastanek perforacije prebavil in žolčnika. Vnetni proces v trebušni votlini je lahko dejavnik tveganja za perforacijo prebavil pri bolnikih z metastatskim karcinomom debelega črevesa in danke, zato je med zdravljenjem teh bolnikov potrebna previdnost. Predhodno obsevanje je dejavnik tveganja za perforacijo prebavil pri bolnicah z dolgotrajnim, ponavljajočim se ali metastatskim rakom materničnega vratu, ki se zdravijo z bevacizumabom; vse bolnice s perforacijami prebavil so se predhodno zdravile z obsevanjem. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi perforacija prebavil, je treba zdravljenje trajno prekiniti.

Fistule med prebavili in nožnico v študiji GOG-0240

Pri bolnicah z dolgotrajnim, ponavljajočim se ali metastatskim rakom materničnega vratu, ki se zdravijo z bevacizumabom, obstaja povečano tveganje za nastanek fistule med nožnico in katerikoli delom prebavil (fistule med prebavili in nožnico). Predhodno obsevanje je pomemben dejavnik tveganja za nastanek fistule med prebavili in nožnico; vse bolnice s fistulo med prebavili in nožnico so se predhodno zdravile z obsevanjem. Ponovitev raka v območju predhodnega obsevanja je dodaten pomemben dejavnik tveganja za nastanek fistule med prebavili in nožnico.

Fistule izven prebavil (glejte poglavje 4.8)

Pri bolnikih, ki se zdravijo z bevacizumabom, lahko obstaja povečano tveganje za nastanek fistule. Pri bolnikih s traheoezofagealno fistulo ali katerikoli fistulo stopnje 4 [Merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih učinkov, različica 3.0 (NCI-CTCAE v.3 – US National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0)] trajno prekinite zdravljenje z zdravilom Zirabev. Podatki o nadaljnji uporabi bevacizumaba pri bolnikih z drugimi fistulami so omejeni.

V primerih notranjih fistul, ki ne izhajajo iz prebavil, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zirabev.

Zapleti pri celjenju ran (glejte poglavje 4.8)

Bevacizumab lahko neugodno vpliva na proces celjenja ran. Poročali so o resnih zapletih pri celjenju ran s smrtnim izidom, vključno z zapleti pri anastomozah. Zdravljenja ne smemo začeti, če je od večjega kirurškega posega minilo manj kot 28 dni oziroma dokler se kirurška rana popolnoma ne zaceli. Pri bolnikih, pri katerih je med zdravljenjem prišlo do zapleta pri celjenju ran, moramo zdravljenje prekiniti, dokler se rana popolnoma ne zaceli. Zdravljenje je treba prekiniti tudi v primeru načrtovanega kirurškega posega.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom, so redko poročali o nekrotizirajočem fasciitisu, vključno s smrtnimi primeri. To stanje je običajno posledica zapletov pri celjenju ran, perforacije prebavil ali nastanka fistule. Pri bolnikih, pri katerih se razvije nekrotizirajoči fasciitis, je treba zdravljenje z zdravilom Zirabev prekiniti in takoj uvesti ustrezno zdravljenje.

Hipertenzija (glejte poglavje 4.8)

Pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom, so opazili povečano incidenco hipertenzije. Podatki o klinični varnosti kažejo, da je incidenca hipertenzije najverjetneje odvisna od odmerka zdravila.

Obstoječo hipertenzijo je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zirabev ustrezno obvladati. O učinku bevacizumaba pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo ob začetku zdravljenja ni podatkov.

Med zdravljenjem je na splošno priporočljivo spremljanje krvnega tlaka.

V večini primerov so hipertenzijo ustrezno obvladali s standardnim antihipertenzivnim zdravljenjem, primernim za posameznega bolnika v dani situaciji. Uporaba diuretikov za uravnavanje hipertenzije pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo na osnovi cisplatina, ni priporočljiva. Zdravljenje z zdravilom Zirabev je treba trajno prekiniti, če klinično pomembne hipertenzije ni mogoče ustrezno obvladati z antihipertenzivnimi zdravili ali če se pri bolniku pojavi hipertenzivna kriza ali hipertenzivna encefalopatija.

Anevrizme in disekcije arterij

Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo zdravila Zirabev je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome) (glejte poglavje 4.8)

Pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom, so redko poročali o pojavu znakov in simptomov, značilnih za PRES, redko nevrolško motnjo, ki se lahko kaže tudi z naslednjimi znaki in simptomi: epileptični napad, glavobol, spremenjeno duševno stanje, motnje vida ali kortikalna slepota s sočasno hipertenzijo ali brez nje. Diagnozo PRES potrdimo s slikovnimi preiskavami možganov, po možnosti z magnetnoresonančnim slikanjem. Če se pri bolnikih pojavi PRES, je poleg prekinitve zdravljenja z zdravilom Zirabev priporočljivo zdravljenje specifičnih simptomov, vključno z obvladovanjem hipertenzije. Varnost ponovne uvedbe zdravljenja z bevacizumabom pri bolnikih, pri katerih se je v preteklosti že pojavil PRES, ni znana.

Proteinurija (glejte poglavje 4.8)

Pri bolnikih s hipertenzijo v anamnezi, ki se zdravijo z bevacizumabom, lahko obstaja povečano tveganje za pojav proteinurije. Obstajajo dokazi, ki kažejo, da je proteinurija vseh stopenj [Merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov, različica 3.0 (NCI-CTCAE v.3)] lahko povezana z odmerkom. Pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem je priporočljivo spremljanje proteinurije z urinskimi testnimi lističi. Proteinurijo stopnje 4 (nefrotski sindrom) so opazili pri največ 1,4 % bolnikov, ki so se zdravili z bevacizumabom. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi nefrotski sindrom (NCI-CTCAE v.3), je treba zdravljenje trajno prekiniti.

Arterijska trombembolija (glejte poglavje 4.8)

V kliničnih preskušanjih je bila pojavnost arterijskih trombemboličnih dogodkov, vključno s cerebrovaskularnimi insulti (CVI), prehodnimi možganskimi ishemijami (TIA – transient ischemic attack) in miokardnimi infarkti (MI), večja pri bolnikih, ki so prejeli bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli samo kemoterapijo.

Pri bolnikih, ki prejemajo bevacizumab skupaj s kemoterapijo in imajo v anamnezi arterijsko trombembolijo, sladkorno bolezen ali so starejši od 65 let, obstaja med zdravljenjem povečano tveganje za pojav arterijskih trombemboličnih dogodkov. Pri zdravljenju teh bolnikov z zdravilom Zirabev je zato potrebna previdnost.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo arterijski trombembolični dogodki, je treba zdravljenje trajno prekiniti.

Venska trombembolija (glejte poglavje 4.8)

Med zdravljenjem z bevacizumabom pri bolnikih lahko obstaja tveganje za pojav venskih trombemboličnih dogodkov, vključno s pljučno embolijo.

Pri bolnicah z dolgotrajnim, ponavljajočim se ali metastatskim rakom materničnega vratu, ki se zdravijo z bevacizumabom v kombinaciji s paklitakselom in cisplatinom, lahko obstaja povečano tveganje za venske trombembolične dogodke.

Pri bolnikih z življenjsko ogrožajočimi (stopnja 4) trombemboličnimi dogodki, vključno s pljučno embolijo (NCI-CTCAE v.3), je treba zdravljenje z zdravilom Zirabev prekiniti. Bolnike s trombemboličnimi dogodki stopnje ≤ 3 je treba skrbno spremljati (NCI-CTCAE v.3).

Krvavitev

Pri bolnikih, ki se zdravijo z bevacizumabom, obstaja povečano tveganje za krvavitev, zlasti za krvavitev, povezano s tumorjem. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Zirabev pojavi krvavitev stopnje 3 ali 4 (NCI-CTCAE v.3), je treba zdravljenje z zdravilom Zirabev trajno prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Bolnike z nezdravljenimi metastazami v centralnem živčnem sistemu (CŽS) so rutinsko izključili iz kliničnih preskušanj z bevacizumabom na podlagi slikovnih preiskav ali znakov in simptomov. Tveganja za krvavitev v CŽS pri teh bolnikih torej niso prospektivno ocenili v randomiziranih kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov krvavitve v CŽS in v primerih intrakranialne krvavitve zdravljenje z zdravilom Zirabev prekiniti.

Podatkov o varnostnem profilu bevacizumaba pri bolnikih s prirojeno hemoragično diatezo, pridobljeno koagulopatijo ali pri bolnikih, ki prejemajo poln odmerek antikoagulantov za zdravljenje trombembolije pred začetkom zdravljenja z bevacizumabom, ni, saj so takšne bolnike izključili iz kliničnih preskušanj. Zato je pred uvedbo zdravljenja pri teh bolnikih potrebna previdnost. Vendar pa pri bolnikih, pri katerih se je med zdravljenjem pojavila venska tromboza, niso ugotovili povečane pogostnosti krvavitve 3. ali višje stopnje (NCI-CTCAE v.3), kadar so jih sočasno zdravili s polnim odmerkom varfarina in bevacizumabom.

Krvavitev v pljučih/hemoptiza

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki se zdravijo z bevacizumabom, lahko obstaja tveganje za resno in v nekaterih primerih smrtno krvavitev v pljučih/hemoptizo. Bolnikov z nedavno krvavitvijo v pljučih/hemoptizo ($> 2,5$ ml rdeče krvi), ne smemo zdraviti z zdravilom Zirabev.

Kongestivno srčno popuščanje (KSP) (glejte poglavje 4.8)

Med kliničnimi preskušnji so poročali o neželenih učinkih, značilnih za KSP. Ugotovljeni učinki so segali od asimptomatskega zmanjšanja iztisnega deleža levega prekata do simptomatskega KSP, ki je zahtevalo zdravljenje ali hospitalizacijo. Pri bolnikih s klinično pomembno srčno-žilno boleznijo, kot sta obstoječa bolezen koronarnih arterij ali kongestivno srčno popuščanje, je pri zdravljenju z zdravilom Zirabev potrebna previdnost.

Večina bolnikov, pri katerih se je pojavilo KSP, je imela metastatski rak dojke in je predhodno prejela zdravljenje z antraciklini, zdravljenje z obsevanjem leve strani prsnega koša ali pa so pri njih obstajali drugi dejavniki tveganja za KSP.

V preskušanju AVF3694g pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z antraciklini in ki se predhodno še niso zdravili z antraciklini, v skupini z antraciklinom in bevacizumabom niso opazili povečane incidence KSP katerekoli stopnje v primerjavi s skupino, ki se je zdravila samo z antraciklini. Neželeni učinki, povezani s KSP 3. ali višje stopnje, so bili nekoliko pogostejši pri bolnikih, ki so prejeli bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli samo

kemoterapijo. To je skladno z rezultati pri bolnikih v drugih študijah metastatskega raka dojk, ki niso prejeli sočasnega zdravljenja z antraciklini (NCI-CTCAE v.3) (glejte poglavje 4.8).

Nevtropenija in okužbe (glejte poglavje 4.8)

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nekaterimi mielotoksičnimi kemoterapevtskimi shemami in bevacizumabom, so v primerjavi s samo kemoterapijo opazili povečano pogostnost hude nevtropenije, febrilne nevtropenije ali okužbe s hudo nevtropenijo ali brez nje (vključno z nekaj smrtnimi primeri). To so večinoma opazili v kombinaciji z zdravljenjem na osnovi platine ali taksanov pri bolnikih z NSCLC, mBC in v kombinaciji s paklitakselom in topotekanom pri bolnicah z dolgotrajnim, ponavljajočim se ali metastatskim rakom materničnega vratu.

Preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktičnim šokom)/reakcije na infuzijo (glejte poglavje 4.8)

Pri bolnikih lahko obstaja tveganje za pojav reakcij na infuzijo/preobčutljivostnih reakcij (vključno z anafilaktičnim šokom). Priporočljivo je, da bolnika med dajanjem bevacizumaba in po njem skrbno spremljamo, kot je to običajno pri vsakem infundiranju terapevtskega humaniziranega monoklonskega protitelesa. Če pride do reakcije, je treba infundiranje prekiniti ter uvesti ustrezno zdravljenje. Sistematska premedikacija ni potrebna.

Osteonekroza čeljustnic (glejte poglavje 4.8)

Pri bolnikih z rakom, ki so se zdravili z bevacizumabom, so poročali o primerih osteonekroze čeljustnic; večina teh bolnikov se je predhodno ali sočasno zdravila z intravenskimi bisfosfonati, pri katerih je osteonekroza čeljustnic znano tveganje. Pri sočasnem ali zaporednem dajanju zdravila Zirabev in intravenskih bisfosfonatov je potrebna previdnost.

Invazivni zobozdravstveni posegi so prav tako znani dejavnik tveganja. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zirabev je treba razmisliti o pregledu zobovja in ustreznih preventivnih zobozdravstvenih posegih. Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli ali trenutno prejema intravenske bisfosfonate, se je treba, če je le mogoče, izogibati invazivnim zobozdravstvenim posegom.

Intravitrealna uporaba

Zdravilo Zirabev ni namenjeno intravitrealni uporabi.

Očesne bolezni

Po neodobreni intravitrealni uporabi bevacizumaba iz vial, odobrenih za intravensko uporabo pri bolnikih z rakom, so poročali o posameznih primerih in skupini resnih neželenih učinkov na oči. Med njimi so bili infekcijski endoftalmitis, intraokularno vnetje, kot so sterilni endoftalmitis, uveitis in vitritis, odstop mrežnice, raztrganje pigmentnega epitelija mrežnice, povišan očesni tlak, intraokularna krvavitev, kot so vitrealna ali retinalna krvavitev in konjunktivalna krvavitev. Nekateri od teh neželenih učinkov so privedli do različnih stopenj izgube vida, vključno s trajno slepoto.

Sistemske učinki po intravitrealni uporabi

Dokazali so, da se po intravitrealnem zdravljenju z zaviralci vaskularnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF – vascular endothelial growth factor) zmanjša koncentracija VEGF v krvnem obtoku. Po intravitrealnem injiciranju zaviralcev VEGF so poročali o sistemskih neželenih učinkih, vključno s krvavitvijo izven predela oči in arterijskimi trombemboličnimi dogodki.

Okvara jajčnikov/plodnost

Bevacizumab lahko zmanjša plodnost pri ženskah (glejte poglavji 4.6 in 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zirabev se je treba z ženskami v rodni dobi pogovoriti o strategijah za

ohranitev plodnosti.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 3,0 mg natrija na 4 ml vialo, kar je enako 0,15 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 12,1 mg natrija na 16 ml vialo, kar je enako 0,61 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Polisorbat

To zdravilo vsebuje 0,8 mg polisorbata 80 v eni 100 mg/4 ml viali ter 3,2 mg v eni 400 mg/16 ml viali, kar je enako 0,2 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv zdravil z delovanjem na novotvorbe na farmakokinetiko bevacizumaba

Rezultati populacijskih farmakokinetičnih analiz so pokazali, da ni klinično pomembnega delovanja sočasno dane kemoterapije na farmakokinetiko bevacizumaba. Pri bolnikih, ki so prejeli bevacizumab v monoterapiji, ni bilo statistično ali klinično pomembnih razlik v očistku bevacizumaba v primerjavi z bolniki, ki so prejeli bevacizumab v kombinaciji z interferonom alfa-2a, erlotinibom ali kemoterapevtiki (IFL, 5-FU/LV, karboplatin/paklitaksel, kapecitabin, doksorubicin ali cisplatin/gemcitabin).

Vpliv bevacizumaba na farmakokinetiko drugih zdravil z delovanjem na novotvorbe

Klinično pomembnega delovanja bevacizumaba na farmakokinetiko sočasno danega interferona alfa-2a, erlotiniba (in njegovega aktivnega presnovka OSI-420) ali kemoterapevtikov irinotekana (in njegovega aktivnega presnovka SN38), kapecitabina, oksaliplatina (določeno z merjenjem proste in celokupne platine) in cisplatina niso opazili. O vplivu bevacizumaba na farmakokinetiko gemcitabina ni mogoče sklepati.

Kombinacija bevacizumaba in sunitinibijevega malata

V 2 kliničnih preskušanjih pri bolnikih z metastatskim karcinomom ledvičnih celic so poročali o mikroangiopatični hemolitični anemiji (MAHA – microangiopathic haemolytic anaemia) pri 7 od 19 bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo bevacizumaba (10 mg/kg vsaka 2 tedna) in sunitinibijevega malata (50 mg na dan).

MAHA je hemolitična motnja, ki se lahko kaže s fragmentacijo rdečih krvnih celic, anemijo in trombocitopenijo. Pri nekaterih od teh bolnikov so opazili tudi hipertenzijo (vključno s hipertenzivno krizo), zvečane vrednosti kreatinina in nevrološke simptome. Po prekinitvi zdravljenja z bevacizumabom in sunitinibijevim malatom so bile vse ugotovitve reverzibilne (glejte "Hipertenzija", "Proteinurija" in "Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije" v poglavju 4.4).

Kombinacija z zdravljenjem na osnovi platine ali taksanov (glejte poglavji 4.4 in 4.8)

Opazili so povečano pogostnost hude nevtropenije, febrilne nevtropenije ali okužbe s hudo nevtropenijo ali brez nje (vključno z nekaj smrtnimi primeri), in sicer večinoma pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje na osnovi platine ali taksanov za NSCLC in mBC.

Obsevalno zdravljenje

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe obsevalnega zdravljenja in bevacizumaba še nista bili dokazani.

Monoklonska protitelesa proti EGFR, v kombinaciji s kemoterapevtskimi shemami z bevacizumabom

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Monoklonskih protiteles proti EGFR za zdravljenje mCRC ne smemo uporabljati v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje bevacizumab. Rezultati randomiziranih študij 3. faze, PACCE in CAIRO-2, pri bolnikih z mCRC kažejo, da je uporaba monoklonskih protiteles proti EGFR, panitumumaba in cetuksimaba, v kombinaciji z bevacizumabom in kemoterapijo povezana s skrajšanjem preživetja brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival) in/ali celokupnega preživetja (OS – overall survival) ter s povečano toksičnostjo v primerjavi samo z bevacizumabom in kemoterapijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem (in do 6 mesecev po njem) uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Iz kliničnih preskušanj ni podatkov o uporabi bevacizumaba pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, vključno z malformacijami (glejte poglavje 5.3). Znano je, da imunoglobulini razreda G (IgG) prehajajo skozi placento, zato lahko predvidevamo, da bevacizumab zavira angiogenezo pri plodu in tako domnevno povzroča resne okvare ploda, če ga dajemo med nosečnostjo. V obdobju trženja so opazili primere nenormalnosti ploda pri ženskah, ki so se zdravile s samim bevacizumabom ali bevacizumabom v kombinaciji z znano embriotoksičnimi kemoterapevtiki (glejte poglavje 4.8). Bevacizumab je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se bevacizumab izloča v materino mleko. Ker se materini IgG izločajo v mleko in ker bevacizumab lahko škodljivo vpliva na rast in razvoj otroka (glejte poglavje 5.3), morajo ženske med zdravljenjem dojenje prekiniti in ne smejo dojiti še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku bevacizumaba.

Plodnost

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih na živalih so pokazale, da ima bevacizumab lahko škodljiv vpliv na plodnost žensk (glejte poglavje 5.3). V kliničnem preskušanju 3. faze za adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom debelega črevesa je bila v podštudiji, ki je vključevala ženske pred menopavzo, pojavnost novih primerov okvare jajčnikov večja v skupini z bevacizumabom v primerjavi s kontrolno skupino. Po prekinitvi zdravljenja z bevacizumabom se je delovanje jajčnikov pri večini bolnic obnovilo. Dolgoročni učinki zdravljenja z bevacizumabom na plodnost niso znani.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bevacizumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so pri uporabi bevacizumaba poročali o pojavu somnolence in sinkope (glejte preglednico 1 v poglavju 4.8). Bolnikom, pri katerih se pojavijo simptomi, ki vplivajo na vid ali koncentracijo oziroma sposobnost odzivanja, je treba svetovati, naj ne vozijo in upravljajo strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celoten varnostni profil bevacizumaba temelji na podatkih več kot 5700 bolnikov z različnimi malignimi boleznimi, ki so se v kliničnih preskušanjih večinoma zdravili z bevacizumabom v kombinaciji s kemoterapijo.

Najresnejši neželeni učinki so bili:

- perforacije prebavil (glejte poglavje 4.4),
- krvavitev, vključno s krvavitvijo v pljučih/hemoptizo, ki je pogostejša pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč (glejte poglavje 4.4),
- arterijska trombembolija (glejte poglavje 4.4).

Najpogostnejši neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom, so bili hipertenzija, utrujenost ali astenija, diareja in bolečina v trebuhu.

Analize kliničnih podatkov o varnosti kažejo, da je pojav hipertenzije in proteinurije med zdravljenjem z bevacizumabom verjetno odvisen od njegovega odmerka.

Preglednica neželenih učinkov

V tem poglavju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V preglednicah 1 in 2 so po organskih sistemih MedDRA naštetih neželeni učinki, ki so povezani z uporabo bevacizumaba v kombinaciji z različnimi kemoterapevtskimi shemami pri več indikacijah.

V preglednici 1 so po pogostnosti razvrščeni vsi neželeni učinki, za katere so ugotovili, da imajo vzročno povezavo z bevacizumabom:

- zaradi primerljive pojavnosti, ki so jo opazili med zdravljenimi skupinami v kliničnih preskušanjih (z najmanj 10 % razliko v primerjavi s kontrolno skupino za neželene učinke stopnje 1–5 po NCI-CTCAE ali najmanj 2 % razliko v primerjavi s kontrolno skupino za neželene učinke stopnje 3–5 po NCI-CTCAE);
- v študijah o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom;
- pri spontanem poročanju;
- v epidemioloških študijah/neintervencijskih ali opazovalnih študijah
- ali s presojo posameznih kliničnih primerov.

Preglednica 2 navaja pogostnost hudih neželenih učinkov. Hudi neželeni učinki so opredeljeni kot neželeni učinki z vsaj 2 % razliko v primerjavi s kontrolno skupino v kliničnih študijah za neželene učinke stopnje 3–5 po NCI-CTCAE. Preglednica 2 vključuje tudi neželene učinke, za katere je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ocenil, da so klinično pomembni ali hudi.

Neželeni učinki iz obdobja trženja zdravila so vključeni v preglednici 1 in 2, kot je ustrezno. Natančnejši podatki o teh neželenih učinkih iz obdobja trženja so navedeni v preglednici 3.

Neželeni učinki so v spodnjih preglednicah razvrščeni v ustrezno skupino pogostnosti glede na največjo pogostnost, ki so jo opazili pri katerikoli indikaciji.

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Nekateri izmed neželenih učinkov so učinki, ki jih pogosto opazimo pri kemoterapiji, vendar jih lahko bevacizumab poslabša, kadar ga uporabljamo v kombinaciji s kemoterapevtiki. Primeri

vključujejo sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije pri uporabi s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom ali kapecitabinom, periferno senzorično nevropatijo pri uporabi s paklitakselom ali oksaliplatinom, bolezní nohtov ali alopecijo pri uporabi s paklitakselom in paronihijo pri uporabi z erlotinibom.

