

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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

1. NÁZOV LIEKU

Alymsys 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentrátu obsahuje 25 mg bevacizumabu*.
Každá 4 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu.
Každá 16 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mg bevacizumabu.
Odporúčania na riedenie a ďalšie zaobchádzanie s liekom, pozri časť 6.6.

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Bezfarebný až žltkastý alebo hnedastý roztok s opalescenciou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Alymsys v kombinácii s chemoterapiou na báze fluórpyrimidínu je indikovaný dospelým pacientom na liečbu metastatického karcinómu hrubého čreva alebo konečníka.

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

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

Alymsys pridaný k chemoterapii na báze platiny je indikovaný dospelým pacientom s neresekovateľným pokročilým, metastatickým alebo recidivujúcim nemalobunkovým karcinómom pľúc, s histologickým nálezom iným ako s prevahou skvamózných buniek ako liečba prvej línie.

Alymsys v kombinácii s erlotinibom je indikovaný dospelým pacientom s neresekovateľným pokročilým, metastatickým alebo recidivujúcim neskvamóznym nemalobunkovým karcinómom pľúc s aktivujúcimi mutáciami receptora pre epidermálny rastový faktor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) ako liečba prvej línie (pozri časť 5.1).

Alymsys v kombinácii s interferónom alfa-2a je indikovaný dospelým pacientom s pokročilým a/alebo metastatickým karcinómom obličiek ako liečba prvej línie.

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

Alymsys v kombinácii s karboplatinou a gemcitabínom, alebo v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom, je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s prvou recidívou epiteliálneho karcinómu vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu citlivého na platínu, ktorí nedostali predchádzajúcu liečbu bevacizumabom alebo inými VEGF inhibítormi alebo liekmi cieľenými na VEGF receptor.

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Injekčnou liekovkou netraste.

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

Dávkovanie

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

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

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

Metastatický karcinóm prsníka (mBC, Metastatic breast cancer)

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

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

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

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

Alymsys sa pridáva k chemoterapii na báze platiny počas až 6 cyklov liečby a následne sa Alymsys podáva v monoterapii až do progresie ochorenia.

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

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

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

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

Pred začatím kombinovanej liečby Alymsysu a erlotinibu sa má vykonať testovanie mutácií EGFR. Je dôležité správne zvoliť validovanú a robustnú metódu, aby sa zabránilo falošne negatívnym alebo falošne pozitívnym vyhodnoteniam.

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

Odporúča sa, aby liečba Alymsysom s pridaným erlotinibom, pokračovala až do progresie ochorenia.

Dávkovanie a spôsob podávania erlotinibu si pozrite v úplnej informácii o lieku erlotinib.

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

Odporúčaná dávka Alymsysu je 10 mg/kg telesnej hmotnosti podaná raz za 2 týždne vo forme intravenózneho infúzie.

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

Epiteliálny karcinóm vaječníkov, karcinóm Fallopiovej trubice a primárny peritoneálny karcinóm

Prvá línia liečby

Alymsys sa podáva spolu s karboplatinou a paklitaxelom počas až 6 liečebných cyklov, po ktorých nasleduje podávanie Alymsysu v monoterapii až do progresie ochorenia, alebo počas maximálne 15 mesiacov alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.

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

Liečba rekurentného ochorenia citlivého na platínu

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

Liečba rekurentného ochorenia rezistentného na platínu

Alymsys sa podáva v kombinácii s jedným z nasledovných liečiv - paklitaxel, topotekán (podávaný raz týždenne) alebo pegylovaný lipozomálny doxorubicín. Odporúčaná dávka Alymsysu je 10 mg/kg telesnej hmotnosti podaná raz za 2 týždne vo forme intravenózneho infúzie. Keď sa Alymsys podáva v kombinácii s topotekánom (podávaným na 1. - 5. deň každé 3 týždne), odporúčaná dávka Alymsysu je 15 mg/kg telesnej hmotnosti podaná raz za 3 týždne vo forme intravenózneho infúzie. Odporúča sa, aby liečba pokračovala až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity (pozri časť 5.1, štúdia MO22224).

Karcinóm krčka maternice

Alymsys sa podáva v kombinácii s jedným z nasledovných režimov chemoterapie: paklitaxel a cisplatina alebo paklitaxel a topotekán.

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

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

Osobitné populácie

Starší pacienti

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

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

Spôsob podávania

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

Nemá sa podávať vo forme intravenózneho rýchleho injekcie ani bolusovej injekcie.

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

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

- Precitlivosť na produkty ováriálnych buniek čínskeho škrečka (CHO) alebo na iné rekombinantné ľudské alebo humanizované protilátky.
- Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

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

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

Pacienti, ktorí sa liečia bevacizumabom, môžu mať zvýšené riziko vzniku gastrointestinálnej perforácie a perforácie žlčníka. Intraabdominálny zápalový proces môže byť rizikovým faktorom gastrointestinálnej perforácie u pacientov s metastatickým karcinómom hrubého čreva alebo konečníka, preto je pri liečbe týchto pacientov potrebná opatrnosť. Predošlé ožarovanie je rizikovým faktorom GI perforácie u pacientov liečených bevacizumabom na pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický karcinóm krčka maternice a všetci pacienti s GI perforáciami mali predchádzajúcu rádioterapiu v anamnéze. U pacientov s gastrointestinálnou perforáciou sa má liečba natrvalo ukončiť.

GI-vaginálne fistuly v štúdiu GOG-0240

Pacientky liečené bevacizumabom na pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický karcinóm krčka maternice majú zvýšené riziko vzniku fistuly medzi vagínou a ktoroukoľvek časťou GI traktu (gastrointestinálno-vaginálne fistuly). Predošlé ožarovanie je závažným rizikovým faktorom vývoja GI-vaginálnych fistúl a všetky pacientky s GI-vaginálnou fistulou mali predchádzajúcu rádioterapiu v anamnéze. Recidíva nádoru v mieste, ktoré bolo predtým ožarované, predstavuje ďalší dôležitý rizikový faktor vzniku GI-vaginálnych fistúl.

Iné ako gastrointestinálne fistuly (pozri časť 4.8)

Pri liečbe bevacizumabom môžu mať pacienti zvýšené riziko vzniku fistúl. U pacientov s tracheozofageálnou (TE) fistulou alebo akoukoľvek fistulou 4. stupňa [podľa US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3]] ukončíte natrvalo liečbu Alymsysom. O pokračujúcom použití bevacizumabu u pacientov s inými fistulami sú k dispozícii len obmedzené informácie.

V prípade vnútornej fistuly, ktorá nepochádza z gastrointestinálneho traktu, sa má zvážiť ukončenie liečby Alymsysom.

Komplikácie hojenia rán (pozri časť 4.8)

Bevacizumab môže nepriaznivo ovplyvniť proces hojenia rán. Hlásili sa závažné komplikácie hojenia rán vrátane anastomotických komplikácií s fatálnym následkom. Liečba sa nesmie začať najmenej 28 dní po veľkom chirurgickom výkone alebo až do úplného zahojenia operačnej rany. U pacientov, ktorí majú počas liečby komplikácie s hojením rán, sa má liečba oddialiť až do úplného zahojenia rany. Pred plánovaným chirurgickým výkonom sa má liečba oddialiť.

Prípady nekrotizujúcej fasciitidy vrátane fatálnych, boli zriedkavo hlásené u pacientov liečených bevacizumabom. Toto ochorenie sa zvyčajne objaví sekundárne pri komplikáciách hojenia rán, pri gastrointestinálnej perforácii alebo pri vytvorení fistuly. Liečba Alymsysom sa má ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyvinula nekrotizujúca fasciitída a okamžite je potrebné začať náležitú liečbu.

Hypertenzia (pozri časť 4.8)

U pacientov liečených bevacizumabom sa pozoroval zvýšený výskyt hypertenzie. Údaje o klinickej bezpečnosti naznačujú, že výskyt hypertenzie je pravdepodobne závislý od dávky. Hypertenziu vyskytujúcu sa pred liečbou je potrebné adekvátne kontrolovať pred začatím liečby Alymsysom. Nie sú žiadne informácie o účinku bevacizumabu u pacientov s neliečenou hypertenziou na začiatku liečby.

Počas liečby sa spravidla odporúča sledovať krvný tlak.

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

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

U pacientov, ktorí sú liečení bevacizumabom, sú zriedkavé hlásenia prípadov rozvinutia prejavov a symptómov, ktoré sú konzistentné s PRES, zriedkavou neurologickou poruchou, ktorá sa môže prejavovať okrem iných, nasledovnými prejavmi a symptómami: záchvaty, bolesť hlavy, zmenený mentálny stav, porucha videnia alebo kortikálna slepota súvisiaca s hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES si vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu, najlepšie zobrazením magnetickou rezonanciou (MRI, magnetic resonance imaging). U pacientov s vyvinutým PRES sa odporúča liečba špecifických symptómov vrátane liečby hypertenzie súčasne s prerušením liečby Alymsysom. Bezpečnosť opätovného začatia liečby bevacizumabom u pacientov, ktorí mali v minulosti PRES, nie je známa.

Proteinúria (pozri časť 4.8)

U pacientov s hypertenziou v anamnéze sa môže pri liečbe bevacizumabom zvýšiť riziko vzniku proteinúrie. Existuje dôkaz naznačujúci, že proteinúria všetkých stupňov (NCI-CTCAE v.3) môže súvisieť s dávkou. Pred začiatkom liečby a počas liečby sa odporúča sledovať proteinúriu pomocou analýzy moču lakmusovým papierikom. Proteinúria 4. stupňa (nefrotický syndróm) bola pozorovaná až u 1,4 % pacientov liečených bevacizumabom. U pacientov, u ktorých sa vyvinie nefrotický syndróm (NCI-CTCAE v.3) sa má liečba natrvalo ukončiť.

Arteriálny tromboembolizmus (pozri časť 4.8)

V klinických skúšaníach bol výskyt arteriálnych tromboembolických reakcií vrátane cerebrovaskulárnych príhod (CVA, cerebrovascular accidents), prechodných ischemických atakov (TIA, transient ischaemic attacks) a infarktu myokardu (MI, myocardial infarction) vyšší u pacientov, ktorí dostávali bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali samotnú chemoterapiu.

Pacienti s arteriálnym tromboembolizmom, diabetom v anamnéze alebo vo veku vyššom ako 65 rokov, ktorí dostávali bevacizumab plus chemoterapiu, majú počas liečby zvýšené riziko vývoja arteriálnych tromboembolických reakcií. Keď sa títo pacienti liečia Alymsysom, je potrebná opatrnosť.

Liečbu je potrebné natrvalo ukončiť u pacientov s arteriálnymi tromboembolickými reakciami.

Venóznym tromboembolizmus (pozri časť 4.8)

Počas liečby bevacizumabom môžu mať pacienti zvýšené riziko vzniku venóznym tromboembolických reakcií vrátane pľúcnej embólie.

Pacientky liečené na pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický karcinóm krčka maternice bevacizumabom v kombinácii s paklitaxelom a cisplatinou môžu mať zvýšené riziko venózných tromboembolických príhod.

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

Krvácanie

Pacienti liečení bevacizumabom majú zvýšené riziko krvácania, hlavne krvácania spojeného s nádorom. Liečbu Alymsysom treba natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa počas liečby bevacizumabom vyskytlo krvácanie 3. alebo 4. stupňa (NCI-CTCAE v.3) (pozri časť 4.8).

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

Nie sú žiadne informácie o bezpečnostnom profile bevacizumabu u pacientov s kongenitálnou dispozíciou na krvácanie, so získanou koagulopatiou alebo u pacientov, ktorí dostávajú plnú dávku antikoagulancií na liečbu tromboembolizmu pred začatím liečby bevacizumabom, pretože takíto pacienti boli vylúčení z klinických skúšaní. Pred začatím liečby je preto u týchto pacientov potrebná opatrnosť. U pacientov, u ktorých sa vyvinula venózna trombóza sa však počas liečby neprejavila zvýšená miera krvácania 3. alebo vyššieho stupňa, keď sa súběžne liečili plnou dávkou warfarínu s bevacizumabom (NCI-CTCAE v.3).

Pľúcne krvácanie/hemoptýza

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

Aneurizmy a arteriálne disekcie

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

Kongestívne zlyhávanie srdca (CHF, Congestive heart failure) (pozri časť 4.8)

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

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

U pacientov v klinickom skúšaní AVF3694g, ktorí dostali liečbu antracyklínmi a predtým antracyklíny nedostávali, sa nepozorovala zvýšená incidencia CHF akéhokoľvek stupňa v skupine antracyklín + bevacizumab v porovnaní s liečbou iba antracyklínmi. Reakcie CHF 3. alebo vyššieho

stupňa sa vyskytovali o niečo častejšie u pacientov dostávajúcich bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou než u pacientov dostávajúcich samotnú chemoterapiu. To je v zhode s výsledkami pacientov v iných štúdiách s metastatickým karcinómom prsníka, ktorí nedostávali súbežnú antracyklínovú liečbu (NCI-CTCAE v.3) (pozri časť 4.8).

Neutropénia a infekcie (pozri časť 4.8)

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

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

Pacienti môžu mať riziko vzniku reakcií na infúziu/reakcií z precitlivenosti (vrátane anafylaktického šoku). Odporúča sa pozorné sledovanie pacienta počas a po podaní bevacizumabu, ako je bežné pri akejkoľvek infúzii terapeutickú humanizovanej monoklonálnej protilátky. Ak sa vykytne reakcia, infúzia sa má prerušiť a má sa začať primeraná liečba. Systematická premedikácia sa nevyžaduje.

Osteonekróza čeľuste (ONJ, Osteonecrosis of the jaw) (pozri časť 4.8)

Prípady ONJ boli hlásené u onkologických pacientov liečených bevacizumabom, z ktorých väčšina dostávala pred liečbou alebo súbežne s ňou intravenózne bisfosfonáty, u ktorých je identifikované riziko ONJ. Keď sa Alymsys a intravenózne bisfosfonáty podávajú súbežne alebo postupne, je nutné postupovať opatrne.

Invazívne dentálne zákroky sú tiež identifikovaný rizikový faktor. Pred začatím liečby Alymsysom je potrebné zvážiť stomatologické vyšetrenie a náležitý preventívny dentálny zákrok. Ak je to možné, u pacientov, ktorí predtým dostávali alebo dostávajú intravenózne bisfosfonáty, je potrebné vyvarovať sa invazívnym dentálnym zákrokom.

Intravitreálne použitie

Alymsys nie je upravený do liekovej formy na intravitreálne použitie.