Preglednica 1 Neželeni učinki po pogostnosti

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		sepsa, absces ^{b,d} , celulitis, okužba, okužba sečil		nekrotizirajoči fasciitis ^a		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija, levkopenija, nevtropenija ^b , trombocitopenija	anemija, limfopenija				
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost, reakcije na infuzijo ^{a,b,d}		anafilaktični šok ^{a, d}		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, hipomagneziemija, hiponatriemija	dehidracija				
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija ^b , disartrijska, glavobol, disgevizija	cerebrovaskularni zaplet, sinkopa, somnolenca		sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ^{a,b,d}	hipertenzivna encefalopatija ^a	
Očesne bolezni	očesna bolezen, močnejše solzenje					
Srčne bolezni		kongestivno srčno popuščanje ^{b,d} , supraventrikularna tahikardija				
Žilne bolezni	hipertenzija ^{b,d} , trombembolija (venska) ^{b,d}	trombembolija (arterijska) ^{b,d} , krvavitev ^{b,d} , globoka venska tromboza				anevrizme in disekcije arterij, renalna trombotična mikroangiopatija ^{a,b}
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja, rinitis, epistaksa, kašelj	krvavitev v pljuhih/hemoptiza ^{b,d} , pljučna embolija, hipoksija, disfonija ^a				pljučna hipertenzija ^a , perforacija nosnega pretina ^a
Bolezni prebavil	rektalna krvavitev, stomatitis, zaprtje, diareja, navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu	perforacija prebavil ^{b,d} , perforacija črevesa, ileus, obstrukcija črevesa, rektovaginalne fistule ^{d,e} , bolezen prebavil, proktalgija				razjeda v prebavilih ^a
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						perforacija žolčnika ^{a,b}
Bolezni kože in podkožja	zapleti pri celjenju ran ^{b,d} , eksfoliativni dermatitis, suha koža, obarvanje kože	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije				
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija mialgija	fistula ^{b,d} , mišična oslabelost, bolečine v hrbtu				osteonekroza čeljustnic ^{a,b} , osteonekroza izven spodnje čeljustnice ^{a,f}
Bolezni sečil	proteinurija ^{b,d}					

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Motnje reprodukcije in dojk	okvara jajčnikov ^{b,c,d}	bolečina v medenici				
Prirojene in dedne genetske okvare						nenormalnosti ploda ^{a,b}
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost, pireksija, bolečina, vnetje sluznic	letargija				
Preiskave	zmanjšanje telesne mase					

Kadar so bili neželeni učinki v kliničnih preskušanjih vseh stopenj in stopnje 3–5, so poročali o največji pogostnosti, ki so jo opazili pri bolnikih. Podatki niso prilagojeni glede na različno trajanje zdravljenja.

- ^a Za nadaljnje informacije glejte preglednico 3 "Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja".
- ^b Izrazi predstavljajo skupino neželenih učinkov, ki opisujejo medicinski pojem in ne posamezno stanje ali priporočeni izraz po MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities – medicinski slovar za regulatorne aktivnosti). Ta skupina medicinskih izrazov lahko zajema enako osnovno patofiziologijo (npr. arterijski tromboembolični dogodki vključujejo cerebrovaskularni insult, miokardni infarkt, prehodno možgansko ishemijo ter druge arterijske tromboembolične dogodke).
- ^c Na podlagi podštudije NSABP C-08 pri 295 bolnicah.
- ^d Za dodatne informacije glejte poglavje "Dodatne informacije o določenih resnih neželenih učinkih" v nadaljevanju.
- ^e Rektovaginalne fistule so najpogostejše fistule v skupini fistul med prebavili in nožnico.
- ^f Ta neželeni učinek so opazili samo pri pediatrični populaciji.

Preglednica 2 Hudi neželeni učinki po pogostnosti

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		sepsa, celulitis, absces ^{a,b} , okužba, okužba sečil				nekrotizirajoči fasciitis ^c
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija, levkopenija, nevtropenija ^a , trombocitopenija	anemija, limfopenija				
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost, reakcije na infuzijo ^{a,b,c}		anafilaški šok ^{b,c}		
Presnovne in prehranske motnje		dehidracija, hiponatriemija				
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija ^a	cerebrovaskularni insult, sinkopa, somnolenca, glavobol				sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ^{a,b,c} , hipertenzivna encefalopatija ^c
Srčne bolezni		kongestivno srčno popuščanje ^{a,b} , supraventrikularna tahikardija				
Žilne bolezni	hipertenzija ^{a,b}	arterijska tromboembolija ^{a,b} , krvavitev ^{a,b} , tromboembolija (venska) ^{a,b} , globoka venska tromboza				anevrizme in disekcije arterij, renalna trombotična mikroangiopatija ^{b,c}

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		krvavitev v pljučih/hemoptiza ^{a,b} , pljučna embolija, epistaksa, dispneja, hipoksija				pljučna hipertenzija ^c , perforacija nosnega pretina ^c
Bolezni prebavil	diareja, navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu	perforacija črevesa, ileus, obstrukcija črevesa, rektovaginalne fistule ^{c,d} , bolezen prebavil, stomatitis, proktalgija				perforacija prebavil ^{a,b} , razjeda v prebavilih ^c , rektalna krvavitev
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						perforacija žolčnika ^{b,c}
Bolezni kože in podkožja		zapleti pri celjenju ran ^{a,b} , sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije				
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		fistula ^{a,b} , mialgija, artralgijska, mišična oslabelost, bolečine v hrbtu				osteonekroza čeljustnic ^{b,c}
Bolezni sečil		proteinurija ^{a,b}				
Motnje reprodukcije in dojk		bolečina v medenici				okvara jajčnikov ^{a,b}
Prirojene in dedne genetske okvare						nenormalnosti ploda ^{a,c}
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost,	bolečina, letargija, vnetje sluznic				

Preglednica 2 navaja pogostnost hudih neželenih učinkov. Hudi neželeni učinki so opredeljeni kot neželeni učinki z vsaj 2 % razliko v primerjavi s kontrolno skupino v kliničnih študijah za neželene učinke stopnje 3–5 po NCI-CTCAE. Preglednica 2 vključuje tudi neželene učinke, za katere je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ocenil, da so klinično pomembni ali hudi. O teh klinično pomembnih neželenih učinkih so poročali v kliničnih preskušanjih, vendar neželeni učinki stopnje 3–5 niso dosegli praga vsaj 2 % razlike v primerjavi s kontrolno skupino. Preglednica 2 vključuje tudi klinično pomembne neželene učinke, ki so jih opazili samo v obdobju trženja zdravila, zato njihova pogostnost in stopnja po NCI-CTCAE nista znani. Ti klinično pomembni neželeni učinki so zato v preglednici 2 razvrščeni v stolpec "Neznana pogostnost".

- ^a Izrazi predstavljajo skupino neželenih učinkov, ki opisujejo medicinski pojem in ne posamezno stanje ali priporočeni izraz po MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities – medicinski slovar za regulatorne aktivnosti). Ta skupina medicinskih izrazov lahko zajema enako osnovno patofiziologijo (npr. arterijski tromboembolični dogodki vključujejo cerebrovaskularni insult, miokardni infarkt, prehodno možgansko ishemijo ter druge arterijske tromboembolične dogodke).
- ^b Za dodatne informacije glejte poglavje "Dodatne informacije o določenih resnih neželenih učinkih" v nadaljevanju.
- ^c Za nadaljnje informacije glejte preglednico 3 "Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja".
- ^d Rektovaginalne fistule so najpogostejše fistule v skupini fistul med prebavili in nožnico.

Opis izbranih resnih neželenih učinkov

Perforacije in fistule prebavil (glejte poglavje 4.4)

Bevacizumab je povezan z resnimi primeri perforacije prebavil.

V kliničnih preskušanjih so poročali o perforaciji prebavil s pojavnostjo manj kot 1 % pri bolnikih z neploščatoceličnim nedrobnoceličnim rakom pljuč, največ 1,3 % pri bolnikih z metastatskim rakom dojk, največ 2,0 % pri bolnikih z metastatskim rakom ledvičnih celic ali pri bolnicah z rakom jajčnikov ter največ 2,7 % (vključno z fistulo prebavil in abscesom) pri bolnikih z metastatskim

rakom debelega črevesa in danke. V kliničnem preskušanju pri bolnicah z dolgotrajnim, ponavljajočim se ali metastatskim rakom materničnega vratu (študija GOG-0240) so poročali o perforacijah prebavil (vseh stopenj) pri 3,2 % bolnic; vse te bolnice so imele v anamnezi obsevanje medeničnega predela. Pojavljanje teh neželenih učinkov se je razlikovalo glede na vrsto in resnost: od prostega zraka, ki so ga videli na nativnem rentgenogramu trebuha in je izginil brez zdravljenja, do perforacije črevesa z abdominalnimi abscesi in smrtnim izidom. V nekaterih primerih je bilo prisotno spremljajoče vnetje v trebušni votlini zaradi ulkusne bolezni želodca, nekroze tumorja, divertikulitisa ali s kemoterapijo povezanega kolitisa.

O smrtnem izidu so poročali pri približno tretjini resnih primerov perforacij prebavil, kar predstavlja med 0,2 % in 1 % vseh bolnikov, ki so se zdravili z bevacizumabom.

V kliničnih preskušanjih bevacizumaba so poročali o fistulah prebavil (vseh stopenj) s pojavnostjo največ 2 % pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke in bolnicah z rakom jajčnikov, pri bolnikih z drugimi vrstami raka pa so o njih poročali redkeje.

Fistule med prebavili in nožnico v študiji GOG-0240

V preskušanju pri bolnicah z dolgotrajnim, ponavljajočim se ali metastatskim rakom materničnega vratu je bila pojavnost fistul med prebavili in nožnico 8,3 % pri bolnicah, ki so se zdravile z bevacizumabom, in 0,9 % pri bolnicah v kontrolni skupini; vse te bolnice so imele v anamnezi obsevanje medeničnega predela. Pogostnost fistul med prebavili in nožnico v skupini, ki se je zdravila z bevacizumabom in kemoterapijo, je bila večja pri bolnicah s ponovitvijo bolezni v območju predhodnega obsevanja (16,7 %) v primerjavi z bolnicami brez predhodnega obsevanja in/ali brez ponovitve v območju predhodnega obsevanja (3,6 %). V kontrolni skupini, ki je prejela samo kemoterapijo, je bila pogostnost tega neželenega učinka 1,1 % v primerjavi z 0,8 %. Bolnice, ki se jim pojavijo fistule med prebavili in nožnico, imajo lahko tudi obstrukcijo črevesa ter potrebujejo kirurški poseg in derivacijske stome.

Fistule izven prebavil (glejte poglavje 4.4)

Uporaba bevacizumaba je povezana z resnimi primeri fistul, vključno s takšnimi, ki so se končali s smrtjo.

V kliničnem preskušanju pri bolnicah z dolgotrajnim, ponavljajočim se ali metastatskim rakom materničnega vratu (GOG-0240) so poročali, da je imelo fistule med nožnico, mehurjem ali spolovili in organi izven prebavil 1,8 % bolnic, ki so se zdravile z bevacizumabom, in 1,4 % bolnic iz kontrolne skupine.

Občasno ($\geq 0,1$ % do < 1 %) so pri različnih indikacijah poročali o fistulah, ki so se v telesu pojavljale izven prebavil (npr. plevrobronhialna in biliarna fistula). O fistulah so poročali tudi v obdobju trženja zdravila.

O neželenih učinkih so poročali ob različnih časovnih točkah med zdravljenjem, in sicer v obdobju od 1 tedna do več kot 1 leta od začetka zdravljenja z bevacizumabom. Največ neželenih učinkov se je pojavilo v prvih 6 mesecih zdravljenja.

Celjenje ran (glejte poglavje 4.4)

Ker bevacizumab lahko negativno vpliva na celjenje ran, bolnikov, ki so imeli v zadnjih 28 dneh pred začetkom zdravljenja večji kirurški poseg, niso vključili v klinična preskušanja 3. faze.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z metastatskim karcinomom debelega črevesa in danke niso opazili povečanega tveganja za pooperativno krvavitev ali zaplete pri celjenju ran pri bolnikih, ki so imeli 28–60 dni pred začetkom zdravljenja z bevacizumabom večji kirurški poseg. V primerih, ko se je bolnik v času posega zdravil z bevacizumabom, so opazili povečano pojavnost pooperativne

krvavitve ali zapleta pri celjenju ran. Pojavnost se je gibala med 10 % (4/40) in 20 % (3/15).

Poročali so o resnih zapletih pri celjenju ran, vključno z zapleti pri anastomozah; nekateri od teh primerov so bili smrtni.

V preskušanjih pri bolnikih z lokalno ponavljajočim se in metastatskim rakom dojk so zaplete pri celjenju ran stopnje 3–5 opazili pri največ 1,1 % bolnikov, ki so prejeli bevacizumab, v primerjavi z največ 0,9 % bolnikov v kontrolnih skupinah (NCI-CTCAE v.3).

V kliničnih preskušanjih pri bolnicah z rakom jajčnikov so zaplete pri celjenju ran stopnje 3–5 opazili pri največ 1,8 % bolnic v skupini, ki je prejela bevacizumab, v primerjavi z 0,1 % bolnic v kontrolni skupini (NCI-CTCAE v.3).

Hipertenzija (glejte poglavje 4.4)

V kliničnih preskušanjih, z izjemo študije JO25567, je bila celokupna pojavnost hipertenzije (vseh stopenj) v skupinah bolnikov, ki so prejeli bevacizumab, največ 42,1 % v primerjavi z največ 14 % pri bolnikih v kontrolnih skupinah. Celokupna pojavnost hipertenzije stopnje 3 in 4 po NCI-CTC je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom, od 0,4 % do 17,9 %. Hipertenzija stopnje 4 (hipertenzivna kriza) se je pojavila pri največ 1,0 % bolnikov, ki so se zdravili z bevacizumabom in kemoterapijo, v primerjavi z največ 0,2 % bolnikov, ki so se zdravili samo z enako kemoterapijo.

V študiji JO25567 so hipertenzijo vseh stopenj opazili pri 77,3 % bolnikov, ki so prejeli bevacizumab v kombinaciji z erlotinibom kot prvo linijo zdravljenja neploščatoceličnega NSCLC z EGFR-aktivirajočimi mutacijami, v primerjavi s 14,3 % bolnikov, ki so se zdravili samo z erlotinibom. Hipertenzija stopnje 3 je bila prisotna pri 60,0 % bolnikov, ki so se zdravili z bevacizumabom v kombinaciji z erlotinibom, v primerjavi z 11,7 % bolnikov, ki so se zdravili samo z erlotinibom. Hipertenzije stopnje 4 ali 5 ni bilo.

Hipertenzijo so na splošno ustrezno obvladali s peroralnimi antihipertenzivi, kot so zaviralci angiotenzinske-konvertaze, diuretiki in zaviralci kalcijevih kanalčkov. Redko je prišlo do prekinitve zdravljenja z bevacizumabom ali hospitalizacije.

Poročali so o zelo redkih primerih hipertenzivne encefalopatije, od katerih so bili nekateri smrtni.

Tveganje za pojav z bevacizumabom povezane hipertenzije ni bilo povezano z izhodiščnimi značilnostmi bolnikov, osnovno boleznijo ali sočasnim zdravljenjem.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (glejte poglavje 4.4)

Pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom, so redko poročali o pojavu znakov in simptomov, značilnih za PRES, redko nevrološko motnjo. Ta motnja se lahko kaže z epileptičnimi napadi, glavoboli, spremenjenim duševnim stanjem, motnjami vida ali kortikalno slepoto s sočasno hipertenzijo ali brez nje. Klinična slika PRES je pogosto nespecifična, zato je treba diagnozo PRES potrditi s slikovnimi preiskavami možganov, po možnosti z magnetnoresonančnim slikanjem.

Pri bolnikih, pri katerih se razvije PRES, je poleg prekinitve zdravljenja z bevacizumabom priporočljivo zgodnje odkrivanje simptomov s hitrim zdravljenjem specifičnih simptomov, vključno z obvladovanjem hipertenzije (če je motnja povezana s hudo nenadzorovano hipertenzijo). Simptomi ponavadi izzvenijo ali se izboljšajo v nekaj dneh po prekinitvi zdravljenja, kljub temu pa so nekateri bolniki imeli nevrološke posledice. Varnost ponovne uvedbe zdravljenja z bevacizumabom pri bolnikih, pri katerih se je v preteklosti že pojavil PRES, ni znana.

V kliničnih preskušanjih so poročali o 8 primerih PRES. Dveh od teh 8 primerov niso radiološko potrdili z magnetnoresonančnim slikanjem.

Proteinurija (glejte poglavje 4.4)

V kliničnih preskušanjih so o proteinuriji poročali pri 0,7 % do 54,7 % bolnikov, ki so prejeli bevacizumab.

Proteinurija je po resnosti segala od klinično asimptomatske proteinurije, prehodne proteinurije, proteinurije v sledovih do nefrotskega sindroma; večinoma je šlo za proteinurijo stopnje 1 (NCI-CTCAE v.3). O proteinuriji stopnje 3 so poročali pri največ 10,9 % zdravljenih bolnikov. Proteinurijo stopnje 4 (nefrotski sindrom) so opazili pri največ 1,4 % zdravljenih bolnikov. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zirabev je priporočljivo testiranje na proteinurijo. V večini kliničnih preskušanj so ravni beljakovin v urinu ≥ 2 g/24 ur privedle do prekinitve zdravljenja z bevacizumabom do znižanja na < 2 g/24 ur.

Krvavitve (glejte poglavje 4.4)

V kliničnih preskušanjih pri vseh indikacijah je celokupna pojavnost krvavitve stopnje 3–5 po NCI-CTCAE v.3 znašala od 0,4 % do 6,9 % bolnikov, ki so se zdravili z bevacizumabom, v primerjavi z največ 4,5 % bolnikov v kontrolni skupini, ki se je zdravila s kemoterapijo.

V kliničnem preskušanju pri bolnicah z dolgotrajnim, ponavljajočim se ali metastatskim rakom materničnega vratu (študija GOG-0240) so o krvavitvah stopnje 3–5 poročali pri največ 8,3 % bolnic, ki so se zdravile z bevacizumabom v kombinaciji s paklitakselom in topotekanom, v primerjavi z največ 4,6 % bolnic, ki so se zdravile s paklitakselom in topotekanom.

Krvavitve, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih, so bile večinoma krvavitve, povezane s tumorjem (glejte spodaj), ter manjše kožne in sluznične krvavitve (na primer epistaksa).

Krvavitve, povezane s tumorjem (glejte poglavje 4.4)

Večjo ali obsežno krvavitve v pljučih/hemoptizo so opazili predvsem v preskušanjih pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – non-small cell lung cancer). Med možnimi dejavniki tveganja so ploščatocelična histologija, zdravljenje z antirevmatiki/protivnetnimi zdravili, zdravljenje z antikoagulantami, predhodno obsevalno zdravljenje, zdravljenje z bevacizumabom, ateroskleroza v anamnezi, centralna lokalizacija tumorja in kavitacija tumorjev pred ali med zdravljenjem. Edini spremenljivki, ki sta pokazali statistično pomembno povezavo s krvavitvijo, sta bili zdravljenje z bevacizumabom in ploščatocelična histologija. Bolnike z NSCLC z znano ploščatocelično histologijo ali mešanim celičnim tipom s prevladujočo ploščatocelično histologijo so izključili iz nadaljnjih preskušanj 3. faze, vključili pa so bolnike z neznano histologijo tumorja.

Pri bolnikih z NSCLC, razen pri prevladujoči ploščatocelični histologiji, so neželene učinke vseh stopenj opazili s pogostnostjo največ 9,3 %, če so jih zdravili z bevacizumabom in kemoterapijo, pri bolnikih, ki so se zdravili samo s kemoterapijo, pa s pogostnostjo največ 5 %. Neželene učinke stopnje 3–5 so opazili pri največ 2,3 % bolnikov, ki so se zdravili z bevacizumabom in kemoterapijo, v primerjavi z < 1 % bolnikov, ki so prejeli samo kemoterapijo (NCI-CTCAE v.3). Večja ali obsežna krvavitve v pljučih/hemoptiza se lahko pojavi nenadoma in pri do dveh tretjinah resnih krvavitve v pljučih je prišlo do smrtnega izida.

Pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke so poročali o krvavitvah v prebavilih, vključno s krvavitvami iz danke in meleno. Ocenili so jih kot krvavitve, povezane s tumorjem.

S tumorjem povezano krvavitve so redkeje opazili pri bolnikih z drugimi vrstami in lokalizacijami tumorjev, vključno s primeri krvavitve v centralnem živčnem sistemu (CŽS) pri bolnikih z metastazami v CŽS (glejte poglavje 4.4).

Pojavnosti krvavitve v CŽS pri bolnikih z nezdravljenimi metastazami v CŽS, ki so prejeli bevacizumab, niso prospektivno ocenili v randomiziranih kliničnih preskušanjih. V raziskovalni retrospektivni analizi podatkov iz 13 zaključenih randomiziranih preskušanj pri bolnikih z različnimi

vrstami tumorjev se je krvavitev v CZS (pri vseh stopnje 4) pojavila pri 3 bolnikih od skupno 91 (3,3 %) bolnikov, ki so imeli metastaze v možganih in so se zdravili z bevacizumabom, v primerjavi z 1 primerom (stopnja 5) pri skupno 96 bolnikih (1 %), ki jih niso izpostavili bevacizumabu. V 2 kasnejših študijah pri bolnikih z zdravljenimi metastazami v možganih (ki sta vključevali približno 800 bolnikov) so v času vmesne analize varnosti poročali o 1 primeru krvavitve v CZS stopnje 2 pri skupno 83 preskušancih, ki so se zdravili z bevacizumabom (1,2 %) (NCI-CTCAE v.3).

V vseh kliničnih preskušanjih so kožne in sluznične krvavitve opazili pri največ 50 % bolnikov, ki so se zdravili z bevacizumabom. Krvavitev je bila najpogosteje epistaksa stopnje 1 po NCI-CTCAE v.3, ki je trajala manj kot 5 minut, je izzvenela brez zdravniške pomoči in ni zahtevala sprememb režima zdravljenja z bevacizumabom. Klinični podatki o varnosti kažejo, da je pojavnost manjših kožnih in sluzničnih krvavitev (na primer epistaksa) lahko odvisna od odmerka.

Manj pogosto je prihajalo tudi do manjših kožnih in sluzničnih krvavitev na drugih mestih, na primer krvavitev iz dlesni ali krvavitev iz nožnice.

Trombembolija (glejte poglavje 4.4)

Arterijska trombembolija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom, so pri vseh indikacijah opazili povečano pojavnost arterijskih trombemboličnih dogodkov, vključno s cerebrovaskularnimi insulti, miokardnim infarktom, prehodnimi možganskimi ishemijami in drugimi arterijskimi trombemboličnimi dogodki.

V kliničnih preskušanjih je bila celokupna pojavnost arterijskih trombemboličnih dogodkov pri bolnikih v skupinah, ki so prejemale bevacizumab, največ 3,8 %, v kontrolnih skupinah, ki so prejemale kemoterapijo, pa največ 2,1 %. O smrtnem izidu so poročali pri 0,8 % bolnikov, ki so prejeli bevacizumab, v primerjavi z 0,5 % bolnikov, ki so prejeli samo kemoterapijo. O cerebrovaskularnih insulatih (vključno s prehodnimi možganskimi ishemijami) so poročali pri največ 2,7 % bolnikov, ki so se zdravili z bevacizumabom v kombinaciji s kemoterapijo, v primerjavi z največ 0,5 % bolnikov, ki so se zdravili samo s kemoterapijo. O miokardnem infarktu so poročali pri največ 1,4 % bolnikov, ki so se zdravili z bevacizumabom v kombinaciji s kemoterapijo, v primerjavi z največ 0,7 % bolnikov, ki so se zdravili samo s kemoterapijo.

Bolnike z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, ki niso bili primerni za zdravljenje z irinotekanom, so vključili v klinično preskušanje AVF2192g, v katerem so ocenjevali bevacizumab v kombinaciji s 5-fluorouracilom in folinsko kislino. V tem preskušanju so arterijske trombembolične dogodke opazili pri 11 % bolnikov (11/100) v primerjavi s kontrolno skupino, ki je prejela samo kemoterapijo, kjer so te dogodke opazili pri 5,8 % bolnikov (6/104).