Poruchy oka

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

Systémové účinky po intravitreálnom použití

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

Ovariálne zlyhanie/fertilita

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

Pomocné látky

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

4.5. Liekové a iné interakcie

Účinok antineoplastických liekov na farmakokinetiku bevacizumabu

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

Účinok bevacizumabu na farmakokinetiku iných antineoplastických liekov

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

Kombinácia bevacizumabu a sunitinib malátu

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

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

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

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

Rádioterapia

Bezpečnosť a účinnosť súbežného podávania rádioterapie a bevacizumabu nebola stanovená.

EGFR monoklonálne protilátky v kombinácii s chemoterapeutickými režimami s bevacizumabom

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. EGFR monoklonálne protilátky sa nemajú podávať pri liečbe mCRC v kombinácii s chemoterapeutickou schémou, ktorá obsahuje bevacizumab. Výsledky randomizovaných štúdií fázy III, PACCE a CAIRO-2 s pacientmi s mCRC naznačujú, že používanie

anti-EGFR monoklonálnych protilátok panitumumabu v kombinácii s chemoterapiou a bevacizumabom a cetuximabu v kombinácii s chemoterapiou a bevacizumabom, je spojené so znížením PFS a/alebo OS, a so zvýšenou toxicitou v porovnaní s bevacizumabom a samotnou chemoterapiou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepčia

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

Gravidita

O používaní bevacizumabu u gravidných žien nie sú žiadne údaje z klinických skúšaní. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane malformácií (pozri časť 5.3). O IgG je známe, že prechádza placentou a predpokladá sa, že bevacizumab inhibuje angiogénu v plode, čo môže spôsobiť závažné vrodené poruchy, ak sa podáva počas gravidity. V sledovaniach po uvedení lieku na trh boli pozorované prípady abnormálnych plodov u žien liečených samotným bevacizumabom alebo v kombinácii so známymi embryotoxickými chemoterapeutikami (pozri časť 4.8). Alymsys je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3)

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bevacizumab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu boli pri používaní bevacizumabu hlásené prípady somnolencie a straty vedomia (pozri tabuľku 1 v časti 4.8). Ak sa u pacientov vyskytnú príznaky, ktoré ovplyvňujú ich zrak, koncentráciu alebo ich schopnosť reagovať, musia byť upozomení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, kým symptómy neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

K najzávažnejším nežiaducim reakciám patrili:

- Gastrointestinálne perforácie (pozri časť 4.4).

- Krvácanie vrátane pľúcneho krvácania/hemoptýzy, ktorá je častejšia u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (pozri časť 4.4).
- Arteriálny tromboembolizmus (pozri časť 4.4).

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie v klinických skúšaniach s pacientmi, ktorí dostávali bevacizumab, boli hypertenzia, únava alebo asténia, hnačka a bolesť brucha.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

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

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

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

V tabuľke 2 sú uvedené frekvencie závažných nežiaducich reakcií. Závažné reakcie sú definované ako nežiaduce reakcie 3.-5. stupňa podľa NCI-CT CAE s rozdielom aspoň 2 % v porovnaní s kontrolnou skupinou klinických skúšaní. V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré vyhodnotil držiteľ rozhodnutia o registrácii ako klinicky významné alebo závažné.

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

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

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

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

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie podľa frekvencie výskytu

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáma frekvencia
Infekcie a nákazy		Sepsa, absces ^{b,d} , celulitída, infekcia, infekcia močových ciest		Nekrotizujúca fasciitída ^a		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia, leukopénia, neutropénia ^b , trombocytopénia	Anémia, lymfopénia				
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť, reakcie na infúziu ^{a,b,d}		Anafylaktický šok		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia, hypomagneziémia a, hyponatriémia	Dehydratácia				
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia ^b , dyzartria, bolesť hlavy, dysgeúzia	Cievna mozgová príhoda, synkopa, somnolencia		Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm ^{a,b,d}	Hypertenzná encefalopatia ^a	
Poruchy oka	Poruchy oka, zvýšené slzenie					
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Kongestívne zlyhanie srdca ^{b,d} Supraventrikulárna tachykardia				
Poruchy ciev	Hypertenzia ^{b,d} , tromboembolizmus (venózný) ^{b,d}	Tromboembolizmus (arteriálny) ^{b,d} , krvácanie ^{b,d} , hlboká žilová trombóza				Renálna trombotická mikroangiopatia ^{a,b} , aneurizmy a disekcia artérií
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe, rinitída, epistaxia, kašeľ	Ľúčne krvácanie/hemoptýza ^{b,d} , pľúcna embólia, hypoxia, dysfónia ^a				Ľúčna hypertenzia ^a , perforácia nosového septa ^a
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Krvácanie z konečníka, stomatitída, zápcha, hnačka, nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha	Perforácia gastrointestinálneho traktu ^{b,d} , intestinálna perforácia, ileus, intestinálna obštrukcia, rekto-vaginálne fistuly ^{d,e} , porucha gastrointestinálneho traktu, proktalgia				Gastrointestinálny vred ^a
Poruchy pečene a žlčových ciest						Perforácia žlčníka ^{a,b}
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Komplikácie hojenia rán ^{b,d} , exfoliatívna dermatitída, suchá koža, zmena sfarbenia kože	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie				
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia, myalgia	Fistula ^{b,d} , svalová slabosť, bolesť chrbta				Osteonekróza čeľuste ^{a,b} , nemandibulárna osteonekróza ^{a,f}
Poruchy obličiek a močových ciest	Proteinúria ^{b,d}					
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zlyhanie ovárií ^{b,c,d}	Bolesť v panvovej oblasti				

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáma frekvencia
Vrodené, familiárne a genetické poruchy						Abnormality plodu ^{a,b}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, únava, pyrexia, bolesť, zápal slizníc	Letargia				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zníženie telesnej hmotnosti					

Ak sa udalosti zaznamenali v klinických skúšaníach vo všetkých frekvenciách a 3.-5. stupni nežiaducich reakcií, uvádza sa najvyššia pozorovaná frekvencia výskytu u pacientov. Údaje nie sú upravené vzhľadom na rôznu dĺžku trvania liečby.

^a Ďalšie informácie si pozrite v tabuľke 3 „Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh“.

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

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

^d Ďalšie informácie si prečítajte nižšie v časti „Opis vybraných závažných nežiaducich reakcií“.

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

^f Pozorované len u pediatrickej populácie

Tabuľka 2. Závažné nežiaduce reakcie podľa frekvencie výskytu

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáma frekvencia
Infekcie a nákazy		Sepsa, celulitída, absces ^{a,b} , infekcia, infekcia močových ciest				Nekrotizujúca fasciitída ^c
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia, leukopénia, neutropénia ^a , trombocytopenia	Anémia, lymfopénia				
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť, Reakcie na infúziu ^{a,b,c}		Anafylaktický šok		
Poruchy metabolizmu a výživy		Dehydratácia, hyponatriémia				
Poruchy nervového systému	Periférna senzoričná neuropatia ^a	Cerebrovaskulárna príhoda, synkopa, somnolencia, bolesť hlavy				Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm ^{a,b,c} , hypertenzná encefalopatia ^c
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Kongestívne zlyhanie srdca ^{a,b} , supraventrikulárna tachykardia				
Poruchy ciev	Hypertenzia ^{a,b}	Arteriálny tromboembolizmus ^{a,b} , krvácanie ^{a,b} , tromboembolizmus (venózny) ^{a,b} , hlboká žilová trombóza				Renálna trombotická mikroangiopatia ^{b,c} , aneurizmy a disekcia artérií
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Pľúcne krvácanie/hemoptýza ^{a,b} , pľúcna embólia, epistaxa, dyspnoe, hypoxia				Pľúcna hypertenzia ^c , perforácia nosového septa ^c
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha	Intestinálna perforácia, ileus, intestinálna obštrukcia, rekto-vaginálne fistuly ^{c,d} , porucha gastrointestinálneho traktu, stomatitída, proktalgia				Gastrointestinálna perforácia ^{a,b} , gastrointestinálny vred ^c , krvácanie z konečníka
Poruchy pečene a žlčových ciest						Perforácia žlčníka ^{b,c}
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Komplikácie pri hojení rán ^{a,b} , syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie				
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Fistula ^{a,b} , myalgia, artralgia, svalová slabosť, bolesť chrbta				Osteonekróza čeľuste ^{b,c}
Poruchy obličiek a močových ciest		Proteinúria ^{a,b}				
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Bolesť v panvovej oblasti				Zlyhanie ovárií ^{a,b}
Vrodené, familiárne a genetické poruchy						Abnormality plodu ^{a,c}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, únava	Bolesť, letargia, zápal slizníc				

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

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré vyhodnotil držiteľ rozhodnutia o registrácii ako klinicky významné alebo závažné. Tieto klinicky významné nežiaduce reakcie boli hlásené v klinických skúšaniach, ale reakcie 3.-5. stupňa nespĺňajú hranicu rozdielu aspoň 2 % v porovnaní s kontrolnou skupinou. Do tabuľky 2 sú zahrnuté klinicky významné nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali len v období po uvedení lieku na trh, a preto frekvencia ani stupeň NCI-CT CAE nie sú známe. Tieto klinicky významné nežiaduce reakcie sú preto uvedené v tabuľke 2 v stĺpci označenom „Neznáma frekvencia“.

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

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

^c Ďalšie informácie si prečítajte v tabuľke 3 „Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh“.

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

Opis vybraných závažných nežiaducich reakcií

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

Liečba bevacizumabom bola spojená so závažnými prípadmi gastrointestinálnej perforácie.

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

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

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

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

GI-vaginálne fistuly v štúdiu GOG-0240

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

Iné ako GI fistuly (pozri časť 4.4)

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

Z klinického skúšania s pacientkami s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice (GOG- 0240) hlásilo 1,8 % pacientok liečených bevacizumabom a 1,4 % pacientok z kontrolnej skupiny iné ako gastrointestinálno-vaginálne, vezikálne fistuly alebo fistuly na ženskom pohlavnom ústrojenstve.

Menej časté ($\geq 0,1$ % až < 1 %) hlásenia fistúl, ktoré postihujú iné oblasti tela než gastrointestinálny trakt (napr. bronchopleurálne a biliárne fistuly) sa pozorovali v rôznych indikáciách. Fistuly boli hlásené aj zo skúseností po uvedení lieku na trh.

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

Hojenie rán (pozri časť 4.4)

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

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

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

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

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

Hypertenzia (pozri časť 4.4)

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

V štúdií JO25567 boli všetky stupne hypertenzie pozorované u 77,3 % pacientov, ktorí dostávali bevacizumab v kombinácii s erlotinibom ako prvolíniovu liečbu neskvamózneho NSCLC s aktívujúcimi mutáciami EGFR, v porovnaní so 14,3 % pacientov, ktorí sa liečili samotným erlotinibom. Hypertenzia 3. stupňa sa vyskytla u 60 % pacientov liečených bevacizumabom v kombinácii s erlotinibom v porovnaní s 11,7 % pacientov liečených samotným erlotinibom. Udalosti hypertenzie 4. a 5. stupňa sa nezaznamenali.

Hypertenzia bola zvyčajne dostatočne zvládnutá perorálnymi antihypertenzívami, ako sú inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, diuretiká a blokátory kalciových kanálov. Hypertenzia v zriedkavých prípadoch viedla k ukončeniu liečby bevacizumabom alebo k hospitalizácii.

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

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

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

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

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

Počas klinických skúšaní bolo hlásených 8 prípadov PRES. Dva z ôsmich prípadov nemali rádiologické potvrdenie pomocou MRI.

Proteinúria (pozri časť 4.4)

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

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

Krvácanie (pozri časť 4.4)

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

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

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

Krvácanie spojené s nádorovým ochorením (pozri časť 4.4)

Rozsiahle alebo masívne pľúcne krvácanie/hemoptýza sa pozorovalo predovšetkým v skúšaníach s pacientmi s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC). Možné rizikové faktory zahŕňajú

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

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

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

Krvácanie spojené s nádorovým ochorením sa vyskytlo aj v zriedkavých prípadoch u iných typov a miest nádorov vrátane prípadov krvácania do centrálneho nervového systému (CNS) u pacientov s metastázami v CNS (pozri časť 4.4).

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

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

Menej často sa vyskytlo menšie mukokutánne krvácanie na iných miestach, ako je krvácanie z ďasien alebo vaginálne krvácanie.

Tromboembolizmus (pozri časť 4.4)

Arteriálny tromboembolizmus

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

V klinických skúšaní bol celkový výskyt tromboembolických reakcií v rozsahu do 3,8 % v skupinách s obsahom bevacizumabu v porovnaní s 2,1 % v kontrolných skupinách s chemoterapiou. Fatálny koniec bol hlásený u 0,8 % pacientov, ktorí dostávali bevacizumab v porovnaní s 0,5 % u pacientov, ktorí dostávali samotnú chemoterapiu. Cerebrovaskulárne príhody (vrátane prechodných ischemických atakov) boli hlásené až u 2,7 % pacientov liečených bevacizumabom v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s až 0,5 % pacientov liečených samotnou chemoterapiou. Infarkt

myokardu bol hlásený až u 1,4 % pacientov liečených bevacizumabom v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s až 0,7 % pacientov liečených samotnou chemoterapiou.

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

Venózne tromboembolizmus

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

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

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

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

Pacienti, u ktorých došlo k venóznej tromboembolickej reakcii, môžu mať vyššie riziko jej opakovaného výskytu, ak dostávajú bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou oproti samotnej chemoterapii.

Kongestívne zlyhávanie srdca (CHF)

V klinických skúšaníach s bevacizumabom sa kongestívne zlyhávanie srdca (congestive heart failure CHF) pozorovalo pri všetkých doposiaľ skúmaných indikáciách týkajúcich sa karcinómov, ale vyskytovalo sa predovšetkým u pacientok s metastatickým karcinómom prsníka. V štyroch skúšaníach III. fázy (AVF2119g, E2100, BO17708 a AVF3694g) u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka CHF 3. stupňa (NCI-CTCAE v.3) alebo vyššieho sa CHF hlásilo až u 3,5 % pacientov liečených bevacizumabom v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s kontrolnými skupinami, kde bol výskyt do 0,9 %. U pacientov v štúdií AVF3694g, ktorí dostávali antracyklíny súběžne s bevacizumabom, bola incidencia CHF 3. stupňa alebo vyššieho pre príslušnú skupinu s bevacizumabom a pre kontrolnú skupinu podobná incidencii v iných štúdiách s metastatickým karcinómom prsníka: 2,9 % v skupine antracyklín + bevacizumab a 0 % v skupine antracyklín + placebo. Okrem toho v štúdií AVF3694g bola incidencia CHF akéhokoľvek stupňa podobná medzi skupinami antracyklín + bevacizumab (6,2 %) a antracyklín + placebo (6,0 %).