Venska trombembolija

Pojavnost venskih trombemboličnih dogodkov v kliničnih preskušanjih je bila pri bolnikih, ki so prejeli bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo, in bolnikih v kontrolni skupini, ki so prejeli samo kemoterapijo, podobna. Venski trombembolični dogodki vključujejo globoko vensko trombozo, pljučno embolijo in tromboflebitis.

V kliničnih preskušanjih pri vseh indikacijah je celokupna pojavnost venskih trombemboličnih dogodkov znašala od 2,8 % do 17,3 % pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom, v primerjavi s 3,2 % do 15,6 % v kontrolnih skupinah.

O venskih trombemboličnih dogodkih stopnje 3–5 (NCI-CTCAE v.3) so poročali pri največ 7,8 % bolnikov, ki so se zdravili s kemoterapijo in bevacizumabom, v primerjavi z največ 4,9 % pri bolnikih, ki so se zdravili samo s kemoterapijo (pri vseh indikacijah, razen pri dolgotrajnem, ponavljajočem se ali metastatskem raku materničnega vratu).

V kliničnem preskušanju pri bolnicah z dolgotrajnim, ponavljajočim se ali metastatskim rakom materničnega vratu (študija GOG-0240) so o venskih trombemboličnih dogodkih stopnje 3–5 poročali pri največ 15,6 % bolnic, ki so se zdravile z bevacizumabom v kombinaciji s paklitakselom

in cisplatinom, v primerjavi z največ 7,0 % bolnic, ki so se zdravile s paklitakselom in cisplatinom.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavi venski trombembolični dogodek, lahko obstaja povečano tveganje za ponovitev dogodka, če prejemajo bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo, kot pa če prejemajo samo kemoterapijo.

Kongestivno srčno popuščanje (KSP)

V kliničnih preskušanjih z bevacizumabom so kongestivno srčno popuščanje (KSP) opazili pri vseh indikacijah raka, ki so jih preučevali do sedaj, pojavilo pa se je predvsem pri bolnikih z metastatskim rakom dojke. V 4 preskušanjih 3. faze (AVF2119g, E2100, BO17708 in AVF3694g) pri bolnikih z metastatskim rakom dojke so o KSP 3. ali višje stopnje (NCI-CTCAE v.3) poročali pri največ 3,5 % bolnikov, ki so se zdravili z bevacizumabom v kombinaciji s kemoterapijo, v primerjavi z največ 0,9 % bolnikov v kontrolnih skupinah. V študiji AVF3694g je bila pri bolnikih, ki so prejeli antracikline sočasno z bevacizumabom, pojavnost KSP 3. ali višje stopnje v skupini z bevacizumabom in v kontrolni skupini podobna kot v drugih študijah metastatskega raka dojke: 2,9 % v skupini z antraciklini in bevacizumabom ter 0 % v skupini z antraciklini in placebom. Dodatno so bile v študiji AVF3694g pojavnosti KSP vseh stopenj v skupini z antraciklini in bevacizumabom (6,2 %) podobne tistim v skupini z antraciklinom in placebom (6,0 %).

Pri večini bolnikov, pri katerih se je v preskušanjih pri mBC pojavilo KSP, so se simptomi in/ali iztisni delež levega prekata izboljšali po ustreznem zdravljenju.

V večini kliničnih preskušanj bevacizumaba so bolnike z obstoječim KSP stopnje II–IV po razvrstitvi Newyorškega združenja za srce (NYHA – New York Heart Association) izključili iz preskušanja, zato informacije o tveganju za KSP pri tej populaciji niso na voljo.

Predhodna izpostavljenost antraciklinom in/ali predhodno obsevanje prsnega koša sta lahko morebitna dejavnika tveganja za razvoj KSP.

V kliničnem preskušanju pri bolnikih z difuznim velikoceličnim B-limfomom, ki so prejeli bevacizumab skupaj s kumulativnim odmerkom doksorubicina, večjim od 300 mg/m², so opazili večjo pojavnost KSP. V tem kliničnem preskušanju 3. faze so primerjali shemo rituksimab/ciklofosfamid/doksorubicin/vinkristin/prednizon (R-CHOP) z bevacizumabom in shemo R-CHOP brez bevacizumaba. Medtem ko je bila pojavnost KSP v obeh skupinah večja od tiste, ki so jo predhodno opazili pri zdravljenju z doksorubicinom, je bil delež večji v skupini, ki je prejela R-CHOP in bevacizumab. Ti rezultati kažejo, da je treba bolnike, ki prejemajo kumulativne odmerke doksorubicina, večje od 300 mg/m², v kombinaciji z bevacizumabom, skrbno klinično opazovati in ustrezno oceniti njihovo srčno funkcijo.

Preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktičnim šokom)/reakcije na infuzijo (glejte poglavje 4.4 in "Izkušnje v obdobju trženja" spodaj)

V nekaterih kliničnih preskušanjih so o anafilaktičnih reakcijah in reakcijah anafilaktoidne vrste pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo, kot pri tistih, ki so prejeli samo kemoterapijo. V nekaterih kliničnih preskušanjih bevacizumaba je bila pojavnost teh reakcij pogosta (največ 5 % pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom).

Okužbe

V kliničnem preskušanju pri bolnicah z dolgotrajnim, ponavljajočim se ali metastatskim rakom materničnega vratu (študija GOG-0240) so o okužbah stopnje 3–5 poročali pri največ 24 % bolnic, ki so se zdravile z bevacizumabom v kombinaciji s paklitakselom in topotekanom, v primerjavi z največ 13 % bolnic, ki so se zdravile s paklitakselom in topotekanom.

Okvara jajčnikov/plodnost (glejte poglavji 4.4 in 4.6)

V preskušanju NSABP C-08, preskušanju 3. faze bevacizumaba pri adjuvantnem zdravljenju bolnikov z rakom debelega črevesa, so pojavnost novih primerov okvare jajčnikov, ki so jo opredelili kot amenoreja, ki traja 3 mesece ali dlje, raven folikle stimulirajočega hormona (FSH) ≥ 30 mi.e./ml in negativen test nosečnosti z merjenjem prisotnosti beta humanega horijevega gonadotropina (β -HCG) v serumu, ocenjevali pri 295 ženskah pred menopavzo. O novih primerih okvare jajčnikov so poročali pri 2,6 % bolnic v skupini, ki se je zdravila po shemi mFOLFOX-6, v primerjavi z 39 % bolnic v skupini, ki se je zdravila po shemi mFOLFOX-6 in bevacizumabom. Po prekinitvi zdravljenja z bevacizumabom se je delovanje jajčnikov obnovilo pri 86,2 % žensk, ki jih je bilo mogoče oceniti. Dolgoročni učinki zdravljenja z bevacizumabom na plodnost niso znani.

Laboratorijske nepravilnosti

Zdravljenje z bevacizumabom je lahko povezano z zmanjšanjem števila nevtrofilcev, zmanjšanjem števila belih krvnih celic in prisotnostjo beljakovin v urinu.

V kliničnih preskušanjih so se naslednje laboratorijske nepravilnosti stopnje 3 in 4 (NCI-CTCAE v.3) pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom, pojavile z najmanj 2 % razliko v primerjavi z ustreznimi kontrolnimi skupinami: hiperglikemija, zmanjšanje vrednosti hemoglobina, hipokaliemija, hiponatriemija, zmanjšanje števila belih krvnih celic, povečano internacionalno normalizirano razmerje (INR – international normalised ratio).

V kliničnih preskušanjih so dokazali, da so prehodna zvečanja koncentracije kreatinina v serumu (v razponu med 1,5- in 1,9-kratnikom izhodiščne vrednosti), s proteinurijo in brez nje, povezana z uporabo bevacizumaba. Opaženo zvečanje koncentracije kreatinina v serumu ni bilo povezano z večjo pojavnostjo kliničnih znakov ledvične okvare pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom.

Druge posebne populacije

Starejši bolniki

V randomiziranih kliničnih preskušanjih je bila starost > 65 let povezana s povečanim tveganjem za razvoj arterijskih tromboemboličnih dogodkov, vključno s cerebrovaskularnimi insulti (CVI), prehodnimi možganskimi ishemijami (TIA – transient ischaemic attack) in miokardnimi infarkti (MI). Drugi neželeni učinki z večjo pogostnostjo, ki so jih med zdravljenjem z bevacizumabom opazili pri bolnikih, starejših od 65 let, v primerjavi z bolniki, starimi ≤ 65 let, so bili levkopenija in trombocitopenija stopnje 3–4 (NCI-CTCAE v.3) ter nevtropenija, diareja, navzea, glavobol in utrujenost vseh stopenj (glejte poglavji 4.4 in 4.8., "Tromboembolija"). V 1 kliničnem preskušanju je bila pojavnost hipertenzije stopnje ≥ 3 dvakrat večja pri bolnikih, starih > 65 let, v primerjavi s skupino mlajših bolnikov (< 65 let). V študiji pri bolnicah s ponavljajočim se rakom jajčnikov, odpornim proti platini, so poročali tudi o alopeciji, vnetju sluznic, periferni senzorični nevropatiji, proteinuriji in hipertenziji, ki so se v skupini, ki je prejela kemoterapijo in bevacizumab, pojavili z najmanj 5 % večjo pogostnostjo pri bolnicah, starih ≥ 65 let, ki so se zdravile z bevacizumabom, v primerjavi z bolnicami, starimi < 65 let, ki so se ravno tako zdravile z bevacizumabom.

Povečane pojavnosti drugih neželenih učinkov, vključno s perforacijo prebavil, zapleti pri celjenju ran, kongestivnim srčnim popuščanjem in krvavitvijo, pri starejših bolnikih (> 65 let), ki so prejeli bevacizumab, v primerjavi z bolniki, starimi ≤ 65 let, ki so se zdravili z bevacizumabom, niso opazili.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost bevacizumaba pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

V študiji BO25041 z bevacizumabom, ki so ga dodali pooperativnemu obsevalnemu zdravljenju s

sočasnim in adjuvantnim zdravljenjem s temozolomidom pri pediatričnih bolnikih z novo diagnosticiranim supratentorialnim, infratentorialnim, cerebelarnim ali pedunkularnim gliomom visoke stopnje, je bil varnostni profil primerljiv z varnostnim profilom pri drugih vrstah tumorjev pri odraslih, ki so se zdravili z bevacizumabom.

V študiji BO20924 z bevacizumabom v kombinaciji s trenutno standardno oskrbo rabdomiosarkoma in drugih vrst sarkoma mehkega tkiva je bil varnostni profil bevacizumaba pri otrocih, ki so se zdravili z bevacizumabom, primerljiv z varnostnim profilom pri odraslih, ki so se zdravili z bevacizumabom.

Bevacizumaba niso odobrili za uporabo pri bolnikih, mlajših od 18 let. V literaturi so pri bolnikih, mlajših od 18 let, ki so se zdravili z bevacizumabom, poročali o primerih osteonekroze izven spodnje čeljustnice.

Izkušnje v obdobju trženja

Preglednica 3 Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja

Organski sistem (SOC – system organ class)	Neželeni učinki (pogostnost*)
Infekcijske in parazitske bolezni	nekrotizirajoči fasciitis, ki je običajno posledica zapletov pri celjenju ran, perforacije prebavil ali nastanka fistule (redko) (glejte tudi poglavje 4.4)
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije in reakcije na infuzijo (pogosto); z naslednjimi možnimi znaki: dispneja/težko dihanje, vročinski oblivi/rdečina/izpuščaj, hipotenzija ali hipertenzija, zmanjšana nasičenost s kisikom, bolečina v prsnem košu, okorelost in navzea/bruhanje (glejte tudi poglavje 4.4 in "Preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktičnim šokom)/reakcije na infuzijo" zgoraj) anafilaktični šok (redko) (glejte tudi poglavje 4.4).
Bolezni živčevja	hipertenzivna encefalopatija (zelo redko) (glejte tudi poglavje 4.4 in "Hipertenzija" v poglavju 4.8) sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome) (redko) (glejte tudi poglavje 4.4)
Žilne bolezni	renalna trombotična mikroangiopatija, ki se lahko klinično kaže kot proteinurija (neznana) pri sočasnem zdravljenju s sunitinibom ali brez njega. Za dodatne informacije glede proteinurije glejte poglavje 4.4 in "Proteinurija" v poglavju 4.8.
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	perforacija nosnega pretina (neznana) pljučna hipertenzija (neznana) disfonija (pogosto)
Bolezni prebavil	razjeda v prebavilih (neznana)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	perforacija žolčnika (neznana)
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom, so poročali o primerih osteonekroze čeljustnic; v večini primerov je šlo za bolnike, pri katerih so ugotovili dejavnike tveganja za osteonekrozo čeljustnic, zlasti izpostavljenost intravenskim bisfosfonatom in/ali zobno bolezen v anamnezi, ki je zahtevala invazivne zobozdravstvene posege (glejte tudi poglavje 4.4) pri zdravljenju pediatričnih bolnikov z bevacizumabom so opazili primere osteonekroze izven spodnje čeljustnice (glejte poglavje 4.8, "Pediatrična populacija")

Organski sistem (SOC – system organ class)	Neželeni učinki (pogostnost*)
Prirojene in dedne genetske okvare	pri ženskah, ki so se zdravile z bevacizumabom samim ali v kombinaciji z znano embriotoksičnimi kemoterapevtiki, so opazili primere nenormalnosti ploda (glejte poglavje 4.6)

* kjer je pogostnost navedena, so jo pridobili iz podatkov iz kliničnih preskušanj

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek, ki so ga preskusili pri ljudeh (20 mg/kg telesne mase, intravensko vsaka 2 tedna), je bil pri več bolnikih povezan s hudo migreno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil.
Oznaka ATC: L01FG01

Zdravilo Zirabev je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

Bevacizumab se veže na vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF – vascular endothelial growth factor), ki je ključno gonilo vaskulogeneze in angiogeneze, s čimer zavira vezavo VEGF na njegova receptorja Flt-1 (VEGFR-1) in KDR (VEGFR-2) na površini endotelijskih celic. Z nevtralizacijo biološkega delovanja VEGF zmanjša ožiljenost tumorja, normalizira preostalo žilje tumorja in zavira nastajanje novega žilja tumorja, s čimer zavira rast tumorja.

Farmakodinamični učinki

Injiciranje bevacizumaba ali njegovega izvornega mišjega protitelesa v heterotransplantatne modele raka pri golih miškah je povzročilo obsežno protitumorsko aktivnost v tumorjih človeškega izvora, vključno z rakom debelega črevesa, dojk, trebušne slinavke in prostate. S tem so zavrl napredovanje metastatske bolezni in zmanjšali mikrovaskularno prepustnost.

Klinična učinkovitost in varnost

Metastatski karcinom debelega črevesa in danke (mCRC)

Varnost in učinkovitost priporočenega odmerka (5 mg/kg telesne mase vsaka 2 tedna) pri bolnikih z metastatskim karcinomom debelega črevesa in danke so proučevali v 3 randomiziranih, z učinkovino nadzorovanih kliničnih preskušanjih v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina v prvi liniji zdravljenja. Bevacizumab so kombinirali z 2 kemoterapevtskima shemama:

- AVF2107g: tedenska shema irinotekana, bolusa 5-fluorouracila in folinske kisline (IFL), skupaj 4 tedne v vsakem 6-tedenskem ciklu (shema Saltz).
- AVF0780g: v kombinaciji z bolusom 5-fluorouracila in folinsko kislino (5-FU/FA – folinic acid), skupaj 6 tednov v vsakem 8-tedenskem ciklu (shema Roswell Park).
- AVF2192g: v kombinaciji z bolusom 5-FU/FA, skupaj 6 tednov v vsakem 8-tedenskem ciklu (shema Roswell Park), pri bolnikih, ki niso bili najprimernejši za prvo linijo zdravljenja z irinotekanom.

Z bevacizumabom so pri bolnikih z mCRC izvedli 3 dodatne študije: v prvi liniji zdravljenja (NO16966), v drugi liniji zdravljenja brez predhodnega zdravljenja z bevacizumabom (E3200) in v drugi liniji zdravljenja, kjer so bolniki predhodno prejeli bevacizumab v prvi liniji, nato pa je njihova bolezen napredovala (ML18147). V teh študijah so bevacizumab dajali v kombinaciji s shemo FOLFOX-4 (5-FU/LV/oksaliplatin), shemo XELOX (kapecitabin/oksaliplatin) ter shemo fluoropirimidin/irinotekan in fluoropirimidin/oksaliplatin po naslednjih režimih odmerjanja:

- NO16966: bevacizumab 7,5 mg/kg telesne mase vsake 3 tedne v kombinaciji s kapecitabinom peroralno in oksaliplatinom intravensko (shema XELOX) ali bevacizumab 5 mg/kg telesne mase vsaka 2 tedna v kombinaciji z levkovorinom in bolusom 5-fluorouracila, čemur je sledila infuzija 5-fluorouracila z intravensko danim oksaliplatinom (shema FOLFOX-4).
- E3200: bevacizumab 10 mg/kg telesne mase vsaka 2 tedna v kombinaciji z levkovorinom in bolusom 5-fluorouracila, čemur je sledila infuzija 5-fluorouracila z intravensko danim oksaliplatinom (shema FOLFOX-4), pri bolnikih, ki se še niso zdravili z bevacizumabom.
- ML18147: bevacizumab 5,0 mg/kg telesne mase vsaka 2 tedna ali bevacizumab 7,5 mg/kg telesne mase vsake 3 tedne v kombinaciji s fluoropirimidinom in irinotekanom ali fluoropirimidinom in oksaliplatinom pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala po prvi liniji zdravljenja z bevacizumabom. Shema, ki je vključevala irinotekan ali oksaliplatin, so bolnikom zamenjali glede na to, ali so v prvi liniji uporabljali oksaliplatin ali irinotekan.

AVF2107g

To je bilo randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano klinično preskušanje 3. faze, v katerem so ocenjevali bevacizumab v kombinaciji z IFL kot prvo linijo zdravljenja metastatskega raka debelega črevesa in danke. Randomizirali so 813 bolnikov, ki so prejeli IFL + placebo (skupina 1) ali IFL + bevacizumab (5 mg/kg vsaka 2 tedna, skupina 2). Tretja skupina 110 bolnikov je prejela bolus 5-FU/FA + bevacizumab (skupina 3). Ko so dokazali varnost bevacizumaba skupaj s shemo IFL in jo ocenili kot sprejemljivo, so vključevanje v skupino 3 prekinili, kot so predhodno predvideli. Vsa zdravljenja so izvajali do napredovanja bolezni. Celokupna povprečna starost je bila 59,4 leta; splošno stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) so pri 56,6 % bolnikov ocenili z 0, pri 43 % z 1 in pri 0,4 % z 2. 15,5 % bolnikov je predhodno prejelo obsevalno zdravljenje, 28,4 % pa kemoterapijo.

Primarna spremenljivka učinkovitosti v preskušanju je bilo celokupno preživetje. Dodajanje bevacizumaba shemi IFL je statistično pomembno podaljšalo celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni in celokupni odziv na zdravljenje (glejte preglednico 4). Klinično korist, ki so jo izmerili s celokupnim preživetjem, so opazili pri vseh vnaprej določenih podskupinah bolnikov, vključno s podskupinami, ki so jih osnovali glede na starost, spol, splošno stanje zmogljivosti, lokalizacijo primarnega tumorja, število prizadetih organov in trajanje metastatske bolezni.

Rezultate učinkovitosti bevacizumaba v kombinaciji z kemoterapijo po shemi IFL prikazuje preglednica 4.

Preglednica 4 Rezultati učinkovitosti v preskušanju AVF2107g

	AVF2107g	
	Skupina 1 IFL + placebo	Skupina 2 IFL + bevacizumab ^a
Število bolnikov	411	402
Celokupno preživetje		
mediani čas (mesece)	15,6	20,3
95 % interval zaupanja	14,29–16,99	18,46–24,18
razmerje ogroženosti ^b	0,660 (p-vrednost = 0,00004)	
Preživetje brez napredovanja bolezni		
mediani čas (mesece)	6,2	10,6
razmerje ogroženosti	0,54 (p-vrednost < 0,0001)	
Celokupni odziv		
delež (%)	34,8	44,8
	(p-vrednost = 0,0036)	

^a 5 mg/kg vsaka 2 tedna.

^b Glede na kontrolno skupino.

Med 110 bolniki, ki so jih randomizirali v skupino 3 (5-FU/FA + bevacizumab), je bila mediana celokupnega preživetja pred prekinitvijo zdravljenja v tej skupini 18,3 meseca, mediana preživetja brez napredovanja bolezni pa 8,8 meseca.

AVF2192g

To je bilo randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano klinično preskušanje 2. faze, v katerem so ocenjevali učinkovitost in varnost bevacizumaba v kombinaciji s shemo 5-FU/FA kot prvo linijo zdravljenja bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, ki niso bili najprimernejši kandidati za prvo linijo zdravljenja z irinotekanom. Skupno 105 bolnikov so randomizirali na prejemanje 5-FU/FA + placebo, 104 bolnike pa na prejemanje 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg vsaka 2 tedna). Vsa zdravljenja so izvajali do napredovanja bolezni. Dodajanje bevacizumaba v odmerku 5 mg/kg vsaka 2 tedna shemi 5-FU/FA je povečalo objektivni odziv na zdravljenje in pomembno podaljšalo preživetje brez napredovanja bolezni. Pokazal se je tudi trend daljšega preživetja v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili samo s kemoterapijo po shemi 5-FU/FA.

AVF0780g

To je bilo randomizirano, z učinkovino nadzorovano, odprto klinično preskušanje 2. faze, v katerem so proučevali bevacizumab v kombinaciji s shemo 5-FU/FA kot prvo linijo zdravljenja metastatskega raka debelega črevesa in danke. Mediana starost je bila 64 let. 19 % bolnikov je predhodno prejelo kemoterapijo, 14 % pa obsevalno zdravljenje. Randomizirali so 71 bolnikov, in sicer na prejemanje bolusa 5-FU/FA ali 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg vsaka 2 tedna). Tretja skupina 33 bolnikov je prejela bolus 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg vsaka 2 tedna). Bolnike so zdravili do napredovanja bolezni. Primarna opazovana dogodka v preskušanju sta bila objektivni odziv na zdravljenje in preživetje brez napredovanja bolezni. Dodajanje bevacizumaba v odmerku 5 mg/kg vsaka 2 tedna shemi 5-FU/FA je povečalo objektivni odziv na zdravljenje in podaljšalo preživetje brez napredovanja bolezni. Pokazal se je tudi trend daljšega preživetja v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili samo s kemoterapijo po shemi 5-FU/FA (glejte preglednico 5). Ti podatki o učinkovitosti so skladni z rezultati preskušanja AVF2107g.

Povzetek podatkov o učinkovitosti iz preskušanj AVF0780g in AVF2192g, v katerih so proučevali bevacizumab v kombinaciji s kemoterapevtsko shemo 5-FU/FA, je podan v preglednici 5.