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

Pacienti s už existujúcou CHF II-IV podľa NYHA (New York Heart Association) boli z väčšiny klinických skúšaní s bevacizumabom vylúčení. Preto nie sú k dispozícii žiadne informácie o riziku CHF v tejto populácii.

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

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

Reakcie z precitlivosti (vrátane anafylaktického šoku)/reakcie na infúziu (pozri časť 4.4 a nižšie uvedené skúsenosti po uvedení lieku na trh)

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

Infekcie

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

Ovariálne zlyhanie/fertilita (pozri časti 4.4 a 4.6)

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

Laboratórne odchýlky

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

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

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

Ďalšie špeciálne populácie

Starší pacienti

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

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

Pediatrická populácia

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

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

V štúdií BO20924, kde bol bevacizumab podávaný súbežne so štandardnou liečbou v liečbe metastatického rhabdomyosarkómu a sarkómu mäkkého tkaniva iného ako rhabdomyosarkóm, bol bezpečnostný profil u detí liečených bevacizumabom porovnateľný s profilom dospelých liečených bevacizumabom.

Alymsys nie je schválený na použitie u pacientov mladších než 18 rokov. V hláseniach v publikovanej literatúre boli u pacientov mladších než 18 rokov liečených bevacizumabom hlásené prípady osteonekrózy v inej lokalizácii než mandibulárnej.

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh

Trieda orgánového systému (SOC, System organ class)	Reakcie (frekvencia*)
Infekcie a nákazy	Nekrotizujúca fasciitída, zvyčajne sekundárna pri komplikáciách hojenia rán, pri gastrointestinálnej perforácii alebo pri vytvorení fistuly (zriedkavo) (pozri tiež časť 4.4)
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti a reakcie na infúziu (časté); súbežne s ďalšími možnými prejavmi: dyspnoe/ťažkosti s dýchaním, návaly horúčavy/sčervenenie/vyrážka, hypotenzia alebo hypertenzia, znížené nasýtenie krvi kyslíkom, bolesť na hrudi, stuhnutosť a nauzea/vracanie (pozri tiež vyššie časť 4.4 <i>Reakcie z precitlivenosti/reakcie na infúziu</i>) Anafylaktický šok (zriedkavé) (pozri tiež časť 4.4)
Poruchy nervového systému	Hypertenzná encefalopatia (veľmi zriedkavé) (pozri tiež časť 4.4 a <i>Hypertenzia</i> v časti 4.8) Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES) (zriedkavé) (pozri tiež časť 4.4)
Poruchy ciev	Renálna trombotická mikroangiopatia, ktorá sa môže klinicky prejavovať ako proteinúria (nie je známa) po súbežnom použití sunitinibu alebo bez neho. Ďalšie informácie o proteinúrii, pozri časť 4.4 a <i>Proteinúria</i> časť 4.8
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Perforácia nosového septa (nie je známa) Pľúcna hypertenzia (nie je známa) Dysfónia (časté)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Gastrointestinálny vred (nie je známa)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Perforácia žlčníka (nie je známa)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Prípady osteonekrózy čeľuste (ONJ) boli hlásené u pacientov liečených bevacizumabom, z ktorých väčšina sa vyskytla u pacientov, ktorí mali zistené rizikové faktory vzniku ONJ, najmä u pacientov, ktorí boli liečení intravenóznymi bisfosfonátmi a/alebo mali zubné ochorenie v anamnéze, ktoré vyžaduje invazívny stomatologický zákrok (pozri tiež časť 4.4) Prípady osteonekrózy v inej lokalizácii než mandibulárnej boli pozorované v pediatrickej populácii liečenej bevacizumabom (pozri časť 4.8. <i>Pediatrická populácia</i>).
Vrodené, familiárne a genetické poruchy	Prípady abnormalít plodu u žien liečených samotným bevacizumabom alebo v kombinácii so známymi embryotoxickými chemoterapeutikami (pozri časť 4.6.)

* Ak je uvedené, frekvencia pochádza z údajov z klinického skúšania.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká a imunomodulátory, cytostatiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátka-liečivo, ATC kód: L01FG01

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

- AVF2107g: Týždenný rozvrh irinotekánu/bolus 5-fluóruracil/kyselina folinová (IFL) počas celkovo 4 týždňov každého 6-týždňového cyklu (Saltzov režim).
- AVF0780g: V kombinácii s bolusom 5-fluóruracil/kyselina folinová (5-FU/FA) počas celkovo 6 týždňov každého 8-týždňového cyklu (Roswell-Parkov režim).
- AVF2192g: V kombinácii s bolusom 5-FU/FA počas celkovo 6 týždňov každého 8-týždňového cyklu (Roswell-Parkov režim) u pacientov, ktorí neboli optimálnymi kandidátmi na liečbu prvej línie irinotekánom.

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

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

(FOLFOX-4).

- E3200: Bevacizumab v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej raz za 2 týždne v kombinácii s leukovorínom a bolusom 5-fluóruracilu a následnou infúziou 5-fluóruracilu a intravenóznou oxaliplatinou (FOLFOX-4) u pacientov neliečených bevacizumabom.
- ML18147: Bevacizumab v dávke 5,0 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej raz za 2 týždne alebo bevacizumab v dávke 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej raz za 3 týždne v kombinácii s fluórpyrimidínom/irinotekánom alebo s fluórpyrimidínom/oxaliplatinou u pacientov s progresiou ochorenia po liečbe bevacizumabom v prvej línii. Použitie chemoterapie obsahujúcej irinotekán alebo oxaliplatinu bolo zmenené v závislosti od použitia oxaliplatinu alebo irinotekánu v prvej línii liečby.

AVF2107g

Išlo o randomizovanú, dvojito zaslepenú, aktívne kontrolovanú klinickú štúdiu fázy III, v ktorej sa hodnotil bevacizumab v kombinácii s IFL ako liečba prvej línii metastatického karcinómu hrubého čreva alebo konečníka. Osemstottrinásť pacientov bolo randomizovaných do skupiny, v ktorej sa podával IFL + placebo (skupina 1), alebo do skupiny, v ktorej sa podával IFL + bevacizumab (5 mg/kg, každé 2 týždne, skupina 2). Tretia skupina so 110 pacientmi dostávala bolus 5-FU/FA + bevacizumab (skupina 3). Výber pacientov bol v skupine 3 ukončený, pretože ako bolo vopred špecifikované, bezpečnosť bevacizumabu s režimom IFL už bola stanovená a posúdená ako prijateľná. Liečby pokračovali až do progresie ochorenia. Celkový priemerný vek bol 59,4 rokov; celkový výkonnostný stav pacienta hodnotený podľa škály ECOG bol u 56,6 % pacientov 0, u 43 % pacientov hodnota 1 a u 0,4 % pacientov hodnota 2. 15,5 % dostalo predtým rádioterapiu a 28,4 % chemoterapiu.

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

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

Tabuľka 4. Výsledky účinnosti skúšania AVF2107g

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

^a 5 mg/kg, každé 2 týždne.

^b Vzhľadom na kontrolnú skupinu.

U 110 pacientov randomizovaných do 3. skupiny (5-FU/FA + bevacizumab) skôr, ako bola táto skupina zrušená, bol medián celkového prežívania 18,3 mesiacov a medián prežívania bez progresie ochorenia bol 8,8 mesiacov.

AVF2192g

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

AVF0780g

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

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

Tabuľka 5. Výsledky účinnosti skúšaní AVF0780g a AVF2192g

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

^a 5 mg/kg, každé 2 týždne.

^b 10 mg/kg každé 2 týždne.

^c Vzhľadom na kontrolnú skupinu.

NR (not reached) = nedosiahnuté.

NO16966

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

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

Tabuľka 6. Liečebné režimy v skúšaní NO16966 (mCRC)

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

Primárnym parametrom účinnosti štúdie bolo trvanie prežívania bez progresie ochorenia. V tomto skúšaní boli dva primárne ciele: preukázať, že liečba s XELOX nie je menej účinná ako liečba s FOLFOX-4 a preukázať, že liečba bevacizumabom v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou FOLFOX-4 alebo XELOX je účinnejšia ako samotná chemoterapia. Oba primárne ciele boli splnené:

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

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

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

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

Analýza celkového prežívania v čase uzávierky klinických údajov k 31. januáru 2007.

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

^a Vzhľadom na kontrolnú skupinu.

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

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

ECOG E3200

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

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

Tabuľka 8. Výsledky účinnosti zo skúšania E3200

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

^a 10 mg/kg raz za 2 týždne.

^b Vzhľadom na kontrolnú skupinu.

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

ML18147

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

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

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

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

	ML18147	
	chemoterapia obsahujúca fluórpyrimidín/irinotekán alebo fluórpyrimidín/oxaliplatinu	chemoterapia obsahujúca fluórpyrimidín/irinotekán alebo fluórpyrimidín/oxaliplatinu + bevacizumab ^a
Počet pacientov	410	409
Celkové prežívanie		
Medián času (mesiace)	9,8	11,2
Miera rizika (95 % interval spoľahlivosti)	0,81 (0,69, 0,94) (p-hodnota = 0,0062)	
Prežívanie bez progresie		
Medián času (mesiace)	4,1	5,7
Miera rizika (95 % interval spoľahlivosti)	0,68 (0,59, 0,78) (p-hodnota < 0,0001)	
Miera objektívnej odpovede		
Pacienti zahrnutí do analýzy	406	404
Miera	3,9 %	5,4 %
	(p-hodnota < 0,3113)	

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

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

V štúdií E3200 sa podávala dávka bevacizumabu ekvivalentná týždennej dávke 5 mg/kg u pacientov, ktorí nedostávali predtým bevacizumab, zatiaľ čo v štúdií ML 18147 sa podávala dávka ekvivalentná týždennej dávke 2,5 mg/kg bevacizumabu u pacientov, ktorí boli preliečení bevacizumabom. Porovnanie údajov o účinnosti a bezpečnosti z týchto skúšaní je limitované rozdielmi v oboch štúdiách, hlavne v populáciách pacientov, predchádzajúcom podávaní u bevacizumabu a režimoch chemoterapie. Dávka ekvivalentná týždennej dávke bevacizumabu 5 mg/kg aj 2,5 mg/kg preukázala štatisticky významný prínos na OS (HR 0,751 v štúdií E3200, HR 0,81 v štúdií ML18147) a PFS (HR 0,518 v štúdií E3200; HR 0,68 v štúdií ML18147). Z hľadiska bezpečnosti bol vyšší celkový výskyt nežiaducich účinkov 3.-5. stupňa v štúdií E3200 v porovnaní so štúdiou ML18147.

Metastatický karcinóm prsníka (mBC)

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

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

- Štúdia E2100 (paklitaxel)
 - Predĺženie mediánu PFS o 5,6 mesiaca, HR 0,421 (p < 0,0001, 95 % IS 0,343; 0,516)
- Štúdia AVF3694 g (kapecitabín)
 - Predĺženie mediánu PFS o 2,9 mesiaca, HR 0,69 (p = 0,0002, 95 % IS 0,56; 0,84).

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

ECOG E2100

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

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

Tabuľka 10. Výsledky účinnosti zo skúšania E2100

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

* Primárna analýza

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

Klinický prínos bevacizumabu meraný pomocou PFS sa pozoroval vo všetkých skúšaných vopred špecifikovaných podskupinách (zahŕňajúcich interval bez prejavov ochorenia, počet metastatických ložísk, predošlú adjuvantnú chemoterapiu a stav estrogénových receptorov (ER)).

AVF3694g

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

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

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

Štatistické analýzy boli vyhodnotené nezávisle 1) u pacientok, ktoré dostávali kapecitabín v kombinácii s bevacizumabom alebo placebom; 2) u pacientok, ktoré dostávali chemoterapiu na báze taxánov alebo antracyklínov, ktorí dostávali kapecitabín v kombinácii s bevacizumabom alebo placebom. Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bolo PFS hodnotené skúšajúcim lekárom. Zároveň, primárny koncový ukazovateľ bol hodnotený nezávislou revíznou komisiou (IRC, independent review committee).

Výsledky štúdie AVF3694g z analýz stanovených záverečným protokolom z hľadiska času prežívania bez progresie ochorenia a miery odpovede pre skupiny kapecitabínu s placebom alebo bevacizumabom sú uvedené v tabuľke 11. Uvádzajú sa aj výsledky prieskumnej analýzy celkového prežitia, ktoré zahŕňajú ďalších 7 mesiacov sledovania (približne 46 % pacientov zomrelo). Percento pacientov, ktorí dostávali bevacizumab v otvorenej fáze, bolo 62,1 % v skupine kapecitabín + placebo a 49,9 % v skupine kapecitabín + bevacizumab.

Tabuľka 11. Výsledky účinnosti v štúdií AVF3694g: kapecitabín ^a a bevacizumab/placebo (kap + bevacizumab/PI)

Prežívanie bez progresie ^b				
	Hodnotenie skúšajúcim		Posúdenie IRC	
	Kap + PI (n = 206)	Kap + bevacizumab (n = 409)	Kap + PI (n = 206)	Kap + bevacizumab (n = 409)
Medián PFS (mesiace)	5,7	8,6	6,2	9,8
Miera rizika oproti skupine s placebom (95 % IS)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-hodnota	0,0002		0,0011	
Miera odpovede (u pacientov s merateľným ochorením) ^b				
	Kap + PI (n = 161)		Kap + bevacizumab (n = 325)	
% pacientov s objektívnou odpoveďou	23,6		35,4	
p-hodnota	0,0097			
Celkové prežívanie ^b				
HR (95 % IS)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-hodnota (exploračná)	0,33			

^a 1 000 g/m² perorálne dvakrát denne počas 14 dní podávané každé 3 týždne

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

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

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

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

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

E4599

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

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

bevacizumabom v monoterapii každé 3 týždne až do progresie ochorenia. 878 pacientov bolo randomizovaných v dvoch skupinách.

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

Primárny koncový ukazovateľ bola dĺžka prežívania. Výsledky sú uvedené v tabuľke 12.

Tabuľka 12. Výsledky účinnosti zo skúšania E4599

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

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

BO17704

Skúšanie BO17704 bolo randomizované, dvojito zaslepé skúšanie s bevacizumabom III. fázy, kde sa bevacizumab pridával k cisplatine a gemcitabínu versus placebo, cisplatina a gemcitabín u pacientov s lokálne pokročilým (štádium IIIB s metastázami v supraklavikulárnych lymfatických uzlinách alebo s malígnym pleurálnym alebo perikardiálnym výpotkom), metastatickým alebo recidivujúcim neskvamóznym NSCLC, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia, sekundárnym cieľovým ukazovateľom v skúšaní bola dĺžka celkového prežívania.