Preglednica 5 Rezultati učinkovitosti v preskušanjih AVF0780g in AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Število bolnikov	36	35	33	105	104
Celokupno preživetje					
mediani čas (meseči)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 % IZ				10,35–16,95	13,63–19,32
razmerje ogroženosti ^c	-	0,52	1,01		0,79
p-vrednost		0,073	0,978		0,16
Preživetje brez napredovanja bolezni					
mediani čas (meseči)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
razmerje ogroženosti		0,44	0,69		0,5
p-vrednost	-	0,0049	0,217		0,0002
Celokupni odziv					
delež (odstotki)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95 % IZ	7,0–33,5	24,4–57,8	11,7–42,6	9,2–23,9	18,1–35,6
p-vrednost		0,029	0,43		0,055
Trajanje odziva					
mediani čas (meseči)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 percentilov (meseči)	5,5–NR	6,1–NR	3,8–7,8	5,59–9,17	5,88–13,01

^a 5 mg/kg vsaka 2 tedna.^b 10 mg/kg vsaka 2 tedna.^c Glede na kontrolno skupino.NR = niso dosegli (*not reached*).**NO16966**

To je bilo randomizirano, dvojno slepo (za bevacizumab) klinično preskušanje 3. faze, v katerem so proučevali bevacizumab v odmerku 7,5 mg/kg v kombinaciji s peroralno danim kapecitabinom in intravensko danim oksaliplatinom (shemaXELOX), kar so bolniki prejeli vsake 3 tedne; oziroma bevacizumab v odmerku 5 mg/kg v kombinaciji z levkovorinom in bolusom 5-fluorouracila, čemur je sledila infuzija 5-fluorouracila z intravensko danim oksaliplatinom (shemaFOLFOX-4), kar so bolniki prejeli vsaka 2 tedna. Preskušanje je obsegalo 2 dela: v začetnem, odprtem delu z 2 skupinama (1. del) so bolnike randomizirali v 2 različni skupini zdravljenja (XELOX in FOLFOX-4), v poznejšem delu s 4 skupinami in faktorskim načrtom 2 × 2 (2. del) pa so bolnike randomizirali v 4 skupine zdravljenja (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). V 2. delu je bila dodelitev zdravljenja dvojno slepa glede bevacizumaba.

V 2. delu preskušanja so v vsako od 4 skupin randomizirali približno 350 bolnikov.

Preglednica 6 Sheme zdravljenja v preskušanju NO16966 (mCRC)

	Zdravljenje	Začetni odmerek	Shema
FOLFOX-4 ali FOLFOX-4 + bevacizumab	oksaliplatin	85 mg/m ² i.v. 2 uri	oksaliplatin 1. dan
	levkovorin	200 mg/m ² i.v. 2 uri	levkovorin 1. in 2. dan
	5-fluorouracil	400 mg/m ² i.v. bolus, 600 mg/m ² i.v. 22 ur	5-fluorouracil i.v. bolus/infuzija, oboje 1. in 2. dan
	placebo ali bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30–90 min	1. dan, pred shemo FOLFOX-4, vsaka 2 tedna
XELOX ali XELOX + bevacizumab	oksaliplatin	130 mg/m ² i.v. 2 uri	oksaliplatin 1. dan
	kapecitabin	1.000 mg/m ² peroralno dvakrat na dan	kapecitabin peroralno dvakrat na dan 2 tedna (sledi 1-tedenski premor brez zdravljenja)
	placebo ali bevacizumab	7,5 mg/kg i.v. 30–90 min	1. dan, pred shemo XELOX, vsake 3 tedne
5-fluorouracil: kot i.v. injekcija v bolusu takoj po levkovorinu			

Primarni parameter učinkovitosti v preskušanju je bilo trajanje preživetja brez napredovanja bolezni. V tem preskušanju sta bila 2 primarna cilja: pokazati, da je shema XELOX neinferiorna shemi FOLFOX-4 in da je bevacizumab v kombinaciji s kemoterapevtsko shemo FOLFOX-4 ali XELOX superioren zdravljenju samo s kemoterapijo. Dosegli so oba sočasna primarna cilja:

- V populaciji, ki je bila primerna glede na protokol, so v celokupni primerjavi dokazali neinferiornost skupin, ki so se zdravile po shemi XELOX, v primerjavi s skupinami, ki so se zdravile po shemi FOLFOX-4, v smislu preživetja brez napredovanja bolezni in celokupnega preživetja.
- V populaciji bolnikov, ki so jo nameravali zdraviti (Intent-To-Treat [ITT] population), so v celokupni primerjavi dokazali, da so bile skupine, ki so prejemale bevacizumab, superiorne skupinam, ki so prejemale samo kemoterapijo, v smislu preživetja brez napredovanja bolezni (preglednica 7).

Sekundarne analize PFS, ki so temeljile na ocenah odziva med zdravljenjem, so potrdile pomembno superiorno klinično korist za bolnike, ki so se zdravili z bevacizumabom (analize so prikazane v preglednici 7), kar je skladno s statistično pomembno koristjo, ki so jo opazili v združeni analizi.

Preglednica 7 Ključni rezultati učinkovitosti glede na analizo superiornosti (populacija ITT, preskušanje NO16966)

Opazovani dogodek (meseci)	FOLFOX-4 ali XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 ali XELOX + bevacizumab (n = 699)	p-vrednost
Primarni opazovani dogodek			
mediano PFS**	8,0	9,4	0,0023
razmerje ogroženosti (97,5 % IZ) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Sekundarni opazovani dogodki			
mediano PFS (med zdravljenjem)**	7,9	10,4	< 0,0001
razmerje ogroženosti (97,5 % IZ)	0,63 (0,52–0,75)		
celokupna stopnja odziva (ocena raziskovalca)**	49,2 %	46,5 %	
mediano celokupno preživetje*	19,9	21,2	0,0769
razmerje ogroženosti (97,5 % IZ)	0,89 (0,76–1,03)		

* Analiza celokupnega preživetja na podlagi kliničnih podatkov na dan 31. januarja 2007.

** Primarna analiza na podlagi kliničnih podatkov na dan 31. januarja 2006.

^a Glede na kontrolno skupino.

V podskupini, ki se je zdravila po shemi FOLFOX, je bilo mediano PFS 8,6 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 9,4 meseca pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom; razmerje ogroženosti (HR – *hazard ratio*) = 0,89; 97,5 % IZ = [0,73; 1,08]; p-vrednost = 0,1871. V podskupini, ki se je zdravila po shemi XELOX, je bilo mediano PFS 7,4 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 9,3 meseca pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom; HR = 0,77; 97,5 % IZ = [0,63; 0,94]; p-vrednost = 0,0026.

Mediano celokupno preživetje je bilo v podskupini, ki se je zdravila po shemi FOLFOX, 20,3 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 21,2 meseca pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom; HR = 0,94; 97,5 % IZ = [0,75; 1,16]; p-vrednost = 0,4937. V podskupini, ki se je zdravila po shemi XELOX, je bilo mediano celokupno preživetje 19,2 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 21,4 meseca pri bolnikih, ki so se zdravili z bevacizumabom; HR = 0,84; 97,5 % IZ = [0,68; 1,04]; p-vrednost = 0,0698.

ECOG E3200

To je bilo randomizirano, z učinkovino nadzorovano, odprto preskušanje 3. faze, v katerem so proučevali bevacizumab v odmerku 10 mg/kg v kombinaciji z levkovorinom in bolusom 5-fluorouracila, čemur je sledila infuzija 5-fluorouracila z i.v. oksaliplatinom (shema FOLFOX-4), pri bolnikih z napredovalim rakom debelega črevesa in danke, ki so se predhodno že zdravili (druga linija zdravljenja). Zdravljenje so prejeli vsaka 2 tedna. V skupini, ki je prejela kemoterapijo, so pri zdravljenju po shemi FOLFOX-4 uporabljali enake odmerke in shemo odmerjanja, kot prikazuje preglednica 6 za preskušanje NO16966.

Primarni parameter učinkovitosti v preskušanju je bilo celokupno preživetje, opredeljeno kot čas od randomizacije do smrti iz kateregakoli vzroka. Randomizirali so 829 bolnikov (292 na shemo FOLFOX-4, 293 na bevacizumab + shema FOLFOX-4 in 244 na monoterapijo z bevacizumabom). Dodajanje bevacizumaba shemi FOLFOX-4 je statistično pomembno podaljšalo preživetje. Opazili so tudi statistično pomembna izboljšanja v preživetju brez napredovanja bolezni in objektivnem odzivu na zdravljenje (glejte preglednico 8).

Preglednica 8 Rezultati učinkovitosti v preskušanju E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab ^a
Število bolnikov	292	293
Celokupno preživetje		
mediana (mesece)	10,8	13,0
95 % IZ	10,12–11,86	12,09–14,03
razmerje ogroženosti ^b	0,751 (p-vrednost = 0,0012)	
Preživetje brez napredovanja bolezni		
mediana (mesece)	4,5	7,5
razmerje ogroženosti	0,518 (p-vrednost < 0,0001)	
Objektivni odziv na zdravljenje		
delež	8,6 %	22,2 %
	(p-vrednost < 0,0001)	

^a 10 mg/kg vsaka 2 tedna.

^b Glede na kontrolno skupino.

Med bolniki, ki so prejeli bevacizumab v monoterapiji, in bolniki, ki so se zdravili po shemi FOLFOX-4, niso opazili pomembne razlike v trajanju celokupnega preživetja. Preživetje brez napredovanja bolezni in objektivni odziv na zdravljenje sta bila v skupini, ki se je zdravila z bevacizumabom v monoterapiji, inferiorna v primerjavi s skupino, ki se je zdravila po shemi FOLFOX-4.

ML18147

To je bilo randomizirano, nadzorovano, odprto preskušanje 3. faze, v katerem so proučevali bevacizumab v odmerku 5,0 mg/kg vsaka 2 tedna ali 7,5 mg/kg vsake 3 tedne v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina v primerjavi s samostojno kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina pri bolnikih z mCRC, pri katerih je bolezen napredovala po prvi liniji zdravljenja po shemi, ki je vsebovala bevacizumab.

Bolnike s histološko potrjenim mCRC in napredovanjem bolezni so v 3 mesecih po prekinitvi zdravljenja z bevacizumabom v prvi liniji randomizirali v razmerju 1 : 1 na kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in oksaliplatina ali kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in irinotekana (kemoterapijo so zamenjali glede na prvo linijo kemoterapevtskega zdravljenja) z bevacizumabom ali brez njega. Bolnike so zdravili do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti. Primarno merilo izida je bilo celokupno preživetje, opredeljeno kot čas od randomizacije do smrti iz kateregakoli vzroka.

Skupno so randomizirali 820 bolnikov. Dodajanje bevacizumaba kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina je statistično pomembno podaljšalo preživetje pri bolnikih z mCRC, pri katerih je bolezen napredovala po prvi liniji zdravljenja po shemi, ki je vključevala bevacizumab (ITT = 819) (glejte preglednico 9).

Preglednica 9 Rezultati učinkovitosti v študiji ML18147 (populacija ITT)

	ML18147	
	kemoterapija na osnovi fluoropirimidina in irinotekana ali fluoropirimidina in oksaliplatina	kemoterapija na osnovi fluoropirimidina in irinotekana ali fluoropirimidina in oksaliplatina + bevacizumab ^a
Število bolnikov	410	409
Celokupno preživetje		
mediana (mesece)	9,8	11,2
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja)	0,81 (0,69; 0,94) (p-vrednost = 0,0062)	
Preživetje brez napredovanja bolezni		
mediana (mesece)	4,1	5,7
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja)	0,68 (0,59; 0,78) (p-vrednost < 0,0001)	
Objektivni odziv na zdravljenje (ORR – <i>objective response rate</i>)		
število bolnikov, vključenih v analizo	406	404
delež	3,9 %	5,4 %
	(p-vrednost = 0,3113)	

^a 5,0 mg/kg vsaka 2 tedna ali 7,5 mg/kg vsake 3 tedne.

Statistično pomembno izboljšanje so opazili tudi pri preživetju brez napredovanja bolezni. Objektivni odziv na zdravljenje je bil nizek pri obeh zdravljenih skupinah in razlika ni bila pomembna.

V študiji E3200 so bevacizumab uporabljali v odmerku, enakovrednem 5 mg/kg/teden, pri bolnikih, ki ga pred tem še niso prejeli, medtem ko so v študiji ML18147 bevacizumab uporabljali v odmerku, enakovrednem 2,5 mg/kg/teden, pri bolnikih, ki so se z njim že zdravili. Primerjava podatkov o učinkovitosti in varnosti med študijama je omejena zaradi razlik med njima, še posebej glede populacije bolnikov, predhodne izpostavljenosti bevacizumabu in kemoterapevtskih shem. Oba odmerka bevacizumaba, tj. odmerek, enakovreden 5 mg/kg/teden, in odmerek, enakovreden 2,5 mg/kg/teden, sta zagotovila statistično pomembno korist v smislu OS (HR 0,751 v študiji E3200; HR 0,81 v študiji ML18147) in PFS (HR 0,518 v študiji E3200; HR 0,68 v študiji ML18147). Kar zadeva varnost, je bila pojavnost neželenih učinkov stopnje 3–5 v študiji E3200 celokupno večja glede na študijo ML18147.

Metastatski rak dojke (mBC – metastatic breast cancer)

Za preučevanje učinka zdravljenja z bevacizumabom v kombinaciji z dvema posameznima kemoterapevtskima zdraviloma sta bili zasnovani dve veliki preskušnji faze III, v katerih je bil primarni cilj preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, progression free survival). V obeh preskušanjih je bilo ugotovljeno klinično pomembno in statistično signifikantno podaljšanje PFS.

Spodaj so povzeti rezultati PFS za posamezno kemoterapevtsko zdravilo, ki je del indikacije:

- študija E2100 (paklitaksel)
 - mediana podaljšanja PFS 5,6 meseca, razmerje ogroženosti 0,421 ($p < 0,0001$, 95 % interval zaupanja 0,343; 0,516)
- študija AVF3694g (kapecitabin)
 - mediana podaljšanja PFS 2,9 meseca, razmerje ogroženosti 0,69 ($p = 0,0002$, 95 %

interval zaupanja 0,56; 0,84)

Dodatne podrobnosti o vsakem preskušanju in rezultati so navedeni spodaj.

ECOG E2100

Preskušanje E2100 je bilo odprto, randomizirano, z učinkovino nadzorovano multicentrično klinično preskušanje, v katerem so ocenjevali bevacizumab v kombinaciji s paklitakselom pri bolnikih z lokalno ponavljajočim se ali metastatskim rakom dojke, ki predhodno niso prejeli kemoterapije za lokalno ponavljajočo se ali metastatsko bolezen. Bolnike so randomizirali v skupino, ki je prejela le paklitaksel (90 mg/m² i.v. v 1 uri enkrat na teden 3 od 4 tedne), ali v skupino, ki je prejela kombinacijo paklitaksela in bevacizumaba (10 mg/kg z i.v. infuzijo vsaka 2 tedna). Za zdravljenje metastatske bolezni so dovolili predhodno hormonsko zdravljenje. Adjuvantno zdravljenje s taksani so dovolili le, če so ga bolniki zaključili najmanj 12 mesecev pred vstopom v preskušanje. Od 722 bolnikov v preskušanju je večina bolnikov imela HER2-negativno bolezen (90 %), manjše število bolnikov pa je imelo neznan (8 %) ali potrjen HER2-pozitiven status (2 %); bolniki so se predhodno zdravili s trastuzumabom ali pa so bili neprimerni za zdravljenje s trastuzumabom. Adjuvantno kemoterapijo je pred tem prejelo 65 % bolnikov, od tega 19 % taksane in 49 % antracikline. V preskušanju niso vključili bolnikov z metastazami v centralnem živčnem sistemu, vključno s predhodno zdravljenimi ali odstranjenimi možganskimi lezijami.

V preskušanju E2100 so bolnike zdravili do napredovanja bolezni. V primerih, kjer je bila potrebna predčasna prekinitev kemoterapije, so do napredovanja bolezni zdravljenje nadaljevali le z bevacizumabom. V vseh skupinah preskušanja so bile značilnosti bolnikov podobne. Primarni opazovani dogodek v tem preskušanju je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – *progression-free survival*) na podlagi napredovanja bolezni, kot so ga ocenili raziskovalci v preskušanju. Dodatno so izvedli neodvisno preverjanje primarnega opazovanega dogodka. Rezultati tega preskušanja so predstavljeni v preglednici 10.

Preglednica 10 Rezultati učinkovitosti v preskušanju E2100

Preživetje brez napredovanja bolezni				
	Ocena raziskovalca*		Ocena IRF**	
	paklitaksel (n = 354)	paklitaksel in bevacizumab (n = 368)	paklitaksel (n = 354)	paklitaksel in bevacizumab (n = 368)
mediano PFS (mesece)	5,8	11,4	5,8	11,3
razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-vrednost	< 0,0001		< 0,0001	
Stopnje odziva (pri bolnikih z merljivo boleznijo)				
	Ocena raziskovalca		Ocena IRF**	
	paklitaksel (n = 273)	paklitaksel in bevacizumab (n = 252)	paklitaksel (n = 243)	paklitaksel in bevacizumab (n = 229)
% bolnikov z objektivnim odzivom	23,4	48,0	22,2	49,8
p-vrednost	< 0,0001		< 0,0001	

* primarna analiza

Celokupno preživetje		
	paklitaksel (n = 354)	paklitaksel in bevacizumab (n = 368)
mediano OS (meseci)	24,8	26,5
razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-vrednost	0,1374	

Klinično korist bevacizumaba, ki so jo izmerili glede na PFS, so opazili v vseh preiskovanih, vnaprej določenih podskupinah (vključno z intervalom brez bolezni, številom metastatskih mest, predhodnim prejemanjem adjuvantne kemoterapije in statusom estrogenskih receptorjev (ER)).

AVF3694g

AVF3694g je bilo multicentrično, randomizirano, s placebom primerjano preskušanje faze III, ki je proučevalo učinkovitost in bevacizumaba v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo in placebom, v prvi liniji zdravljenja bolnikov s HER2 negativnim metastatskim ali lokalno recidivnim rakom dojke.

Kemoterapijo je po lastni presoji izbral raziskovalec pred randomizacijo, ki je potekala v razmerju 2:1 v skupino, ki je prejela kemoterapijo in bevacizumab, ali skupino, ki je prejela kemoterapijo in placebo. Med kemoterapevtiki, ki so bili na izbiro, so bili kapecitabin, taksan (na beljakovine vezan paklitaksel, docetaksel), zdravila na osnovi antraciklinov (doksorubicin/ciklofosfamid, epirubicin/ciklofosfamid, 5-fluorouracil/doksorubicin/ciklofosfamid, 5-fluorouracil/epirubicin/ciklofosfamid); dajali so jih vsake 3 tedne. Bevacizumab ali placebo so dajali v odmerku 15 mg/kg vsake 3 tedne.

To preskušanje je vključevalo fazo s slepim zdravljenjem, opsijsko odprto fazo po napredovanju bolezni in nadaljevalno fazo, v kateri so spremljali preživetje. Med fazo slepega zdravljenja so bolniki prejeli kemoterapijo in zdravilo (bevacizumab ali placebo) vsake 3 tedne do napredovanja bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali smrti. Pri dokumentiranem napredovanju bolezni so lahko bolniki, ki so vstopili v opsijsko odprto fazo, odprto prejeli bevacizumab skupaj z različnimi vrstami zdravljenj v drugi liniji.

Statistične analize so neodvisno izvedli za 1) bolnike, ki so prejeli kapecitabin v kombinaciji z bevacizumabom ali placebom; 2) bolnike, ki so prejeli kemoterapijo na osnovi taksanov ali antraciklinov v kombinaciji z bevacizumabom ali placebom. Primarni cilj preskušanja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ocenjeno s strani raziskovalca. Dodatno je primarni cilj ocenil tudi odbor za neodvisni pregled (IRC, independent review committee).

V študiji AVF3694g je bila za kohorto s kapecitabinom neodvisno določena statistična moč raziskave in rezultati te študije iz analize, opredeljene v končnem protokolu za preživetje brez napredovanja bolezni in deleže odgovorov so predstavljeni v preglednici 11. Prav tako so predstavljeni rezultati eksplorativne analize celokupnega preživetja, ki upoštevajo dodatnih 7 mesecev spremljanja (približno 46 % bolnikov je umrlo). Odstotek bolnikov, ki so odprto prejeli bevacizumab, je bil v skupini, ki je prejela kapecitabin in placebo, 62,1 %, v skupini, ki je prejela kapecitabin in bevacizumab, pa 49,9 %.

Preglednica 11 Rezultati učinkovitosti preskušanja AVF3694g: kapecitabina in bevacizumaba/placeba (kap + bevacizumab/pl)

Preživetje brez napredovanja bolezni ^b				
	Ocena raziskovalca		Ocena IRC	
	kap + pl (n=206)	kap + bevacizumab (n=409)	kap + pl (n=206)	kap + bevacizumab (n=409)
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (meseči)	5,7	8,6	6,2	9,8
razmerje ogroženosti glede na skupino, ki je prejemala placebo (95 % interval zaupanja)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0.54; 0,86)	
p-vrednost	0,0002		0,0011	
Odgovor bolnikov na zdravljenje (pri bolnikih z merljivo boleznijo) ^b				
	kap + pl (n = 161)		kap + bevacizumab (n = 325)	
% bolnikov z objektivnim odgovorom	23,6		35,4	
p-vrednost	0,0097			
Celokupno preživetje ^b				
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-vrednost (eksplorativna)	0,33			

^a 1000 mg/m² peroralno dvakrat na dan 14 dni, dano vsake 3 tedne.

^b Stratificirana analiza je vključevala vse dogodke napredovanja bolezni in smrti, razen tistih, kjer so pred dokumentiranim napredovanjem bolezni začeli z zdravljenjem, ki ni bilo v skladu s protokolom. Podatke teh bolnikov so krnili ob času zadnje ocene tumorja pred začetkom zdravljenja, ki ni bilo v skladu s protokolom.

Izvedli so nestratificirano analizo PFS (po oceni raziskovalca), v kateri niso krnili zdravljenja pred napredovanjem bolezni, ki ni bilo v skladu s protokolom. Rezultati te analize so bili zelo podobni osnovnim rezultatom za preživetje brez napredovanja bolezni.

Nedrobnocelični rak pljuč (NSCLC – non-small cell lung cancer)

Prva linija zdravljenja neploščatoceličnega NSCLC v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine

Varnost in učinkovitost bevacizumaba, ki so ga dodali kemoterapiji na osnovi platine v prvi liniji zdravljenja bolnikov z neploščatoceličnim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC), so proučevali v preskušanjih E4599 in BO17704. Korist pri celokupnem preživetju so dokazali v preskušanju E4599 z odmerkom bevacizumaba 15 mg/kg vsake 3 tedne. V preskušanju BO17704 pa so dokazali, da oba odmerka, 7,5 mg/kg vsake 3 tedne in 15 mg/kg vsake 3 tedne, podaljšata preživetje brez napredovanja bolezni in povečata stopnjo odziva.

E4599

Preskušanje E4599 je bilo odprto, randomizirano, z učinkovino nadzorovano, multicentrično klinično preskušanje, v katerem so ocenjevali bevacizumab v prvi liniji zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim (stadij IIb z malignim plevralnim izlivom), metastatskim ali ponavljajočim se NSCLC brez prevladujoče ploščatocelične histologije.

Bolnike so randomizirali na kemoterapijo na osnovi platine (paklitaksel 200 mg/m²) in karboplatin z vrednostjo površine pod krivuljo (AUC) 6,0, pri čemer so bolniki oboje prejeli v obliki i.v. infuzije (PK) na 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla, skupaj največ 6 ciklov, ali PK v kombinaciji z bevacizumabom v odmerku 15 mg/kg v obliki i.v. infuzije na 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla. Po zaključku 6 ciklov kemoterapije s karboplatinom in paklitakselom ali po predčasni prekinitvi kemoterapije so bolniki v skupini, ki je prejela bevacizumab + karboplatin in paklitaksel, do napredovanja bolezni prejeli samo bevacizumab vsake 3 tedne. V 2 skupini so skupno randomizirali 878 bolnikov.