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

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13. Výsledky účinnosti v skúšaní BO17704

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

^a pacienti s merateľným ochorením na začiatku štúdie

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

Liečba prvej línie neskvamózneho NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR v kombinácii s erlotinibom JO25567

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

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (PFS), ktoré sa hodnotilo nezávislým posúdením. Medzi sekundárne koncové ukazovatele boli zahrnuté celkové prežívanie, miera odpovede, miera kontroly ochorenia, trvanie odpovede a bezpečnosť.

Hodnotenie stavu mutácie EGFR bolo stanovené u každého pacienta pred jeho skríningovým vyšetrením, 154 pacientov bolo randomizovaných do skupín, ktoré dostávali buď erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg perorálne denne + bevacizumab 15 mg/kg intravenózne každé 3 týždne) alebo erlotinib v monoterapii (150 mg perorálne denne) až do progresie ochorenia (PD) alebo neakceptovateľnej toxicity. V prípade, že neprišlo k progresii ochorenia, prerušenie podávania jednej zložky študovanej liečby v skupine s erlotinibom + bevacizumabom nevedlo k prerušeniu podávania ďalšej zložky študovanej liečby, ako bolo uvedené v protokole štúdie.

Výsledky účinnosti v štúdiu sú uvedené v tabuľke 14.

Tabuľka 14. Výsledky účinnosti v štúdiu JO25567

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

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

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

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

IS = interval spoľahlivosti; HR = Miera rizika z nestratifikovanej Coxovej regresnej analýzy; NR = nedosiahnuté

Pokročilý a/alebo metastatický karcinóm z obličkových buniek (mRCC, metastatic renal cell cancer)

Bevacizumab v kombinácii s interferénom alfa-2a v prvej línii liečby pokročilého a/alebo metastatického karcinómu z obličkových buniek (BO17705)

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

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

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 15.

Tabuľka 15. Výsledky účinnosti v skúšaní BO17705

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

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

^b bevacizumab 10 mg/kg raz za 2 týždne

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

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

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

AVF2938

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

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

Epiteliálny karcinóm vaječníkov, karcinóm Fallopiovej trubice a primárny peritoneálny karcinóm

Prvá línia liečby karcinómu vaječníkov

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

GOG-0218

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

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

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

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

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

výrazným reziduálnym ochorením, 40 % v štádiu III so suboptimálne zmenšeným nádorom a 26 % pacientov bolo v štádiu IV.

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

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

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

Výsledky tejto klinickej štúdie sú zhrnuté v tabuľke 16.

Tabuľka 16. Výsledky účinnosti z klinickej štúdie GOG-0218

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

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

² Vzhľadom na kontrolnú skupinu; stratifikovaná miera rizika.

³ Jednostranná log-rank p-hodnota.

⁴ Pod podmienkou hranice p-hodnoty 0,0116.

⁵ Pacienti s merateľným ochorením na začiatku štúdie.

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

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

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

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

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

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

Randomizovaní pacienti s optimálne zmenšeným ochorením v štádiu III ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Medián PFS (mesiace)	12,4	14,3	17,5
Miera rizika (95 % IS) ⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Randomizovaní pacienti so suboptimálne zmenšeným ochorením v štádiu III ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Medián PFS (mesiace)	10,1	10,9	13,9
Miera rizika (95 % IS) ⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Randomizovaní pacienti v štádiu IV			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Medián PFS (mesiace)	9,5	10,4	12,8
Miera rizika (95 % IS) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

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

² S výrazným reziduálnym ochorením.

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

⁴ Vzhľadom na kontrolnú skupinu.

BO17707 (ICON7)

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

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

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

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

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

Väčšina pacientov zaradených do štúdie boli belosi (96 %); medián veku bol 57 rokov v oboch liečených skupinách, 25 % pacientov v každej liečenej skupine bolo vo veku 65 rokov alebo vyššom a približne 50 % pacientov malo ECOG PS 1; 7 % pacientov v každej liečenej skupine malo ECOG PS2. Väčšina pacientov mala EOC (87,7 %), nasledovali PPC (6,9 %) a FTC (3,7 %) alebo zmes troch pôvodov (1,7 %). Väčšina pacientov mala FIGO štádium III (obidve skupiny 68 %), po ktorom nasledovalo FIGO štádium IV (13 % a 14 %), FIGO štádium II (10 % a 11 %) a FIGO štádium I (9 % a 7 %). Väčšina pacientov v každej liečenej skupine (74 % a 71 %) mala na začiatku klinického skúšania slabo diferencované (3. stupeň) (NCI-CTCAE v.3) primárne nádory. Incidencia každého histologického podtypu EOC bola podobná medzi liečenými skupinami; 69 % pacientov v každej liečenej skupine malo serózný adenokarcinóm histologického typu.

Primárny koncový ukazovateľ bol PFS hodnotený skúšajúcim pomocou RECIST.

Klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ, ktorým bolo zlepšenie PFS. V porovnaní s pacientmi liečenými samotnou chemoterapiou (karboplatina a paklitaxel) ako liečbou prvej línie sa u pacientov, ktorí dostávali bevacizumab v dávke 7,5 mg/kg každé 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou a s následným pokračovaním v podávaní bevacizumabu až do 18 cyklov zaznamenalo štatisticky významné predĺženie PFS.

Výsledky tejto štúdie sú zhrnuté v tabuľke 18.

Tabuľka 18. Výsledky účinnosti zo štúdie BO17707 (ICON7)

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

¹ U pacientov s ochorením merateľným na začiatku štúdie.

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

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

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

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

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

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

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

² S výrazným reziduálnym ochorením alebo bez neho.

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

⁴ Vzhľadom na kontrolnú skupinu.

Recidivujúci karcinóm vaječníkov

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

- AVF4095g hodnotilo účinnosť a bezpečnosť bevacizumabu v kombinácii s karboplatinou a gemcitabínom a následne samostatne podávaného bevacizumabu u pacientov s recidivujúcim epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom citlivým na platínu.
- GOG-0213 hodnotilo účinnosť a bezpečnosť bevacizumabu v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom a následne samostatne podávaného bevacizumabu u pacientov s recidivujúcim epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom citlivým na platínu.
- MO22224 hodnotilo účinnosť a bezpečnosť bevacizumabu v kombinácii s paklitaxelom, topotekanom alebo pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom u pacientov s recidivujúcim epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom rezistentným na platínu.

AVF4095g

Bezpečnosť a účinnosť bevacizumabu v liečbe pacientov s recidivujúcim epiteliálnym karcinómom vaječníkov, karcinómom Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom citlivým na platínu, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu na recidivujúce ochorenie alebo predchádzajúcu liečbu bevacizumabom, sa skúmali v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní fázy III (AVF4095g). Klinická štúdia porovnávala účinnosť pridania bevacizumabu

k chemoterapii obsahujúcej karboplatinu a gemcitabín a pokračovania v monoterapii bevacizumabom až do progresie so samotnou karboplatinou a gemcitabínom.

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

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

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

Primárny koncový ukazovateľ bolo prežívanie bez progresie vychádzajúce z hodnotenia skúšajúcim pomocou modifikácie RECIST 1.0. Ďalšie koncové ukazovatele zahŕňali objektívnu odpoveď, trvanie odpovede, celkové prežívanie a bezpečnosť. Uskutočnilo sa aj nezávislé hodnotenie primárneho koncového ukazovateľa.