Med preskušanjem je od bolnikov, ki so prejeli zdravljenje v okviru preskušanja, 32,2 % (136/422) bolnikov prejelo 7–12 odmerkov bevacizumaba, 21,1 % (89/422) bolnikov pa je prejelo 13 ali več odmerkov bevacizumaba.

Primarni opazovani dogodek je bilo trajanje preživetja. Rezultati so predstavljeni v preglednici 12.

Preglednica 12 Rezultati učinkovitosti v preskušanju E4599

	Skupina 1 karboplatin in paklitaksel	Skupina 2 karboplatin in paklitaksel + bevacizumab 15 mg/kg vsake 3 tedne
Število bolnikov	444	434
celokupno preživetje		
mediana (mesece)	10,3	12,3
razmerje ogroženosti	0,80 (p = 0,003) 95 % IZ (0,69; 0,93)	
Preživetje brez napredovanja bolezni		
mediana (mesece)	4,8	6,4
razmerje ogroženosti	0,65 (p < 0,0001) 95 % IZ (0,56; 0,76)	
Celokupni odziv		
delež (odstotki)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

V raziskovalni analizi so ugotovili, da je bila korist bevacizumaba za celokupno preživetje manj izrazita v podskupini bolnikov, ki niso imeli histologije adenokarcinoma.

BO17704

Preskušanje BO17704 je bilo randomizirano, dvojno slepo preskušanje 3. faze, v katerem so primerjali bevacizumab kot dodatek cisplatinu in gemcitabinu s placebom, cisplatinom in gemcitabinom pri bolnikih z lokalno napredovalim (stadij IIb z metastazami v supraklavikularnih bezgavkah ali malignim plevralnim ali perikardialnim izlivom), metastatskim ali ponavljajočim se neploščatoceličnim NSCLC, ki predhodno niso prejeli kemoterapije. Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, sekundarni opazovani dogodki v preskušanju pa so vključevali tudi trajanje celokupnega preživetja.

Bolnike so randomizirali na kemoterapijo na osnovi platine, cisplatin 80 mg/m² v obliki intravenske infuzije na 1. dan in gemcitabin 1.250 mg/m² v obliki intravenske infuzije na 1. in 8. dan vsakega 3-tedenskega cikla do največ 6 ciklov (CG) s placebom ali CG z bevacizumabom v odmerku 7,5 mg/kg ali 15 mg/kg v obliki i.v. infuzije na 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla. V skupinah, ki sta prejeli

bevacizumab, so bolniki lahko prejeli bevacizumab samostojno vsake 3 tedne do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti. Rezultati preskušanja kažejo, da je 94 % (277/296) primernih bolnikov v 7. ciklu nadaljevalo z zdravljenjem s samim bevacizumabom. Velik delež bolnikov (približno 62 %) je v nadaljevanju prejel različna zdravila za zdravljenje novotvorb, ki jih niso določili s protokolom, kar je lahko vplivalo na analizo celokupnega preživetja.

Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 13.

Preglednica 13 Rezultati učinkovitosti v preskušanju BO17704

	Cisplatin/gemcitabin + placebo	Cisplatin/gemcitabin + bevacizumab 7,5 mg/kg vsake 3 tedne	Cisplatin/gemcitabin + bevacizumab 15 mg/kg vsake 3 tedne
Število bolnikov	347	345	351
Preživetje brez napredovanja bolezni mediana (mesece)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
razmerje ogroženosti		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 (0,68; 0,98)
Najboljša stopnja celokupnega odziva ^a	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)
Celokupno preživetje			
mediana (mesece)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
razmerje ogroženosti		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

^a bolniki z merljivo boleznijo ob izhodišču

Prva linija zdravljenja neploščatoceličnega NSCLC z EGFR-aktivirajočimi mutacijami v kombinaciji z erlotinibom

JO25567

Študija JO25567 je bila randomizirana, odprta, multicentrična študija 2. faze, ki so jo izvedli na Japonskem in v kateri so ocenjevali učinkovitost in varnost bevacizumaba, uporabljenega kot dodatek erlotinibu, pri bolnikih z neploščatoceličnim NSCLC z EGFR-aktivirajočimi mutacijami (delecijo eksona 19 ali mutacijo L858R eksona 21), ki niso prejeli predhodnega sistemskega zdravljenja za stadij IIIB/IV ali pri katerih se je bolezen ponovila.

Primarni opazovani dogodek je bil preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – *progression-free survival*), ki je temeljilo na oceni neodvisnega pregleda. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali celokupno preživetje, stopnjo odziva, stopnjo nadzora bolezni, trajanje odziva in varnost.

Pred presejanjem bolnikov so za vsakega bolnika določili status mutacij EGFR. 154 bolnikov so randomizirali na erlotinib in bevacizumab (erlotinib 150 mg peroralno na dan + bevacizumab [15 mg/kg intravensko vsake 3 tedne]) ali na erlotinib v monoterapiji (150 mg peroralno na dan) do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. V skupini, ki so jo zdravili z erlotinibom in bevacizumabom, v odsotnosti napredovanja bolezni prekinitve zdravljenja z enim od zdravil, ki so jih uporabljali v študiji, ni vodila do prekinitve zdravljenja z drugim zdravilom, kar je bilo v skladu s protokolom študije.

Rezultati učinkovitosti iz študije so predstavljeni v preglednici 14.

Preglednica 14 Rezultati učinkovitosti iz študije JO25567

	erlotinib n = 77 [#]	erlotinib + bevacizumab n = 75 [#]
PFS[^] (mesece)		
mediana	9,7	16,0
HR (95 % IZ)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-vrednost	0,0015	
Stopnja celokupnega odziva		
stopnja (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p-vrednost	0,4951	
Celokupno preživetje* (mesece)		
mediana	47,4	47,0
HR (95 % IZ)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-vrednost	0,3267	

[#] Skupno so randomizirali 154 bolnikov (stanje zmogljivosti po ECOG 0 ali 1). Dva od randomiziranih bolnikov sta prekinila sodelovanje v študiji, preden sta prejela katerokoli zdravljenje v okviru študije.

[^] Slepí neodvisni pregled (primarna analiza, določena s protokolom).

* Eksplorativna analiza: končna analiza celokupnega preživetja ob zaključku zbiranja kliničnih podatkov 31. oktobra 2017; približno 59 % bolnikov je umrlo.

IZ, interval zaupanja; HR, razmerje ogroženosti iz nestratificirane Coxove regresijske analize; NR, niso dosegli (*not reached*).

Napredovali in/ali metastatski rak ledvičnih celic (mRCC – metastatic renal cell cancer)

Bevacizumab v kombinaciji z interferonom alfa-2a v prvi liniji zdravljenja napredovalega in/ali metastatskega raka ledvičnih celic (BO17705)

To je bilo randomizirano, dvojno slepo preskušanje 3. faze, ki so ga izvedli za oceno učinkovitosti in varnosti bevacizumaba v kombinaciji z interferonom (IFN) alfa-2a v primerjavi s samostojnim IFN alfa-2a v prvi liniji zdravljenja mRCC. Randomizirali so 649 bolnikov (od tega so jih zdravili 641), ki so imeli stanje zmogljivosti po Karnofskyju (KPS – Karnofsky performance status) ≥ 70 %, so bili brez metastaz v CZS in so imeli primerno delovanje organov. Bolnikom so zaradi primarnega karcinoma ledvičnih celic opravili nefrektomijo. Bevacizumab so prejeli v odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna do napredovanja bolezni. IFN alfa-2a so prejeli največ 52 tednov ali do napredovanja bolezni v priporočenem začetnem odmerku 9 mio i.e. trikrat na teden, ki so ga smeli zmanjšati v 2 korakih na 3 mio i.e. trikrat na teden. Bolnike so stratificirali po državah in glede na rezultat po Motzerju; glede prognostičnih dejavnikov sta bili skupini zdravljenja dobro uravnoteženi.

Primarni opazovani dogodek je bilo celokupno preživetje, sekundarni opazovani dogodki preskušanja pa so vključevali tudi preživetje brez napredovanja bolezni. Dodajanje bevacizumaba k IFN-alfa-2a je pomembno podaljšalo PFS in pomembno povečalo objektivni odziv tumorja na zdravljenje. Te rezultate je potrdil tudi neodvisen radiološki pregled. Vendar pa podaljšanje celokupnega preživetja, tj. primarnega opazovanega dogodka, za 2 meseca ni bilo pomembno (HR = 0,91). Velik delež bolnikov (približno 63 % IFN in placebo; 55 % bevacizumab in IFN) je po zaključku preskušanja prejel različna neopredeljena zdravila za zdravljenje novotvorb, vključno z antineoplastičnimi zdravili, kar je lahko vplivalo na analizo celokupnega preživetja.

Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 15.

Preglednica 15 Rezultati učinkovitosti v preskušanju BO17705

	BO17705	
	placebo + IFN ^a	bv ^b + IFN ^a
Število bolnikov	322	327
Preživetje brez napredovanja bolezni	5,4	10,2
mediana (meseci)	0,63	
razmerje ogroženosti	0,52; 0,75	
95 % IZ	(p-vrednost < 0,0001)	
Objektivni odziv na zdravljenje (%) pri bolnikih z merljivo boleznijo		
n	289	306
stopnja odziva	12,8 %	31,4 %
	(p-vrednost < 0,0001)	
Celokupno preživetje		
mediana (meseci)	21,3	23,3
razmerje ogroženosti	0,91	
95 % IZ	0,76; 1,10	
	(p-vrednost 0,3360)	

^a Interferon alfa-2a 9 mio i.e. 3-krat/teden.

^b Bevacizumab 10 mg/kg vsaka 2 tedna

S pomočjo raziskovalnega multivariantnega Coxovega regresijskega modela s postopnim izključevanjem so ugotovili, da so naslednji izhodiščni prognostični dejavniki močno povezani s preživetjem, neodvisno od zdravljenja: spol, število belih krvnih celic, število trombocitov, zmanjšanje telesne mase v 6 mesecih pred vključitvijo v preskušanje, število metastatskih mest, vsota najdaljših premerov tarčnih lezij, rezultat po Motzerju. Po prilagoditvi glede na te izhodiščne dejavnike je bilo razmerje ogroženosti za zdravljenje 0,78 (95 % IZ [0,63; 0,96], $p = 0,0219$), kar je pomenilo 22 % zmanjšanje tveganja za smrt pri bolnikih v skupini, ki je prejela bevacizumab + IFN alfa-2a, v primerjavi z bolniki v skupini, ki je prejela IFN alfa-2a.

Sedemindvetdesetim (97) bolnikom iz skupine, ki je prejela IFN alfa-2a, in 131 bolnikom iz skupine, ki je prejela bevacizumab, so v skladu s protokolom zmanjšali odmerek IFN alfa-2a z 9 mio i.e. na 6 ali 3 mio i.e. trikrat na teden. Analiza podskupine je pokazala, da zmanjšanje odmerka IFN alfa-2a ni vplivalo na učinkovitost kombinacije bevacizumaba in IFN alfa-2a glede na stopnje PFS brez dogodkov v tem času. Pri 131 bolnikih iz skupine, ki je prejela bevacizumab + IFN alfa-2a, pri katerih so med preskušanjem zmanjšali in vzdrževali odmerek IFN alfa-2a pri 6 ali 3 mio i.e., so stopnje PFS brez dogodkov znašale: 73 % po 6 mesecih, 52 % po 12 mesecih in 21 % po 18 mesecih. V celokupni populaciji bolnikov, ki so prejeli bevacizumab + IFN alfa-2a, so ti odstotki znašali 61 %, 43 % in 17 %.

AVF2938

To je bilo randomizirano, dvojno slepo klinično preskušanje 2. faze, v katerem so proučevali bevacizumab v odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna v primerjavi z enakim odmerkom bevacizumaba v kombinaciji s 150 mg erlotiniba na dan pri bolnikih z metastatskim svetloceličnim RCC. V tem preskušanju so skupno randomizirali 104 bolnike, in sicer 53 na bevacizumab v odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna in placebo ter 51 na bevacizumab v odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna in erlotinib v odmerku 150 mg na dan. Analiza primarnega opazovanega dogodka je pokazala, da ni bilo razlike med skupino, ki je prejela bevacizumab + placebo, in skupino, ki je prejela bevacizumab + erlotinib (mediano PFS 8,5 meseca v primerjavi z 9,9 meseca). Objektivni odziv na zdravljenje je doseglo 7 bolnikov iz vsake skupine. Dodajanje erlotiniba bevacizumabu ni prispevalo k izboljšanju OS (HR = 1,764; $p = 0,1789$), trajanja objektivnega odziva na zdravljenje (6,7 meseca v primerjavi z 9,1 meseca) ali časa do napredovanja simptomov (HR = 1,172; $p = 0,5076$).

AVF0890

To je bilo randomizirano preskušanje 2. faze, v katerem so proučevali učinkovitost in varnost bevacizumaba v primerjavi s placebom. Skupno so randomizirali 116 bolnikov na bevacizumab v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna ($n = 39$), bevacizumab v odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna ($n = 37$) ali placebo ($n = 40$). Vmesna analiza je pokazala, da se je čas do napredovanja bolezni pomembno podaljšal v skupini, ki je prejela odmerek 10 mg/kg, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (razmerje ogroženosti 2,55; $p < 0,001$). Med skupino, ki je prejela bevacizumab v odmerku 3 mg/kg, in skupino, ki je prejela placebo, je obstajala majhna, mejna statistično pomembna razlika v času do napredovanja bolezni (razmerje ogroženosti 1,26; $p = 0,053$). Štirje bolniki so dosegli objektivni (delni) odziv; vsi so prejeli bevacizumab v odmerku 10 mg/kg. Stopnja objektivnega odziva na zdravljenje (ORR – objective response rate) za odmerek 10 mg/kg je znašala 10 %.

Epitelijski rak jajčnikov, karcinom jajcevodov in primarni peritonealni karcinom

Prvo zdravljenje raka jajčnikov

Varnost in učinkovitost bevacizumaba v prvem zdravljenju bolnic z epitelijskim rakom jajčnikov, karcinomom jajcevodov ali primarnim peritonealnim karcinomom so proučevali v dveh preskušanjih faze III (GOG-0218 in BO17707), kjer so ocenjevali vpliv dodajanja bevacizumaba karboplatinu in paklitakselu v primerjavi s kemoterapijo samo.

GOG-0218

Študija GOG-0218 je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom primerjana študija faze III, ki je vključevala tri skupine, kjer so ocenjevali vpliv dodajanja bevacizumaba k odobrenemu režimu kemoterapije (karboplatin in paklitaksel) pri bolnicah z napredovalim (stadiji III B, III C in IV po klasifikaciji FIGO, verzija iz leta 1988) epitelijskim rakom jajčnikov, karcinomom jajcevodov in primarnim peritonealnim karcinomom.

Bolnice, ki so predhodno prejele zdravljenje z bevacizumabom ali predhodno sistemsko zdravljenje za rak jajčnikov (npr. kemoterapijo, zdravljenje z monoklonskimi protitelesi, zdravljenje z zaviralci tirozin kinaze ali hormonsko zdravljenje) ali predhodno radioterapijo trebuha ali medenice, niso bile vključene v študijo.

Skupno je bilo randomiziranih 1873 bolnic v enakem razmerju v naslednje tri skupine:

- CPP skupina: pet ciklov placeba (z začetkom v ciklu 2) v kombinaciji s karboplatinom (AUC 6) in 6 cikli paklitaksela (175 mg/m^2), katerim je sledil samo placebo do skupno 15 mesecev zdravljenja.
- CPB15 skupina: pet ciklov bevacizumaba (15 mg/kg telesne mase enkrat na 3 tedne, z začetkom v ciklu 2) v kombinaciji s karboplatinom (AUC 6) in 6 cikli paklitaksela (175 mg/m^2), katerim je sledil samo placebo do skupno 15 mesecev zdravljenja.
- CPB15+ skupina: pet ciklov bevacizumaba (15 mg/kg telesne mase enkrat na 3 tedne, z začetkom v ciklu 2) v kombinaciji s karboplatinom (AUC 6) in 6 cikli paklitaksela (175 mg/m^2), katerim je sledilo zdravljenje samo z bevacizumabom (15 mg/kg telesne mase enkrat na 3 tedne) do skupno 15 mesecev zdravljenja.

Večina bolnic, vključenih v študijo, je bila belk (87 % v vseh treh skupinah); mediana starosti je bila 60 let v CPP in CPB15 skupini ter 59 let v CPB15+ skupini. 29 % bolnic v CPP ali CPB15 skupini ter 26 % v CPB15+ skupini je bilo starih več kot 65 let. Pred začetkom zdravljenja so skupno približno 50 % bolnic, status zmogljivosti (PS, performance status) po GOG (Gynecologic Oncology Group) ocenili z 0; 43 % so ga ocenili z 1, 7 % bolnicam pa z 2. Večina bolnic je imela epitelijski rak jajčnikov (82 % v CPP in CPB15, 85 % v CPB15+ skupini), sledil je primarni peritonealni karcinom (16 % v CPP, 15 % v CPB15, 13 % v CPB15+ skupini) nato pa karcinom jajcevodov (1 % v CPP, 3 % v CPB15 in 2 % v CPB15+ skupini). Večina bolnic je imela serozni histološki tip adenokarcinoma (85 % v CPP in CPB15, 86 % v CPB15+ skupini). Celokupno je približno 34 % bolnic imelo po FIGO klasifikaciji bolezen stadija III, z opravljeno optimalno citoredukcijo, s preostankom bolezni; 40 % jih je imelo bolezen stadija III, z opravljeno suboptimalno citoredukcijo in 26 % je imelo bolezen

stadija IV.

Primarni cilj študije je bil PFS, ki temelji na oceni raziskovalca o napredovanju bolezni glede na radiološki posnetek ali določitvi vrednosti CA 125 oziroma na simptomatsko poslabšanje glede na protokol. Poleg tega je bila opravljena vnaprej določena analiza v kateri niso uporabili podatkov za dogodke napredovanja bolezni glede na CA 125. Opravljen je bil tudi neodvisni pregled preživetja brez napredovanja bolezni, ki je bilo določeno z radiološkimi posnetki.

Študija je dosegla primarni cilj izboljšanja PFS. V primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljene samo s kemoterapijo (karboplatin in paklitaksel) v prvem zdravljenju, so imele bolnice, ko so prejele bevacizumab v odmerku 15 mg/kg telesne mase enkrat na 3 tedne v kombinaciji s kemoterapijo in so nadaljevale samo z bevacizumabom (CPB15+), klinično pomembno in statistično signifikantno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni.

Pri bolnicah, ki so prejele bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo in niso nadaljevale s prejemanjem samega bevacizumaba (CPB15), niso opazili klinično pomembne koristi v preživetju brez napredovanja bolezni.

Rezultati te študije so povzeti v preglednici 16.

Preglednica 16 Rezultati učinkovitosti iz študije GOG-0218

Preživetje brez napredovanja bolezni ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
mediana PFS (mesece)	10,6	11,6	14,7
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja) ²		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-vrednost ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Objektivni odgovor ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15 + (n = 403)
% bolnic z objektivnim odgovorom	63,4	66,2	66,0
p-vrednost		0,2341	0,2041
Celokupno preživetje ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15 + (n = 623)
mediana celokupnega preživetja (mesece)	40,6	38,8	43,8
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja) ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p-vrednost ³		0,2197	0,0641

¹ Analiza podatkov PFS, ocenjenih s strani raziskovalca, v skladu s protokolom GOG (brez krnitve podatkov za napredovanje bolezni glede na CA 125 in zdravljenja pred napredovanjem bolezni, ki ni bilo v skladu s protokolom) zbranih do 25. februarja 2010.

² Glede na kontrolno skupino; stratificirano razmerje ogroženosti.

³ p-vrednost za enostranski log rank test.

⁴ Odvisna od meje p-vrednosti, ki je 0,0116.

⁵ Bolnice z merljivo boleznijo na začetku zdravljenja.

⁶ Končna analiza celokupnega preživetja je bila narejena, ko je približno 46,9 % bolnic umrlo.

Narejene so bile vnaprej določene analize PFS, vse s podatki zbranimi do 29. septembra 2009. Rezultati teh vnaprej določenih analiz so naslednji:

- S protokolom opredeljena analiza PFS, ocenjena s strani raziskovalca (brez krnjenih podatkov za napredovanje bolezni glede na CA 125 ali zdravljenja, ki ni bilo v skladu s protokolom) kaže stratificirano razmerje ogroženosti 0,71 (95 % interval zaupanja: 0,61-0,83; p-vrednost za enostranski log rank test < 0,0001) ko primerjamo CPB15+ s CPP, z

mediano preživetja brez napredovanja bolezni 10,4 meseca v CPP skupini in 14,1 meseca v CPB15+ skupini.

- Primarna analiza PFS, ocenjena s strani raziskovalca (s krnjenimi podatki za napredovanje bolezni glede na CA 125 in zdravljenja, ki ni bilo v skladu s protokolom) kaže stratificirano razmerje ogroženosti 0,62 (95 % interval zaupanja: 0,52-0,75; p-vrednost za enostranski log rank test < 0,0001) ko primerjamo CPB15+ s CPP, z mediano preživetja brez napredovanja bolezni 12,0 mesecev v CPP skupini in 18,2 meseca v CPB15+ skupini.
- Analiza PFS, kot jo je določil odbor za neodvisni pregled (s krnjenimi podatki za zdravljenje, ki ni bilo v skladu s protokolom) kaže stratificirano razmerje ogroženosti 0,62 (95 % interval zaupanja: 0,50-0,77; p-vrednost za enostranski log rank test < 0,0001) ko primerjamo CPB15+ s CPP, z mediano preživetja brez napredovanja bolezni 13,1 v CPP skupini in 19,1 meseca v CPB15+ skupini.

Analize podskupin PFS, glede na stadij bolezni in stopnjo kirurškega zmanjšanja bolezni, so povzete v preglednici 17. Ti rezultati prikazujejo robustnost analize PFS, ki je prikazana v preglednici 16.

Preglednica 17 Rezultati PFS¹, glede na stadij bolezni in stopnjo citoredukcije iz študije GOG-0218

Randomizirane bolnice z optimalno citoredukcijo, stadija III ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
mediana PFS (mesece)	12,4	14,3	17,5
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja) ⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Randomizirane bolnice s suboptimalno citoredukcijo, stadija III ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
mediana PFS (mesece)	10,1	10,9	13,9
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja) ⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Randomizirane bolnice z boleznijo stadija IV			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
mediana PFS (mesece)	9,5	10,4	12,8
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

¹ Analiza podatkov PFS, ocenjenih s strani raziskovalca, v skladu s protokolom GOG (brez krnitve podatkov za napredovanje bolezni glede na CA 125 in zdravljenja pred napredovanjem bolezni, ki ni bilo v skladu s protokolom) zbranih do 25. februarja 2010.

² S preostankom bolezni.

³ 3,7 % celotne populacije randomiziranih bolnic je imelo bolezen stadija III B.

⁴ Glede na kontrolno skupino.

BO17707 (ICON7)

BO17707 je bila multicentrična, randomizirana, kontrolirana, odprta študija faze III, ki je vključevala dve skupini, kjer so primerjali učinek dodajanja bevacizumaba h karboplatinu in paklitakselu po operaciji, pri bolnicah z epitelijskim rakom jajčnikov, primarnim peritonealnim karcinomom ali karcinomom jajcevodov stadija I ali II A po klasifikaciji FIGO (stopnje 3 ali s samo čisto celično histologijo; n = 142) ali stadija II B – IV po klasifikaciji FIGO (vse stopnje in vsi histološki tipi, n = 1386) (NCI-CTCAE v.3). V tem preskušanju so uporabili klasifikacijo FIGO, verzija iz leta 1988.

Bolnice, ki so predhodno prejemale zdravljenje z bevacizumabom ali predhodno sistemsko zdravljenje za rak jajčnikov (npr. kemoterapijo, zdravljenje z monoklonskimi protitelesi, zdravljenje z zaviralci tirozin kinaze ali hormonsko zdravljenje) ali predhodno radioterapijo trebuha ali medenice niso bile vključene v študijo.

Skupno je bilo randomiziranih 1528 bolnic v enakih razmerjih v naslednji dve skupini:

- CP skupina: 6 tritedenskih ciklov karboplatina (AUC 6) in paklitaksela (175 mg/m²)
- CPB7,5 + skupina: 6 tritedenskih ciklov karboplatina (AUC 6) in paklitaksela (175 mg/m²) ter bevacizumaba (7,5 mg/kg telesne mase enkrat na 3 tedne) do 12 mesecev (zdravljenje z bevacizumabom se je začelo pri drugem ciklu kemoterapije, če se je s terapijo začelo v prvih 4 tednih po operaciji ali pri prvem ciklu, če se je s terapijo začelo več kot 4 tedne po operaciji).

Večina bolnic, vključenih v študijo, je bila belk (96 %), mediana starosti je v obeh skupinah bila 57 let. 25 % bolnic v vsaki skupini je bilo starih 65 let ali več in približno 50 % bolnic je imelo oceno stanja zmogljivosti (PS, performance status) po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1; 7% bolnic v vsaki skupini pa 2. Večina bolnic je imela epiteljski rak jajčnikov (87,7 %), sledil je primarni peritonealni karcinom (6,9 %), nato karcinom jajcevodov (3,7 %) ali kombinacijo vseh treh (1,7 %). Večina bolnic je imela po FIGO klasifikaciji bolezen stadija III (v obeh skupinah 68 %), sledile so bolnice s stadijem IV po FIGO klasifikaciji (13 % in 14 %), stadijem II po FIGO klasifikaciji (10 % in 11 %) in stadijem I po FIGO klasifikaciji (9 % in 7 %). Večina bolnic v vsaki skupini (74 % in 71 %) je imela pred začetkom zdravljenja slabo diferenciran (stopnje 3) primarni tumor. Incidenca vseh histoloških podtipov epiteljskega raka jajčnikov je bila podobna v obeh skupinah; 69 % bolnic v vsaki skupini je imelo serozni histološki tip adenokarcinoma.

Primarni cilj študije je bilo PFS, ocenjeno s strani raziskovalca z uporabo kriterija RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Študija je dosegla primarni cilj izboljšanja preživetja brez napredovanja bolezni. V primerjavi z bolnicami, ki so kot prvo zdravljenje prejele samo kemoterapijo (karboplatin in paklitaksel), so bolnice, ki so prejele bevacizumab v odmerku 7,5 mg/kg telesne mase enkrat na 3 tedne v kombinaciji s kemoterapijo in nadaljevale z do 18 cikli bevacizumaba, imele statistično signifikantno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni.

Rezultati te študije so povzeti v preglednici 18.

Preglednica 18 Rezultati učinkovitosti iz študije BO17707 (ICON7)

Preživetje brez napredovanja bolezni		
mediana PFS (mesece) ² razmerje ogroženosti [95 % interval zaupanja] ²	CP (n = 764) 16,9	CPB7.5+ (n = 764) 19,3 0,86 [0,75; 0,98] (p-vrednost = 0,0185)
Objektivni odgovor ¹		
delež odgovorov	CP (n = 277) 54,9%	CPB7.5+ (n = 272) 64,7% (p-vrednost = 0,0188)
Celokupno preživetje ³		
mediana (mesece) razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja)	CP (n = 764) 58,0	CPB7.5+ (n = 764) 57,4 0,99 [0,85; 1,15] (p-vrednost = 0,8910)

¹ Pri bolnicah z merljivo boleznijo pred začetkom zdravljenja.

² Analiza podatkov PFS, ocenjenih s strani raziskovalca, zbranih do 30. novembra 2010.

³ Končno celokupno analizo so opravili, ko je 46,7 % bolnic umrlo (s podatki zbranimi do 31. marca 2013).

Primarna analiza podatkov preživetja brez napredovanja bolezni, ocenjenih s strani raziskovalca, zbranih do 28. februarja 2010 je pokazala nestratificirano razmerje ogroženosti 0,79 (95 % interval zaupanja: 0,68 - 0,91; p-vrednost za dvostranski log rank test = 0,0010) z mediano PFS 16 mesecev v CP skupini in 18,3 meseca v CPB7,5+ skupini.

Analize podskupin PFS, glede na stadij bolezni in stopnjo kirurškega zmanjšanja bolezni so povzete v preglednici 19. Ti rezultati prikazujejo robustnost analize preživetja brez napredovanja bolezni, ki je prikazana v preglednici 18.

Preglednica 19 Rezultati PFS¹, glede na stadij bolezni in stopnjo citoredukcije iz študije BO17707 (ICON7)

Randomizirane bolnice z optimalno citoredukcijo, stadija III ^{2,3}		
mediana PFS (mesece)	CP (n = 368) 17,7	CPB7.5+ (n = 383) 19,3
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja) ⁴		0,89 (0,74; 1,07)
Randomizirane bolnice s suboptimalno citoredukcijo, stadija III ³		
mediana PFS (mesece)	CP (n = 154) 10,1	CPB7.5+ (n = 140) 16,9
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
Randomizirane bolnice z boleznijo stadija IV		
mediana PFS (mesece)	CP (n = 97) 10,1	CPB7.5+ (n = 104) 13,5
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

¹ Analiza podatkov PFS, ocenjenih s strani raziskovalca, zbranih do 30. novembra 2010.

² Z ali brez preostanka bolezni.

³ 5,8 % celotne populacije randomiziranih bolnic je imelo bolezen stadija IIIB.

⁴ Glede na kontrolno skupino.

Ponovitev raka jajčnikov

Varnost in učinkovitost bevacizumaba pri zdravljenju ponovitve epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevoda ali primarnega peritonealnega karcinoma so proučevali v treh preskušanih faze III (AVF4095g, MO22224 in GOG-0213) pri različni populaciji bolnic in shemah kemoterapije.

- Preskušanje AVF4095g je ocenjevalo učinkovitost in varnost bevacizumaba v kombinaciji s karboplatinom in gemcitabinom, ki jim je sledil bevacizumab samostojno, pri bolnicah s ponovitvijo epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevoda ali primarnega peritonealnega karcinoma, občutljivega na platino.
- Preskušanje GOG-0213 je ocenjevalo učinkovitost in varnost bevacizumaba v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom, ki jim je sledil bevacizumab samostojno, pri bolnicah s ponovitvijo epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevoda ali primarnega peritonealnega karcinoma, občutljivega na platino.
- Preskušanje MO22224 je ocenjevalo učinkovitost in varnost bevacizumaba v kombinaciji s paklitakselom, topotekanom ali pegiliranim liposomalnim doksorubicinom pri bolnicah s ponovitvijo epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevoda ali primarnega peritonealnega karcinoma, rezistentnega na platino.

AVF4095g

V randomiziranem, dvojno slepem, s placebom primerjanem preskušanju faze III (AVF4095g) so proučevali varnost in učinkovitost bevacizumaba pri zdravljenju bolnic s ponovitvijo raka jajčnikov, karcinoma jajcevoda ali primarnega peritonealnega karcinoma, občutljivih na platino, ki pri ponovnem pojavu bolezni še niso prejele kemoterapije in se še niso zdravile z bevacizumabom. Študija je primerjala učinek dodajanja bevacizumaba h kemoterapiji, ki je vsebovala karboplatin in gemcitabin, ter se je nadaljevala s samim bevacizumabom do napredovanja bolezni, z dajanjem samo karboplatina in gemcitabina.

V študijo so bile vključene le bolnice s histološko potrjenim karcinomom jajčnikov, primarnim peritonealnim karcinomom ali karcinomom jajcevodov, ki se je pojavil > 6 mesecev po kemoterapiji na osnovi platine, in bolnice, ki niso prejele kemoterapije pri ponovnem zdravljenju ter niso prejele predhodne terapije z bevacizumabom ali drugimi zaviralci VEGF ali zdravili, usmerjenimi proti VEGF receptorju.

V dve skupini v razmerju 1:1 so randomizirali skupno 484 bolnic z merljivo boleznijo:

- karboplatin (AUC4, dan 1) in gemcitabin (1000 mg/m² na dan 1 in 8) ter sočasno placebo vsake 3 tedne, od 6 do največ 10 ciklov, nato je sledil samo placebo vsake tri tedne do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti;
- karboplatin (AUC4, dan 1) in gemcitabin (1000 mg/m² na dan 1 in 8) ter sočasno bevacizumab (15 mg/kg, dan 1) vsake 3 tedne, od 6 do največ 10 ciklov, nato je sledilo samo bevacizumab (15 mg/kg vsake 3 tedne) do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Primarni cilj preskušanja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, glede na oceno raziskovalca, z uporabo kriterija RECIST 1.0. Ostali cilji so vključevali objektivni odgovor, trajanje odgovora, celokupno preživetje in varnost. Opravljen je bil tudi neodvisen pregled primarnega cilja.

Rezultati te študije so povzeti v preglednici 20.

Preglednica 20 Rezultati učinkovitosti iz študije AVF4095g

Preživetje brez napredovanja bolezni				
	Ocena raziskovalca		Ocena IRC	
	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)
<i>Brez krnitve podatkov glede zdravljenja, ki ni bilo opredeljeno v protokolu</i>				
mediana PFS (mesece)	8,4	12,4	8,6	12,3
razmerje ogroženosti (95-% interval zaupanja)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p –vrednost	<0,0001		<0,0001	
<i>S krnitvijo podatkov glede zdravljenja , ki ni bilo opredeljeno v protokolu</i>				
mediana PFS (mesece)	8,4	12,4	8,6	12,3
razmerje ogroženosti (95-% interval zaupanja)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p –vrednost	< 0,0001		<0.0001	

Delež objektivnih odgovorov				
	Ocena raziskovalca		Ocena IRC	
	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)
% bolnic z objektivnim odgovorom	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p –vrednost	< 0.0001		< 0.0001	
Celokupno preživetje				
	placebo + C/G (n = 242)		bevacizumab + C/G (n = 242)	
mediana celokupnega preživetja (mesece)	32,9		33,6	
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja)	0,952 [0,771; 1,176]			
p –vrednost	0.6479			

Analize PFS v podskupinah, glede na ponovitev bolezni od zadnjega zdravljenja, ki je vsebovalo platino, so povzete v preglednici 21.

Preglednica 21 Preživetje brez napredovanja bolezni prikazano glede na čas od zadnjega zdravljenja, ki je vsebovalo platino, do ponovitve bolezni

	Ocena raziskovalca	
Čas od zadnjega zdravljenja, ki je vsebovalo platino, do ponovitve bolezni	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)
6 - 12 mesecev (n = 202)		
mediana	8,0	11,9
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja)	0,41 (0,29 – 0,58)	
> 12 mesecev (n = 282)		
mediana	9,7	12,4
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja)	0,55 (0,41 – 0,73)	

GOG-0213

Randomizirano, kontrolirano, odprto preskušanje faze III GOG-0213 je proučevalo varnost in učinkovitost bevacizumaba pri zdravljenju bolnic s ponovitvijo epitelijskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevodov ali primarnega peritonealnega karcinoma, občutljivega na platino, ki pri ponovnem pojavu bolezni še niso prejele kemoterapije. Predhodna antiangiogena terapija ni bila izključitveni kriterij. Študija je ocenjevala učinek dodajanja bevacizumaba h kombinaciji karboplatina in paklitaksela ter nadaljevanja zdravljenja s samim bevacizumabom do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti v primerjavi z dajanjem samo karboplatina in paklitaksela.

Skupaj so randomizirali 673 bolnic v enakih deležih v naslednji dve skupini:

- skupina CP: karboplatin (AUC5) in paklitaksel (175 mg/m² intravensko) vsake 3 tedne, od 6 do največ 8 ciklov.
- skupina CPB: karboplatin (AUC5) in paklitaksel (175 mg/m² intravensko) ter sočasno bevacizumab (15 mg/kg) vsake 3 tedne, od 6 do največ 8 ciklov, ki jim je sledil bevacizumab (15 mg/kg vsake 3 tedne) do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Večina bolnic tako v skupini CP (80,4 %) kot v skupini CPB (78,9 %) je bila belk. Mediana starost je bila 60,0 let v skupini CP in 59,0 let v skupini CPB. Večina bolnic (CP: 64,6 %; CPB: 68,8 %) je bila iz starostne skupine < 65 let. Izhodiščno je imela večina bolnic v obeh zdravljenih skupinah stanje

zmogljivosti po GOG (*Gynecologic Oncology Group*) 0 (CP: 82,4 %; CPB: 80,7 %) ali 1 (CP: 16,7 %, CPB: 18,1%). O izhodiščnem stanju zmogljivosti po GOG 2 so poročali pri 0,9 % bolnic v skupini CP in pri 1,2 % bolnic v skupini CPB.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil celokupno preživetje (OS, overall survival). Glavni sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil preživetje brez napredovanja bolezni (PFS). Rezultati so prikazani v preglednici 22.

Preglednica 22 Rezultati učinkovitosti^{1,2} iz študije GOG-0213

Primarni opazovani dogodek		
Celokupno preživetje (OS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
mediana OS (meseci)	37,3	42,6
razmerje ogroženosti (95 % IZ) (eCRF) ^a	0,823 [IZ: 0,680; 0,996]	
p-vrednost	0,0447	
razmerje ogroženosti (95 % IZ) (registracijski obrazec) ^b	0,838 [IZ: 0,693; 1,014]	
p-vrednost	0,0683	
Sekundarni opazovani dogodek		
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
mediana PFS (meseci)	10,2	13,8
razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,613 [IZ: 0,521; 0,721]	
p-vrednost	<0.0001	

¹ Končna analiza.

² Ocene tumorjev in vrednotenje odzivov so določili raziskovalci z uporabo kriterijev GOG RECIST (revidiranih smernic RECIST (verzija 1.1). Eur J Cancer. 2009; 45: 228Y247).

^a Razmerje ogroženosti so ocenili iz Coxovih modelov sorazmernih ogroženosti, stratificiranih s trajanjem intervala brez platine pred vključitvijo v to študijo glede na elektronski obrazec za poročanje o primerih (eCRF, electronic case report form) in sekundarno s statusom kirurške odstranitve Da/Ne (Da = randomizirane, da bodo imele citoredukcijo ali randomizirane, da citoredukcije ne bodo imele; Ne = ni bila kandidatka za citoredukcijo ali z njo ni soglašala).

^b Stratificirane s trajanjem intervala brez zdravljenja pred vključitvijo v to študijo glede na registracijski obrazec in sekundarno s statusom kirurške odstranitve Da/Ne.

Preskušanje je doseglo primarni cilj: podaljšanje celokupnega preživetja. Izsledki (po zbranih podatkih iz eCRF) so pokazali klinično pomembno in statistično značilno podaljšanje celokupnega preživetja pri skupini, ki je prejela bevacizumab v odmerku 15 mg/kg vsake 3 tedne v kombinaciji s kemoterapijo (karboplatinom in paklitakselom) od 6 do največ 8 ciklov, ki mu je sledil bevacizumab do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti, v primerjavi z dajanjem samo karboplatina in paklitaksela.

MO22224

Študija MO22224 je ocenjevala učinkovitost in varnost bevacizumaba v kombinaciji s kemoterapijo pri bolnicah s ponovitvijo epitelijskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevodov ali primarnega peritonealnega karcinoma, rezistentnega na platino. Študija je bila zasnovana kot odprto, randomizirano preskušanje faze III z dvema skupinama, v katerem so ocenjevali zdravljenje z bevacizumabom in kemoterapijo v primerjavi s samo kemoterapijo.

Vanjo so skupaj vključili 361 bolnic, ki so prejele samo kemoterapijo (paklitaksel, topotekan ali pegilirani liposomalni doksorubicin (PLD)) ali kemoterapijo v kombinaciji z bevacizumabom:

- skupina s samo kemoterapijo:
 - paklitaksel 80 mg/m² z 1-urno intravensko infuzijo 1., 8., 15. in 22. dan vsake 4 tedne;
 - topotekan 4 mg/m² s 30-minutno intravensko infuzijo 1., 8. in 15. dan vsake 4 tedne; lahko se daje tudi v odmerku 1,25 mg/m² v 30 minutah od 1. do 5. dne vsake 3 tedne;

- PLD 40 mg/m² kot intravenska infuzija s hitrostjo 1 mg/min samo 1. dan vsake 4 tedne. Po prvem ciklusu se lahko učinkovina daje kot 1-urna infuzija.
- skupina s kemoterapijo in bevacizumabom:
 - izbrano kemoterapijo so kombinirali z bevacizumabom, danim intravensko, v odmerku 10 mg/kg vsake 2 tedna (ali bevacizumabom v odmerku 15 mg/kg vsake 3 tedne, če so ga uporabljali skupaj s topotekanom v odmerku 1,25 mg/m² od 1. do 5. dne vsake 3 tedne).

Za vključitev v študijo so bile primerne bolnice, ki so imele epiteljski rak jajčnikov, karcinom jajcevodov ali primarni peritonealni karcinom, ki je napredoval v manj kot 6 mesecih od prejšnjega zdravljenja s platino, ki je vključevalo najmanj 4 cikle zdravljenja z njo. Bolnice so morale imeti pričakovano preživetje ≥ 12 tednov in v preteklosti niso smele prejeti radioterapije medenice ali trebuha. Večina bolnic je imela stadij III C ali IV po klasifikaciji FIGO. Večina bolnic v obeh skupinah je imela stanje zmogljivosti po ECOG 0 (kemoterapija: 56,4 % v primerjavi s kemoterapijo in bevacizumabom: 61,2 %). V skupini s kemoterapijo je imelo 38,7 % bolnic stanje zmogljivosti po ECOG 1, 5,0 % bolnic pa stanje zmogljivosti po ECOG ≥ 2 . V skupini s kemoterapijo in bevacizumabom je imelo 29,8 % bolnic stanje zmogljivosti po ECOG 1, 9,0 % bolnic pa stanje zmogljivosti po ECOG ≥ 2 . Podatek o rasi obstaja za 29,3% bolnic in skoraj vse bolnice so bile belke. Mediana starosti bolnic je bila 61,0 let (razpon: 25 do 84 let). Skupaj je bilo 16 bolnic (4,4 %) starejših od 75 let. Skupni delež prekinitev zaradi neželenih učinkov je bil 8,8 % v skupini s kemoterapijo in 43,6% v skupini s kemoterapijo in bevacizumabom (večinoma zaradi neželenih učinkov stopnje 2 do 3), mediani čas do prekinitve je bil v skupini s kemoterapijo in bevacizumabom 5,2 meseca v primerjavi z 2,4 meseca v skupini s kemoterapijo. Delež prekinitev zaradi neželenih učinkov je bil v podskupini bolnic, starejših od 65 let, pri tistih, ki so prejemale samo kemoterapijo, 8,8 %, in tistih, ki so prejemale kemoterapijo in bevacizumab, 50,0 %. Razmerje ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 0,47 (95 % interval zaupanja: 0,35; 0,62) za mlajše od 65 let in 0,45 (95 % interval zaupanja: 0,31; 0,67) za bolnice, stare 65 let ali več.

Primarni opazovani dogodek je bil preživetje brez napredovanja bolezni, sekundarni opazovani dogodki pa so vključevali objektivni odgovor in celokupno preživetje. Rezultati so prikazani v preglednici 23.

Preglednica 23 Rezultati učinkovitosti iz študije MO22224

Primarni opazovani dogodek		
Preživetje brez napredovanja bolezni*		
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
mediana (meseci)	3,4	6,7
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja)	0,379 [0,296; 0,485]	
p-vrednost	<0,0001	
Sekundarni opazovani dogodki		
Objektivni odgovor**		
	CT (n = 144)	CT + BV (n = 142)
% bolnic z objektivnim odgovorom	18 (12,5 %)	40 (28,2 %)
p-vrednost	0,0007	
Celokupno preživetje (končna analiza)***		
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
mediana celokupnega preživetja (meseci)	13,3	16,6
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja)	0,870 [0,678; 1,116]	
p-vrednost	0,2711	

Vse analize v tej preglednici so stratificirane.

* Primarna analiza je bila pripravljena s podatki, zajetimi do 14. novembra 2011.

** Randomizirane bolnice, ki so izhodiščno imele merljivo bolezen.

*** Končna analiza celokupnega preživetja je bila opravljena, ko je nastopilo 266 smrti, kar je predstavljalo 73,7 % vključenih bolnic.

Preskušanje je doseglo primarni cilj: podaljšanje preživetja brez napredovanja bolezni. V primerjavi z bolnicami, zdravljenimi samo s kemoterapijo (paklitakselom, topotekanom ali PLD), pri ponovitvi bolezni, rezistentni na platino, so imele bolnice, ki so prejemale bevacizumab v odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna (ali 15 mg/kg vsake 3 tedne, če so ga uporabljali v kombinaciji z 1,25 mg/m² topotekana od 1. do 5. dne vsake 3 tedne) v kombinaciji s kemoterapijo in nadaljevale z njegovim jemanjem do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti, statistično pomembno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni. Eksplorativne analize preživetja brez napredovanja bolezni in celokupnega preživetja glede na uporabljeno kemoterapijo (paklitaksel, topotekan ali PLD) so povzete v preglednici 24.

Preglednica 24 Eksplorativne analize PFS in celokupnega preživetja glede na uporabljeno kemoterapijo

	CT	CT + BV
paklitaksel	n = 115	
mediana PFS (meseci)	3,9	9,2
Razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja)	0,47 [0,31; 0,72]	
mediana celokupnega preživetja (meseci)	13,2	22,4
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja)	0,64 [0,41; 0,99]	
topotekan	n = 120	
mediana PFS (meseci)	2,1	6,2
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja)	0,28 [0,18; 0,44]	
mediana celokupnega preživetja (meseci)	13,3	13,8
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja)	1,07 [0,70; 1,63]	
PLD	n = 126	
mediana PFS (meseci)	3,5	5,1
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja)	0,53 [0,36; 0,77]	
mediana celokupnega preživetja (meseci)	14,1	13,7
razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja)	0,91 [0,61; 1,35]	

Rak materničnega vratu

GOG-0240

Učinkovitost in varnost bevacizumaba v kombinaciji s kemoterapijo (paklitaksel in cisplatin ali paklitaksel in topotekan) za zdravljenje bolnic z dolgotrajnim, ponavljajočim se ali metastatskim karcinomom materničnega vratu, so ocenjevali v študiji GOG-0240, randomiziranem, odprtem, multicentričnem preskušanju 3. faze s 4 skupinami.

Skupno so randomizirali 452 bolnic na prejemanje ene od naslednjih shem:

- paklitaksel 135 mg/m² intravensko v 24-urni infuziji na 1. dan in cisplatin 50 mg/m² intravensko na 2. dan (vsake 3 tedne); ali
paklitaksel 175 mg/m² intravensko v 3-urni infuziji na 1. dan in cisplatin 50 mg/m² intravensko na 2. dan (vsake 3 tedne); ali
paklitaksel 175 mg/m² intravensko v 3-urni infuziji na 1. dan in cisplatin 50 mg/m² intravensko na 1. dan (vsake 3 tedne)
- paklitaksel 135 mg/m² intravensko v 24-urni infuziji na 1. dan in cisplatin 50 mg/m² intravensko na 2. dan ter bevacizumab 15 mg/kg intravensko na 2. dan (vsake 3 tedne); ali
paklitaksel 175 mg/m² intravensko v 3-urni infuziji na 1. dan in cisplatin 50 mg/m² intravensko na 2. dan ter bevacizumab 15 mg/kg intravensko na 2. dan (vsake 3 tedne); ali
paklitaksel 175 mg/m² intravensko v 3-urni infuziji na 1. dan in cisplatin 50 mg/m² intravensko na 1. dan ter bevacizumab 15 mg/kg intravensko na 1. dan (vsake 3 tedne)
- paklitaksel 175 mg/m² intravensko v 3-urni infuziji na 1. dan in topotekan 0,75 mg/m² intravensko v 30-minutni infuziji na 1.–3. dan (vsake 3 tedne)

- paklitaksel 175 mg/m² intravensko v 3-urni infuziji na 1. dan in topotekan 0,75 mg/m² intravensko v 30-minutni infuziji na 1.–3. dan ter bevacizumab 15 mg/kg intravensko na 1. dan (vsake 3 tedne)

Primerne bolnice so imele dolgotrajen, ponavljajoči se ali metastatski ploščatocelični karcinom, adenoskvamozni karcinom ali adenokarcinom materničnega vratu, ki se ni odzival na kurativno zdravljenje s kirurškim posegom in/ali obsevanje, bolnice pa se predhodno še niso zdravile z bevacizumabom ali drugimi zaviralci VEGF oziroma tarčnimi zdravili za receptorje VEGF.

Mediana starost je bila 46,0 let (razpon: 20–83 let) v skupini, ki je prejela samo kemoterapijo, in 48,0 let (razpon: 22–85 let) v skupini, ki je prejela kemoterapijo + bevacizumab, pri čemer je bilo 9,3 % bolnic v skupini, ki je prejela samo kemoterapijo, in 7,5 % bolnic v skupini, ki je prejela kemoterapijo + bevacizumab, starejših od 65 let.

Od 452 bolnic, ki so jih randomizirali ob izhodišču, je bila večina belk (80,0 % v skupini, ki je prejela samo kemoterapijo, in 75,3 % v skupini, ki je prejela kemoterapijo + bevacizumab), večina je imela ploščatocelični karcinom (67,1 % v skupini, ki je prejela samo kemoterapijo, in 69,6 % v skupini, ki je prejela kemoterapijo + bevacizumab), dolgotrajno/ponavljajočo se bolezen (83,6 % v skupini, ki je prejela samo kemoterapijo, in 82,8 % v skupini, ki je prejela kemoterapijo + bevacizumab), metastaze na 1–2 mestih (72,0 % v skupini, ki je prejela samo kemoterapijo, in 76,2 % v skupini, ki je prejela kemoterapijo + bevacizumab), prizadete bezgavke (50,2 % v skupini, ki je prejela samo kemoterapijo, in 56,4 % v skupini, ki je prejela kemoterapijo + bevacizumab) ter interval brez platine, ki je trajal ≥ 6 mesecev (72,5 % v skupini, ki je prejela samo kemoterapijo, in 64,4 % v skupini, ki je prejela kemoterapijo + bevacizumab).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo celokupno preživetje. Med sekundarnimi opazovanimi dogodki učinkovitosti sta bila preživetje brez napredovanja bolezni in objektivni odziv na zdravljenje. Rezultati primarne analize in nadaljnje analize spremljanja glede na zdravljenje z bevacizumabom in zdravljenje v okviru preskušanja so predstavljeni v preglednici 25 oziroma preglednici 26.

Preglednica 25 Rezultati učinkovitosti v študiji GOG-0240 glede na zdravljenje z bevacizumabom

	Kemoterapija (n = 225)	Kemoterapija + <u>bevacizumab</u> (n = 227)
<u>Primarni opazovani dogodek</u>		
Celokupno preživetje – primarna analiza⁶		
mediana (meseči) ¹	12,9	16,8
razmerje ogroženosti [95 % IZ]	0,74 [0,58; 0,94] (p-vrednost ⁵ = 0,0132)	
Celokupno preživetje – nadaljnja analiza⁷		
mediana (meseči) ¹	13,3	16,8
razmerje ogroženosti [95 % IZ]	0,76 [0,62; 0,94] (p-vrednost ^{5,8} = 0,0126)	
<u>Sekundarni opazovani dogodki</u>		
Preživetje brez napredovanja bolezni – primarna analiza⁶		
mediano PFS (meseči) ¹	6,0	8,3
razmerje ogroženosti [95 % IZ]	0,66 [0,54; 0,81] (p-vrednost ⁵ < 0,0001)	
Najboljši celokupni odziv – primarna analiza⁶		
bolnice z odzivom na zdravljenje (stopnja odziva ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95 % IZ za stopnje odziva ³	[27,6 %; 40,4 %]	[38,8 %; 52,1 %]
razlika v stopnjah odziva	11,60 %	
95 % IZ za razliko v stopnjah odziva ⁴	[2,4 %; 20,8 %]	
p-vrednost (test hi-kvadrat)	0,0117	

- ¹ Ocene po Kaplan-Meierjevi metodi.
- ² Bolnice in odstotek bolnic z najboljšim celokupnim odzivom s potrjenim CR ali PR; odstotek so izračunali pri bolnicah z merljivo boleznijo ob izhodišču.
- ³ 95 % IZ za binomsko porazdelitev z enim vzorcem z uporabo Pearson-Clopperjeve metode.
- ⁴ Približno 95 % IZ za razliko med dvema stopnjama z uporabo Hauck-Andersonove metode.
- ⁵ Log-rank test (stratificiran).
- ⁶ Primarno analizo so opravili s podatki, ki so jih zajeli do 12. decembra 2012, in velja za končno analizo.
- ⁷ Nadaljnjo analizo so opravili s podatki, ki so jih zajeli do 7. marca 2014.
- ⁸ p-vrednost je navedena samo v opisne namene.

Preglednica 26 Rezultati celokupnega preživetja v študiji GOG-0240 glede na zdravljenje v okviru preskušanja

Primerjava zdravljenj	Drug dejavnik	Celokupno preživetje – primarna analiza ¹ razmerje ogroženosti (95 % IZ)	Celokupno preživetje – nadaljnja analiza ² razmerje ogroženosti (95 % IZ)
bevacizumab v primerjavi z odsotnostjo bevacizumaba	cisplatin + paklitaksel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 meseca v primerjavi s 14,3 meseca; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 meseca v primerjavi s 15,0 meseca; p = 0,0584)
	topotekan + paklitaksel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 meseca v primerjavi z 11,9 meseca; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 meseca v primerjavi z 12,0 meseca; p = 0,1342)
topotekan + paklitaksel v primerjavi z cisplatin + paklitaksel	bevacizumabom	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 meseca v primerjavi s 17,5 meseca; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 v primerjavi s 17,5 meseca; p = 0,3769)
	brez bevacizumaba	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 meseca v primerjavi s 14,3 meseca; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 meseca v primerjavi s 15,0 meseca; p = 0,6267)

¹ Primarno analizo so opravili s podatki, ki so jih zajeli do 12. decembra 2012, in velja za končno analizo.

² Nadaljnjo analizo so opravili s podatki, ki so jih zajeli do 7. marca 2014; vse p-vrednosti so navedene samo v opisne namene.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij za vse podskupine pediatrične populacije pri karcinomu dojk, adenokarcinomu debelega črevesa in danke, karcinomu pljuč (drobnoceličnem in nedrobnoceličnem karcinomu), karcinomu ledvic in ledvičnega meha (razen nefroblastoma, nefroblastomatoze, svetloceličnega sarkoma, mezoblastnega nefroma, karcinoma ledvične sredice in rabdoidnega tumorja ledvic), karcinomu jajčnikov (razen rabdomiosarkoma in germinalnih tumorjev), karcinomu jajcevodov (razen rabdomiosarkoma in germinalnih tumorjev), peritonealnem karcinomu (razen blastoma in sarkoma) ter karcinomu materničnega vratu in materničnega telesa.

Gliom visoke stopnje

V 2 predhodnih študijah pri skupno 30 otrocih, starih > 3 leta, s ponavljajočim se ali napredujočim gliomom visoke stopnje, ki so se zdravili z bevacizumabom in irinotekanom (CPT-11), niso opazili protitumorske aktivnosti. Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko določili varnost in učinkovitost bevacizumaba pri otrocih z novo diagnosticiranim gliomom visoke stopnje.

- V študiji z 1 skupino (PBTC-022) se je 18 otrok s ponavljajočim se ali napredujočim gliomom visoke stopnje, ki se ni nahajal v ponsu (vključno z 8 otroki, ki so imeli glioblastom [stopnje IV po SZO], 9 otroki, ki so imeli anaplastični astrocitom [stopnje III], in 1 otrokom, ki je imel anaplastični oligodendrogliom [stopnje III]), zdravilo z bevacizumabom (10 mg/kg) v razmiku 2 tednov in nato z bevacizumabom v kombinaciji s CPT-11 (125–350 mg/m²) vsaka 2 tedna do napredovanja bolezni. Objektivnih (delnih ali popolnih) radioloških odzivov (merila po MacDonaldu) ni bilo. Toksičnosti in neželeni

učinki so vključevali arterijsko hipertenzijo in utrujenost ter ishemijo centralnega živčnega sistema z akutnim nevrološkim primanjkljajem.

- V retrospektivni seriji primerov v 1 ustanovi so 12 zaporednih primerov otrok (med letoma 2005 in 2008) s ponavljajočim se ali napredujočim gliomom visoke stopnje (3 otroci s stopnjo IV po SZO, 9 otrok s stopnjo III po SZO) zdravili z bevacizumabom (10 mg/kg) in irinotekanom (125 mg/m²) vsaka 2 tedna. Popolnih odzivov na zdravljenje ni bilo, zabeležili pa so 2 delna odziva na zdravljenje (merila po MacDonaldu).

V randomizirani študiji 2. faze (BO25041) so s pooperativnim obsevalnim zdravljenjem (RT – radiotherapy) in adjuvantnim zdravljenjem s temozolomidom (T) v kombinaciji z intravensko danim bevacizumabom v odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna ali brez njega zdravili skupno 121 bolnikov, starih od ≥ 3 let do < 18 let, z novo diagnosticiranim supratentorialnim ali infratentorialnim cerebelarnim ali pedunkularnim gliomom visoke stopnje (HGG – high-grade glioma).

V študiji niso izpolnili primarnega opazovanega dogodka, tj. dokazati pomembno izboljšanje preživetja brez dogodkov (EFS – event-free survival) (po oceni odbora za centralni radiološki pregled (CRRC – Central Radiology Review Committee)) v skupini, ki je poleg RT/T prejela še bevacizumab, v primerjavi s skupino, ki je prejela samo RT/T (HR = 1,44; 95 % IZ: 0,90; 2,30). Ti rezultati so bili skladni z rezultati iz različnih občutljivostnih analiz in rezultati v klinično ustreznih podskupinah. Rezultati za vse sekundarne opazovane dogodke (EFS po oceni raziskovalca, ORR in OS) so bili skladni in niso pokazali izboljšanja, povezanega z dodatkom bevacizumaba v skupini, ki je prejela RT/T, v primerjavi s skupino, ki je prejela samo RT/T.

V študiji BO25041 dodajanje bevacizumaba k RT/T ni pokazalo klinične koristi pri 60 pediatričnih bolnikih z novo diagnosticiranim supratentorialnim ali infratentorialnim cerebelarnim ali pedunkularnim gliomom visoke stopnje (HGG), ki jih je bilo mogoče oceniti (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Sarkom mehkega tkiva

V randomizirani študiji 2. faze (BO20924) je skupno 154 bolnikov, starih od ≥ 6 mesecev do < 18 let, z novo diagnosticiranim metastatskim rabdomiosarkomom in drugimi vrstami sarkoma mehkega tkiva prejelo standardno zdravljenje (indukcija z IVADO/IVA z lokalnim zdravljenjem ali brez njega, čemur je sledilo vzdrževalno zdravljenje z vinorelbinom in ciklofosamidom) z bevacizumabom ali brez njega (2,5 mg/kg/teden) v približno 18-mesečnem obdobju celotnega zdravljenja. Neodvisni centralni pregled primarnega opazovanega dogodka EFS v času končne primarne analize ni pokazal statistično pomembne razlike med zdravljenima skupinama; HR je bilo 0,93 (95 % IZ: 0,61; 1,41; p-vrednost = 0,72).

Po neodvisnem centralnem pregledu je bila razlika v ORR med zdravljenima skupinama 18 % (IZ: 0,6 %; 35,3 %), in sicer pri maloštevilnih bolnikih, ki so imeli ob izhodišču tumor, ki ga je bilo mogoče oceniti, in potrjen odziv pred prejemom kakršnegakoli lokalnega zdravljenja: 27/75 bolnikov (36,0 %; 95 % IZ: 25,2 %; 47,9 %) v skupini, ki je prejela kemoterapijo, in 34/63 bolnikov (54,0 %; 95 % IZ: 40,9 %; 66,6 %) v skupini, ki je prejela bevacizumab + kemoterapijo. Končne analize celokupnega preživetja (OS) pri tej skupini bolnikov niso pokazale klinično pomembne koristi dodatka bevacizumaba h kemoterapiji.

V kliničnem preskušanju BO20924 pri 71 otrocih (starih od 6 mesecev do manj kot 18 let) z metastatskim rabdomiosarkomom in drugimi vrstami sarkoma mehkega tkiva, ki jih je bilo mogoče oceniti, dodajanje bevacizumaba standardni oskrbi ni pokazalo klinične koristi. (Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pojavnost neželenih učinkov, vključno z neželenimi učinki stopnje ≥ 3 in resnimi neželenimi učinki, je bila pri obeh zdravljenih skupinah podobna. Neželeni učinki, ki bi bili smrtni, se niso pojavili v nobeni od zdravljenih skupin; vsi smrtni primeri so bili posledica napredovanja bolezni. Zdi se, da so

bolniki v tej pediatrični populaciji bevacizumab kot dodatek multimodalnemu standardnemu zdravljenju dobro prenašali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Na voljo so farmakokinetični podatki o bevacizumabu iz 10 kliničnih preskušanj pri bolnikih s solidnimi tumorji. V vseh kliničnih preskušanjih so bevacizumab dajali v obliki i.v. infuzije. Hitrost infundiranja je bila odvisna od prenašanja; prva infuzija je trajala 90 minut. Farmakokinetika bevacizumaba je bila linearna pri odmerkih v razponu od 1 do 10 mg/kg.

Porazdelitev

Tipična vrednost za volumen centralnega prostora (V_c) je bila 2,73 l pri bolnicah in 3,28 l pri bolnikih, kar je v območju, ki so ga opisali za IgG in druga monoklonska protitelesa. Tipična vrednost za volumen perifernega prostora (V_p), če so bevacizumab dajali sočasno z drugimi antineoplastičnimi zdravili, je pri bolnicah znašala 1,69 l, pri bolnikih pa 2,35 l. Po prilagoditvi glede na telesno maso so imeli bolniki večji volumen centralnega prostora V_c (+ 20 %) kot bolnice.

Biotransformacija

Ocena presnove bevacizumaba pri kuncih po enkratnem i.v. odmerku ^{125}I -bevacizumaba je pokazala, da ima bevacizumab podoben presnovni profil, kot je pričakovani presnovni profil za izvorne molekule IgG, ki se ne vežejo na VEGF. Presnova in izločanje bevacizumaba sta podobna presnovi in izločanju endogenega IgG, in sicer potekata predvsem prek proteolitične razgradnje po celem telesu, tudi v endotelijskih celicah, in nista primarno odvisna od izločanja preko ledvic in jeter. Z vezavo na receptor FcRn se IgG zaščiti pred celično presnovo, zato se podaljša njegov končni razpolovni čas.

Izločanje

Povprečna vrednost za očistek je bila pri bolnicah 0,188 l/dan, pri bolnikih pa 0,220 l/dan. Po prilagoditvi glede na telesno maso so imeli bolniki večji očistek bevacizumaba (+ 17 %) kot bolnice. Glede na dvoprostorni model je razpolovni čas izločanja 18 dni za tipično bolnico in 20 dni za tipičnega bolnika.

Majhne vrednosti albumina in veliko tumorsko breme sta splošna pokazatelja resnosti bolezni. Očistek bevacizumaba je bil približno 30 % hitrejši pri bolnikih z nizkimi ravnmi albumina v serumu in 7 % hitrejši pri bolnikih z velikim tumorskim bremenom v primerjavi s tipičnim bolnikom z medianimi vrednostmi albumina in tumorskega bremena.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Z analizo populacijske farmakokinetike so pri odraslih in pediatričnih bolnikih ovrednotili vpliv demografskih značilnosti. Rezultati so pokazali, da pri odraslih ni pomembnih razlik v farmakokinetiki bevacizumaba glede na starost.

Ledvična okvara

Preskušanj za proučevanje farmakokinetike bevacizumaba pri bolnikih z ledvično okvaro niso opravili, saj ledvice niso pomemben organ za presnovo ali izločanje bevacizumaba.

Jetrna okvara

Preskušanj za proučevanje farmakokinetike bevacizumaba pri bolnikih z jetrno okvaro niso opravili, saj jetra niso pomemben organ za presnovo ali izločanje bevacizumaba.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko bevacizumaba so ovrednotili pri 152 otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih (od 7 mesecev do 21 let; od 5,9 kg do 125 kg) v 4 kliničnih študijah z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modela. Farmakokinetični rezultati kažejo, da sta bila po normalizaciji glede na telesno maso očistek in volumen porazdelitve bevacizumaba med pediatričnimi in mlajšimi odraslimi bolniki primerljiva, pri čemer se je izpostavljenost zmanjševala z manjšanjem telesne mase. Starost ob upoštevanju telesne mase ni bila povezana s farmakokinetiko bevacizumaba.

Farmakokinetiko bevacizumaba so dobro opredelili z uporabo farmakokinetičnega modela pediatrične populacije pri 70 bolnikih v študiji BO20924 (od 1,4 leta do 17,6 leta; od 11,6 kg do 77,5 kg) in 59 bolnikih v študiji BO25041 (od 1 leta do 17 let; od 11,2 kg do 82,3 kg). V študiji BO20924 je bila izpostavljenost bevacizumabu v splošnem manjša kot pri tipičnem odraslem bolniku, ki je prejemal enak odmerek. V študiji BO25041 je bila izpostavljenost bevacizumabu podobna kot pri tipičnem odraslem bolniku, ki je prejemal enak odmerek. V obeh študijah se je izpostavljenost bevacizumabu zmanjševala z manjšanjem telesne mase.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah na opicah cynomolgus, ki so trajale do 26 tednov, so pri mladih živalih z odprtimi ravnimi ploščami opazili fizikalno displazijo pri povprečnih koncentracijah bevacizumaba v serumu, ki so bile pod pričakovanimi povprečnimi terapevtskimi koncentracijami v serumu pri ljudeh. Pri kuncih je bevacizumab zaviral celjenje ran pri odmerkih, ki so bili manjši od predlaganega kliničnega odmerka. Učinki na celjenje ran so bili popolnoma reverzibilni.

Študij za ovrednotenje mutagenega in kancerogenega potenciala bevacizumaba niso izvedli.

Specifičnih študij na živalih za oceno vpliva na plodnost niso izvedli. Pričakovati je škodljiv vpliv na plodnost žensk, saj so študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih na živalih pokazale zaviranje zorenja ovarijskih foliklov in zmanjšanje/odsotnost rumenega telesca ter s tem povezano zmanjšanje mase jajčnika in maternice ter zmanjšanje števila menstrualnih ciklov.

Bevacizumab se je pri kuncih pokazal kot embriotoksičen in teratogen. Opazili so zmanjšanje telesne mase tako matere kot ploda, povečanje števila resorbiranih plodov ter povečano pojavnost določenih hujših in skeletnih nepravilnosti ploda. Neželene izide pri plodu so opazili pri vseh preskušanih odmerkih, od katerih je najmanjši odmerek povzročil približno 3-krat višje povprečne serumske koncentracije kot odmerek 5 mg/kg pri ljudeh, ki so ga prejemali vsaka 2 tedna. Podatki o malformacijah ploda, ki so jih opazili v obdobju trženja, so navedeni v poglavjih 4.6 "Plodnost, nosečnost in dojenje" ter 4.8 "Neželeni učinki".

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
jantarna kislina
dinatrijev edetat
polisorbat 80 (E 433)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Pri redčenju bevacizumaba z raztopino glukoze (5 %), so opazili od koncentracije odvisen profil razpada.

6.3 Rok uporabnosti

Viala (neodprta)

3 leta

Razredčeno zdravilo

Kemično in fizikalno stabilnost v 0,9-odstotni (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida za injiciranje med uporabo so dokazali za čas do 35 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C po redčenju ter do 48 ur pri temperaturi, ki ne presega 30 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno naj shranjevanje ne bi bilo daljše od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Štiri ml raztopine v viali (steklo tipa I) z zamaškom (butilna guma), ki vsebuje 100 mg bevacizumaba. Šestnajst ml raztopine v viali (steklo tipa I) z zamaškom (butilna guma), ki vsebuje 400 mg bevacizumaba.

Pakiranje po 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Viale ne stresajte.

Zdravilo Zirabev mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene raztopine. Za pripravo zdravila Zirabev je treba uporabiti sterilno iglo in brizgo.

Odvzeti je treba potrebno količino bevacizumaba in jo razredčiti do ustreznega volumna za dajanje z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Koncentracija končne raztopine bevacizumaba mora biti v razponu od 1,4 do 16,5 mg/ml. V večini primerov lahko potrebno količino zdravila Zirabev razredčimo z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida za injiciranje do končnega volumna 100 ml.

Zdravila za parenteralno dajanje je treba pred uporabo vizualno pregledati glede prisotnosti trdnih delcev in obarvanosti.

Med zdravilom Zirabev in vrečkami iz polivinilklorida ali poliolefina ali infuzijskimi seti niso opazili nobenih inkompatibilnosti.

Zdravilo Zirabev je le za enkratno uporabo, saj ne vsebuje konzervansov. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1344/001	100 mg/4 ml viala
EU/1/18/1344/002	400 mg/16 ml viala

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. februar 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 6. november 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCA BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCA BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, LLC
1 Burt Road
Andover
Massachusetts
01810
Združene države Amerike

ali

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon
Republika Koreja

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Zirabev 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
bevacizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg bevacizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Saharoza, jantarna kislina, dinatrijev edetat, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala s 4 ml
100 mg/4 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po redčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ
DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1344/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
VIALA**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zirabev 25 mg/ml sterilni koncentrat
bevacizumab
i.v. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg/4 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Zirabev 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
bevacizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 400 mg bevacizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Saharoza, jantarna kislina, dinatrijev edetat, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala s 16 ml
400 mg/16 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po redčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ
DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1344/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zirabev 25 mg/ml sterilni koncentrat
bevacizumab
i.v. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

400 mg/16 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zirabev 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje bevacizumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zirabev in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zirabev
3. Kako uporabljati zdravilo Zirabev
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zirabev
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zirabev in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zirabev vsebuje učinkovino bevacizumab, ki je humanizirano monoklonsko protitelo (vrsta beljakovine, ki jo običajno proizvaja imunski sistem, da pomaga telesu pri obrambi proti okužbam in raku). Bevacizumab se selektivno veže na beljakovino, imenovano humani vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF – vascular endothelial growth factor), ki se nahaja na notranji steni krvnih in limfnih žil v telesu. Beljakovina VEGF v tumorjih omogoča rast krvnih žil, ki tumor oskrbujejo s hranili in kisikom. Bevacizumab z vezavo na VEGF prepreči rast tumorja tako, da zavira rast krvnih žil, ki tumor oskrbujejo s hranili in kisikom.

Zdravilo Zirabev uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim rakom debelega črevesa in danke. Zdravilo Zirabev boste prejeli v kombinaciji s kemoterapevtskim zdravljenjem, ki vsebuje zdravilo na osnovi fluoropirimidina.

Zdravilo Zirabev uporabljamo tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom dojk. Kadar ga uporabljamo za bolnike z rakom dojk, ga dajemo skupaj s kemoterapevtikom, ki se imenuje paklitaksel ali kapecitabin.

Zdravilo Zirabev uporabljamo tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč. Zdravilo Zirabev boste prejeli skupaj s kemoterapevtsko shemo, ki vsebuje platino.

Zdravilo Zirabev uporabljamo tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč, kadar imajo rakave celice določene mutacije beljakovine, ki se imenuje receptor epidermalnega rastnega faktorja (EGFR – *Epidermal Growth Factor Receptor*). Zdravilo Zirabev boste prejeli v kombinaciji z erlotinibom.

Zdravilo Zirabev uporabljamo tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim rakom ledvic. Kadar ga uporabljamo pri bolnikih z rakom ledvic, ga dajemo skupaj z drugo vrsto zdravila, ki se imenuje interferon.

Zdravilo Zirabev uporabljamo tudi za zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim epitelijskim rakom jajčnikov, karcinomom jajcevodov ali primarnim rakom potrebušnice. Kadar ga uporabljamo pri bolnicah z epitelijskim rakom jajčnikov, karcinomom jajcevodov ali primarnim rakom potrebušnice,

ga dajemo skupaj s karboplatinom in paklitakselom.

Kadar zdravilo uporabljamo pri odraslih bolnicah z napredujočim epitelijskim rakom jajčnikov, karcinomom jajcevodov in primarnim rakom trebušnice, pri katerih se je bolezen ponovila po 6 ali več mesecih po zadnji prejeti kemoterapiji, ki je vsebovala platino, bo zdravilo Zirabev dano v kombinaciji s karboplatinom in gemcitabinom ali s karboplatinom in paklitakselom.

Kadar zdravilo uporabljamo pri odraslih bolnicah z napredujočim epitelijskim rakom jajčnikov, karcinomom jajcevodov ali primarnim rakom trebušnice, pri katerih se je bolezen ponovila prej kot po 6 mesecih po zadnji prejeti kemoterapiji, ki je vsebovala platino, bo zdravilo Zirabev dano v kombinaciji s paklitakselom, topotekanom ali pegiliranim liposomalnim doksorubicinom.

Zdravilo Zirabev uporabljamo tudi za zdravljenje odraslih bolnic z dolgotrajnim, ponavljajočim se ali metastatskim rakom materničnega vratu. Zdravilo Zirabev boste prejeli v kombinaciji s paklitakselom in cisplatinom ali, če ste bolnica, ki ne more prejemati zdravljenja s platino, s paklitakselom in topotekanom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zirabev

Ne uporabljajte zdravila Zirabev

- če ste alergični na bevacizumab ali katerokoli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste alergični na produkte ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO – Chinese hamster ovary) ali druga rekombinantna humana ali humanizirana protitelesa.
- če ste noseči.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Zirabev se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- Pomembno je, da tako vi kot zdravnik zabeležite lastniško ime in številko serije vašega zdravila.
- Možno je, da zdravilo Zirabev poveča tveganje za pojav predrtja črevesne stene. Če imate stanje, ki povzroča trebušno vnetje (npr. divertikulitis, želodčno razjedo, s kemoterapijo povezan kolitis), se o tem pogovorite z zdravnikom.
- Zdravilo Zirabev lahko poveča tveganje za razvoj neobičajne povezave ali prehoda med dvema organoma ali žilama. Tveganje za nastanek povezav med nožnico in deli črevesja se lahko poveča, če imate dolgotrajni, ponavljajoči se ali metastatski rak materničnega vratu.
- To zdravilo lahko poveča tveganje za krvavitve ali poveča tveganje za težave pri celjenju ran po kirurškem posegu. Če boste operirani, če je od večjega kirurškega posega minilo manj kot 28 dni ali če se vaša rana po kirurškem posegu še ni zacelila, tega zdravila ne smete prejeti.
- Zdravilo Zirabev lahko poveča tveganje za nastanek resnih okužb kože ali globljih plasti pod kožo, zlasti če ste imeli preluknjano črevesno steno ali težave pri celjenju ran.
- Zdravilo Zirabev lahko poveča pojavnost visokega krvnega tlaka. Če imate visok krvni tlak, ki ga ne obvladujete v zadostni meri z zdravili proti povišanemu krvnemu tlaku, se posvetujte z zdravnikom. Pomembno je namreč, da je vaš krvni tlak pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zirabev pod nadzorom.
- Če imate ali ste imeli anevrizmo (razširitev in oslabitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni krvne žile.

- To zdravilo poveča tveganje za pojav beljakovin v urinu, zlasti če že imate visok krvni tlak.
- Tveganje za pojav krvnih strdkov v arterijah (vrsta krvne žile) se lahko poveča, če ste starejši od 65 let, imate sladkorno bolezen ali če ste v preteklosti že imeli krvne strdke v arterijah. Posvetujte se z zdravnikom, saj krvni strdki lahko povzročijo srčni infarkt in možgansko kap.
- Zdravilo Zirabev prav tako lahko poveča tveganje za pojav krvnih strdkov v venah (vrsta krvnih žil).
- To zdravilo lahko povzroči krvavitve, posebno krvavitve, povezane s tumorjem. Posvetujte se z zdravnikom, če ste vi ali vaša družina nagnjeni k težavam zaradi krvavitev ali če jemljete zdravila za redčenje krvi iz kakršnihkoli razlogov.
- Možno je, da zdravilo Zirabev povzroča krvavitve v možganih in okoli možganov. Če imate metastatski rak, ki je prizadel vaše možgane, se o tem posvetujte z zdravnikom.
- Možno je, da zdravilo Zirabev poveča tveganje za krvavitev v pljučih, vključno z izkašljevanjem ali pljuvanjem krvi. Pogovorite se z zdravnikom, če ste to že kdaj opazili.
- Zdravilo Zirabev lahko poveča tveganje za popuščanje srca. Pomembno je, da zdravnik ve, če ste že kdaj prejeli antracikline (na primer doksorubicin, specifično vrsto kemoterapije, ki jo uporabljajo za zdravljenje nekaterih vrst raka), če so vam obsevali prsni koš ali če imate srčno bolezen.
- To zdravilo lahko povzroči okužbe in zmanjša število vaših nevtrofilcev (vrsta krvnih celic, ki so pomembne za zaščito pred bakterijami).
- Možno je, da zdravilo Zirabev povzroča preobčutljivost (vključno z anafilaktičnim šokom) in/ali reakcije na infuzijo (reakcije, povezane z injiciranjem zdravila). Zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro obvestite, če ste v preteklosti že kdaj imeli težave po injiciranju, kot so omotica/občutek omedlevice, zasoplost, otekanje ali kožni izpuščaj.
- Zdravljenje z bevacizumabom je povezano z redkim nevrološkim neželenim učinkom, ki ga imenujemo sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome). Če imate glavobol, spremembe vida, ste zmedeni ali imate epileptični napad z visokim krvnim tlakom ali brez njega, se obrnite na zdravnika.

Posvetujte se z zdravnikom, tudi če je zgoraj navedeno za vas veljalo samo v preteklosti.

Preden prejmete zdravilo Zirabev ali med zdravljenjem z zdravilom Zirabev:

- zdravniku in zobozdravniku nemudoma povejte, če imate ali ste imeli bolečine v ustih, zobeh in/ali čeljusti, otekline ali razjede v ustih, če se vam pojavi odrevenelost ali občutek teže v čeljusti ali če se vam je razmajal zob;
- če imate načrtovano invazivno zdravljenje zob ali zobozdravstveni poseg, povejte zobozdravniku, da se zdravite z zdravilom Zirabev, zlasti če prejimate ali ste prejeli tudi injekcijo bisfosfonata v kri.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zirabev boste morda morali opraviti pregled zob.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Zirabev ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, saj varnosti in koristi zdravila pri tej populaciji bolnikov še niso dokazali.

Pri bolnikih, mlajših od 18 let, ki so se zdravili z bevacizumabom, so poročali o propadanju kostnega tkiva (osteonekrozi) v kosteh, razen v čeljustnici.

Druga zdravila in zdravilo Zirabev

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Kombinacija zdravila Zirabev z drugim zdravilom, imenovanim sunitinibijev malat (ki ga predpisujejo za zdravljenje raka ledvic in prebavil), lahko povzroči hude neželene učinke. Posvetujte se z zdravnikom in se tako prepričajte, da ne boste prejeli kombinacije teh zdravil.

Obvestite zdravnika, če za zdravljenje pljučnega raka ali metastatskega raka dojka uporabljate zdravila, ki vsebujejo platino ali taksane. Ta zdravila lahko v kombinaciji z zdravilom Zirabev povečajo tveganje za pojav hudih neželenih učinkov.

Obvestite zdravnika, če ste pred kratkim prejeli ali prejimate zdravljenje z obsevanjem.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči, tega zdravila ne smete jemati. Zdravilo Zirabev lahko poškoduje nerojenega otroka, saj lahko zaustavi tvorbo novih krvnih žil. Zdravnik vam mora svetovati, da med zdravljenjem z zdravilom Zirabev in še najmanj 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Zirabev uporabljate kontracepcijo.

Če ste noseči, med zdravljenjem s tem zdravilom zanosite ali načrtujete zanositev v bližnji prihodnosti, o tem takoj obvestite zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilom Zirabev in še najmanj 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Zirabev ne smete dojit, saj lahko to zdravilo vpliva na rast in razvoj vašega otroka.

Zdravilo Zirabev lahko zmanjša plodnost ženske. Za več informacij se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Za bevacizumab niso dokazali, da zmanjšuje sposobnost upravljanja vozil ali uporabe orodij oziroma strojev. Vendar pa so pri uporabi bevacizumaba poročali o zaspanosti in omedlevici. Če se pri vas pojavijo simptomi, ki vplivajo na vid ali koncentracijo oziroma na vašo sposobnost odzivanja, ne vozite ali uporabljajte strojev, dokler simptomi ne izginejo.

Zdravilo Zirabev vsebuje natrij in polisorbata 80

Natrij

To zdravilo vsebuje 3,0 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 4 ml vialo. To je enako 0,15 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

To zdravilo vsebuje 12,1 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 16 ml vialo. To je enako 0,61 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

Glede na vašo telesno maso in odmerek zdravila Zirabev lahko prejmete več vial. To je treba upoštevati, če ste na dieti z majhnim vnosom soli.

Polisorbata

To zdravilo vsebuje 0,8 mg polisorbata 80 v eni 100 mg/4 ml viali ter 3,2 mg v eni 400 mg/16 ml viali, kar je enako 0,2 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršnokoli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Zirabev

Odmerjanje in pogostnost dajanja

Potrebni odmerek zdravila Zirabev je odvisen od vaše telesne mase in vrste raka, ki ga bomo zdravili. Priporočeni odmerek je 5 mg, 7,5 mg, 10 mg ali 15 mg na kilogram vaše telesne mase.

Zdravnik vam bo predpisal ustrezeni odmerek zdravila Zirabev. Z zdravilom Zirabev se boste zdravili vsaka 2 ali 3 tedne. Število infuzij, ki jih boste prejeli, bo odvisno od vašega odziva na zdravljenje. Z zdravljenjem morate nadaljevati, dokler zdravilo Zirabev ne bo več uspešno zaustavljalo rasti tumorja. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Način in pot uporabe

Zdravilo Zirabev je koncentrat za raztopino za infundiranje. Odvisno od odmerka, ki vam ga je predpisal zdravnik, je treba del ali vso vsebino vial z zdravilom Zirabev pred uporabo razredčiti z raztopino natrijevega klorida. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta razredčeno raztopino zdravila Zirabev dala z intravensko infuzijo (kapalna infuzija v veno). Prva infuzija bo trajala 90 minut. Če jo boste dobro prenesli, boste lahko drugo infuzijo prejeli v 60 minutah. Nadaljnje infuzije boste lahko prejeli v 30 minutah.

Dajanje zdravila Zirabev je treba začasno prekiniti:

- če se vam pojavi zelo visok krvni tlak, ki ga je treba zdraviti z zdravili proti povišanemu krvnemu tlaku,
- če imate težave s celjenjem ran po kirurškem posegu,
- če boste imeli kirurški poseg.

Dajanje zdravila Zirabev je treba trajno prekiniti, če se vam pojavi karkoli od naslednjega:

- zelo visok krvni tlak, ki ga ni mogoče obvladati z zdravili proti zvišanemu krvnemu tlaku, ali če se krvni tlak nenadoma zelo zviša,
- prisotnost beljakovin v urinu, ki jo spremlja otekanje telesa,
- predrtje črevesne stene,
- neobičajna cevasta povezava ali prehod med sapnikom in požiralnikom, med notranjimi organi in kožo, med nožnico in katerikoli delom črevesja ali med drugimi tkivi, ki normalno niso povezana (fistula), in jih zdravnik oceni kot resne,
- resne okužbe kože ali globljih plasti pod kožo,
- krvni strdek v arterijah,
- krvni strdek v krvnih žilah pljuč,
- kakršnakoli huda krvavitev.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Zirabev, kot bi smeli:

- lahko dobite hudo migreno. Če se to zgodi, se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste izpustili odmerek zdravila Zirabev:

- bo zdravnik odločil o tem, kdaj boste prejeli naslednji odmerek zdravila Zirabev. O tem se pogovorite z zdravnikom.

Če prekinete zdravljenje z zdravilom Zirabev:

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Zirabev lahko ustavi učinek na rast tumorja. Ne prekinite zdravljenja z zdravilom Zirabev, ne da bi se o tem pogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Spodaj navedene neželene učinke so opazili, ko so bevacizumab dajali skupaj s kemoterapijo. To ne pomeni nujno, da je te neželene učinke povzročil izključno bevacizumab.

Alergijske reakcije

Če se pri vas pojavi alergijska reakcija, nemudoma obvestite zdravnika ali člana medicinskega osebja. Znaki so lahko: oteženo dihanje ali bolečina v prsnem košu. Lahko se pojavi tudi rdečina ali zardevanje kože ali izpuščaj, mrzlica in drgetanje, občutek siljenja na bruhanje (navzea) ali bruhanje, otekanje, omotica, hitro bitje srca in izguba zavesti.

Če imate kateregakoli od spodaj navedenih neželenih učinkov, nemudoma poiščite pomoč.

Hudi neželeni učinki, ki so lahko **zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov), vključujejo:

- visok krvni tlak,
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenja v dlaneh ali stopalih,
- zmanjšano število krvnih celic, vključno z belimi krvnimi celicami, ki pomagajo v boju proti okužbam (ob tem se lahko pojavi vročina), in celicami, ki pomagajo pri strjevanju krvi,
- občutek oslabelosti in pomanjkanje energije,
- utrujenost,
- drisko, siljenje na bruhanje, bruhanje in bolečine v trebuhu.

Hudi neželeni učinki, ki so lahko **pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov), vključujejo:

- predrtje črevesne stene,
- krvavitev, vključno s krvavitvijo v pljučih pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč,
- zamašitev arterij s krvnim strdkom,
- zamašitev ven s krvnim strdkom,
- zamašitev krvnih žil v pljučih s krvnim strdkom,
- zamašitev ven v nogah s krvnim strdkom,
- srčno popuščanje,
- težave s celjenjem ran po kirurškem posegu,
- rdečino, luščenje, občutljivost, bolečina ali pojav mehurjev na prstih ali stopalih,
- zmanjšano število rdečih krvnih celic,
- pomanjkanje energije,
- želodčne ali črevesne bolezni,
- bolečine v mišicah in sklepih, mišično oslabelost,
- suha usta v kombinaciji z žejo in/ali zmanjšanim izločanjem urina ali temnejšim urinom,
- vnetje vlažne sluznice ust in črevesja, pljuč in dihalnih poti, spolovil in sečil,
- razjede v ustih in cevi med usti in želodcem, ki so lahko boleče in povzročajo težave pri požiranju,
- bolečino, vključno z glavobolom, bolečinami v hrbtu in bolečinami v predelu medenice in zadnjika,
- lokalizirano nabiranje gnoja,
- okužbo, še posebej krvi ali mehurja,
- zmanjšan dotok krvi v možgane ali možgansko kap,
- zaspanost,
- krvavitev iz nosu,
- povišanje frekvence bitja srca (utripa),
- zamašitev v črevesju ali prebavilih,
- nenormalne izvide urinskih preiskav (beljakovine v urinu),
- zasoplost ali nizke vrednosti kisika v krvi,
- okužbe kože ali globljih plasti pod kožo,
- fistule: nenormalne cevaste povezave med notranjimi organi in kožo ali drugimi tkivi, ki normalno niso povezana, vključno s povezavami med nožnico in črevesjem pri bolnicah z rakom materničnega vratu.
- alergijske reakcije (znaki lahko vključujejo težave pri dihanju; lahko se pojavi tudi rdečica obraza, izpuščaj, nizek ali visok krvni tlak, nizka raven kisika v krvi, bolečina v prsnem košu ali slabost/bruhanje).

Hudi neželeni učinki, ki so lahko **redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), vključujejo:

- nenadno, hudo alergijsko reakcijo s težavami pri dihanju, otekanjem, omotico, hitrim srčnim utripom, potenjem in izgubo zavesti (anafilaktični šok).

Hudi neželeni učinki z **neznano** pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti) vključujejo:

- resne okužbe kože ali globljih plasti pod kožo, zlasti če ste imeli preluknjano črevesno steno ali težave pri celjenju ran,
- negativen učinek na zmožnost zanositve pri ženski (za nadaljnja priporočila glejte odstavke pod seznamom neželenih učinkov),
- bolezen možganov s simptomi, ki vključujejo epileptične napade, glavobol, zmedenost in spremembe vida (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ali PRES),
- simptome, ki kažejo na spremembe v normalnem delovanju možganov (glavoboli, spremembe vida, zmedenost ali epileptični napadi), in visok krvni tlak,
- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij),
- strdke v zelo majhni krvni žili (ali žilah) v ledvicah,
- nenormalno visok krvni tlak v krvnih žilah pljuč, zaradi česar mora desna stran srca delati močnejše kot običajno,
- predrtje stene iz hrustanca, ki ločuje nosnici,
- predrtje želodca ali črevesja,
- odprto razjedo ali predrtje sluznice želodca ali tankega črevesa (znaki lahko vključujejo bolečino v trebuhu, občutek napihnjenosti, črno katranasto blato ali kri v blatu (fecesu) in kri v bruhanju),
- krvavitev iz spodnjega dela debelega črevesa,
- lezije v dlesnih z izpostavljenostjo čeljustnico, ki se ne pozdravi in je lahko povezana z bolečino in vnetjem okoliških tkiv (za nadaljnja priporočila glejte odstavke pod seznamom neželenih učinkov),
- predrtje žolčnika (simptomi in znaki lahko vključujejo bolečino v trebuhu, vročino in siljenje na bruhanje/bruhanje).

Če imate kateregakoli od spodaj navedenih neželenih učinkov, čim prej poiščite pomoč.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) neželeni učinki, ki niso bili hudi, vključujejo:

- zaprtje,
- pomanjkanje apetita,
- vročino,
- težave z očmi (vključno s povečanim solzenjem),
- motnje v govoru,
- spremembe v okušanju,
- izcedek iz nosu,
- suho kožo, luščenje in vnetje kože, spremembo barve kože,
- izgubo telesne mase,
- krvavitve iz nosu.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) neželeni učinki, ki niso bili hudi, vključujejo:

- spremembo glasu in hripavost.

Pri bolnikih, starejših od 65 let, obstaja povečano tveganje za naslednje neželene učinke:

- krvne strdke v arterijah, ki lahko vodijo do možganske kapi ali srčnega infarkta,
- zmanjšanje števila belih krvnih celic in celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi,
- drisko,
- siljenje na bruhanje,
- glavobol,
- utrujenost,

- visok krvni tlak.

Zdravilo Zirabev lahko povzroči tudi spremembe izvidov laboratorijskih preiskav, ki jih opravi zdravnik. To vključuje zmanjšanje števila belih krvnih celic, zlasti nevtrofilcev (vrsta belih krvnih celic, ki pomaga varovati pred okužbami), prisotnost beljakovin v urinu, zmanjšanje vrednosti kalija, natrija ali fosforja (mineral) v krvi, zvečanje vrednosti sladkorja v krvi, zvečanje vrednosti alkalne fosfataze (encim) v krvi, zvečanje vrednosti kreatinina v serumu (beljakovina, ki jo merijo v preiskavah krvi, da ocenijo, kako dobro delujejo vaše ledvice) ter zmanjšanje vrednosti hemoglobina (nahaja se v rdečih krvnih celicah, ki prenašajo kisik), ki je lahko hudo.

Bolečina v ustih, zobeh in/ali čeljusti, otekline ali razjede v ustih, odrevenelost ali občutek teže v čeljusti ali razmajanost zoba. To so lahko znaki in simptomi poškodbe kosti v čeljusti (osteonekroza). Če se vam pojavi karkoli od naštetega, nemudoma povejte zdravniku in zobozdravniku.

Pri ženskah pred menopavzo (ženske z menstrualnim ciklom) se lahko pojavijo neredne menstruacije ali izostanek menstruacije, opazijo pa lahko tudi zmanjšano plodnost. Če razmišljate o zanositvi, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete z zdravljenjem.

Zdravilo Zirabev so razvili in izdelali za zdravljenje raka z injiciranjem v krvni obtok. Niso ga razvili in izdelali za injiciranje v oko. Zato tudi ni odobreno za tovrstno uporabo. Če zdravilo Zirabev injiciramo neposredno v oko (neodobrena uporaba), se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

- okužba ali vnetje očesnega zrkla,
- pordelost očesa, majhni delci ali madeži v vidnem polju (motnjave), bolečina v očesu,
- bliskanje v vidnem polju z motnjavami, kar lahko napreduje do delne izgube vida,
- povišanje tlaka v očesu,
- krvavitev v očesu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zirabev

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki viala poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Infuzijsko raztopino je treba uporabiti takoj po redčenju. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Shranjevanje običajno ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bila infuzijska raztopina pripravljena v sterilnih pogojih. Če je redčenje potekalo v sterilnih pogojih, je zdravilo Zirabev po redčenju stabilno do 35 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in do 48 ur pri temperaturi, ki ne presega 30 °C.

Zdravila Zirabev ne uporabite, če pred dajanjem opazite prisotnost kakršnihkoli trdnih delcev ali obarvanje.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zirabev

- Učinkovina je bevacizumab. En ml koncentrata vsebuje 25 mg bevacizumaba. Ena 4 ml viala vsebuje 100 mg bevacizumaba. Ena 16 ml viala vsebuje 400 mg bevacizumaba.
- Druge sestavine zdravila so saharoza, jantarna kislina, dinatrijev edetat, polisorbit 80 (E 433), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in voda za injekcije (glejte poglavje 2 »Zdravilo Zirabev vsebuje natrij in polisorbit 80«).

Izgled zdravila Zirabev in vsebina pakiranja

Zdravilo Zirabev je koncentrat za raztopino za infundiranje. Koncentrat je bistra do rahlo motna, brezbarvna do svetlo rjava tekočina v stekleni viali z gumijastim zamaškom. Ena viala vsebuje 100 mg bevacizumaba v 4 ml raztopine ali 400 mg bevacizumaba v 16 ml raztopine. Vsako pakiranje zdravila Zirabev vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija

Proizvajalec

Pfizer Service Company BV, Hermeslaan 11, 1932 Zaventem, Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

IrelandPfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company

Tel: 1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel: +370 5 251 4000

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.