Výsledky tejto klinickej štúdie sú zhrnuté v tabuľke 20.

Tabuľka 20. Výsledky účinnosti z klinickej štúdie AVF4095

Prežívanie bez progresie				
	Hodnotenie skúšajúcim		Posúdenie IRC	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
<i>Necenzurované pre NPT</i>				
Medián PFS (mesiace)	8,4	12,4	8,6	12,3
Miera rizika (95 % IS)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Cenzurované pre NPT</i>				
Medián PFS (mesiace)	8,4	12,4	8,6	12,3
Miera rizika (95 % IS)	0,484 [0,388; 0,605]*		0,451 [0,351; 0,580]	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Miera objektívnej odpovede				
	Hodnotenie skúšajúcim		Posúdenie IRC	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
% pacientov s objektívnou odpoveďou	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Celkové prežívanie				
	Placebo+ C/G (n = 242)		Bevacizumab + C/G (n = 242)	

Medián OS (mesiace)	32,9	33,6
Miera rizika (95 % IS)	0,952 [0,771; 1,176]	
p-hodnota	0,6479	

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

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

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

GOG-0213

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

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

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

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

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

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

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

¹ Finálna analýza

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

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

^b stratifikovaný podľa dĺžky bez liečby pred zaradením do tejto štúdie podľa registračného formulára a stavu sekundárneho chirurgického zmenšenia nádoru Áno/Nie.

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

MO22224

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

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

Skupina CT (samotná chemoterapia):

- Paklitaxel 80 mg/m² ako 1 hodinová intravenózna infúzia v 1., 8., 15. a 22. deň každé 4 týždne.
- Topotekán 4 mg/m² ako 30 minútová intravenózna infúzia v 1., 8. a 15. deň každé 4 týždne. Alternatívne sa mohla podať dávka 1,25 mg/m² počas 30 minút intravenózne v 1.-5. deň každé 3 týždne.
- PLD 40 mg/m² vo forme intravenózne infúzie s rýchlosťou 1 mg/min iba na 1. deň každé 4 týždne. Po 1. cykle sa liečivo mohlo podávať ako 1-hodinová infúzia.

Skupina s CT + BV (chemoterapia plus bevacizumab):

- Zvolená chemoterapia bola kombinovaná s bevacizumabom v dávke 10 mg/kg intravenózne raz za 2 týždne (alebo s bevacizumabom v dávke 15 mg/kg raz za 3 týždne, ak sa použil v kombinácii s topotekánom v dávke 1,25 mg/m² v 1.-5. deň každé 3 týždne).

Pacienti vhodní na zaradenie do štúdie mali epiteliálny karcinóm vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárny peritoneálny karcinóm, ktorý progredoval v priebehu < 6 mesiacov od predchádzajúcej liečby platinou pozostávajúcej z minimálne 4 cyklov liečby s platinou. Pacienti mali mať očakávané prežitie \geq 12 týždňov a pred zaradením do štúdie nesmeli mať rádioterapiu panvy alebo brucha. Väčšina pacientov mala štádium ochorenia FIGO IIIC alebo IV. Väčšina pacientov v oboch skupinách mala výkonnostný stav (performance status-ECOG PS) 0 (CT: 56,4 % oproti CT + BV: 61,2 %). Percento pacientov s ECOG PS 1 alebo \geq 2 bolo 38,7 % a 5,0% v skupine CT, a 29,8 % a 9,0% v skupine CT + BV. Informácie o rase sú k dispozícii u 29,3 % pacientov a takmer všetci sú belosi. Medián veku pacientov bol 61,0 (rozsah 25-84) rokov. Celkovo 16 (4,4 %) pacientov bolo vo veku > 75 rokov. Pomer prerušenia liečby vzhľadom na nežiaduce udalosti bol 8,8 % v skupine CT a 43,6 % v skupine CT + BV (väčšina nežiaducich udalostí bola 2. alebo 3. stupňa) a medián času do ukončenia liečby bol 5,2 mesiaca v skupine CT + BV v porovnaní s 2,4 mesiaca v skupine CT. Pomer prerušenia liečby pacientov vo veku > 65 rokov vzhľadom na nežiaduce udalosti bol 8,8 % v skupine CT a 50 % v skupine CT + BV. Miera rizika prežívania bez progresie bola 0,47 (95 % IS: 0,35; 0,62) v skupine pacientov < 65 rokov a 0,45 (95 % IS: 0,31; 0,67) v skupine pacientov vo veku \geq 65 rokov.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia a sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali mieru objektívnych odpovedí na liečbu a celkové prežívanie. Výsledky sú uvedené v tabuľke 23.

Tabuľka 23. Výsledky účinnosti zo štúdie MO22224

Primárny koncový ukazovateľ		
Prežívanie bez progresie ochorenia*		
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
Medián času (mesiace)	3,4	6,7
Miera rizika (95 % IS)	0,379 [0,296; 0,485]	
p-hodnota	< 0,0001	
Sekundárne koncové ukazovatele		
Počet objektívnych odpovedí na liečbu**		
	CT (n = 144)	CT + BV (n = 142)
% pacientov s objektívnou odpoveďou na liečbu	18 (12,5 %)	40 (28,2 %)
p-hodnota	0,0007	
Celkové prežívanie (záverečná analýza)***		
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
Medián OS (mesiace)	13,3	16,6
Miera rizika (95 % IS)	0,870 [0,678; 1,116]	
p-hodnota	0,2711	

Všetky analýzy uvedené v tejto tabuľke sú stratifikované analýzy.

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

** Randomizovaní pacienti s merateľným ochorením na začiatku štúdie.

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

Klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ, ktorým bolo zlepšenie PFS. V porovnaní s pacientmi s recidivujúcim ochorením rezistentným na platinu, ktorí boli liečení samotnou chemoterapiou (paklitaxel, topotekán alebo PLD), sa u pacientov, ktorí boli liečení bevacizumabom v dávke 10 mg/kg raz za 2 týždne (alebo 15 mg/kg raz za 3 týždne, ak sa používal v kombinácii s topotekánom v dávke 1,25 mg/m² v 1. - 5. deň každé 3 týždne) v kombinácii s chemoterapiou a ktorí pokračovali v liečbe bevacizumabom až do progresie ochorenia alebo do prejavov neprijateľnej toxicity, dosiahlo

štatisticky významné zlepšenie PFS. Exploratívne analýzy prežívania bez progresie a OS analýzy v jednotlivých kohortách podľa chemoterapie (paklitaxel, topotekán alebo PLD) sú zhrnuté v tabuľke 24.

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

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

Karcinóm krčka maternice

GOG-0240

Účinnosť a bezpečnosť bevacizumabu v kombinácii s chemoterapiou (paklitaxel a cisplatina alebo paklitaxel a topotekán) v liečbe pacientov s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice sa hodnotili v randomizovanej, 4-skupinovej, otvorenej, multicentrickej štúdii fázy III GOG -0240.

Celkovo bolo randomizovaných do skupín 452 pacientov, kde dostávali:

- Paklitaxel v dávke 135 mg/m² intravenózne počas 24 hodín na 1. deň a cisplatinu v dávke 50 mg/m² intravenózne na 2. deň, každé 3 týždne; alebo
Paklitaxel v dávke 175 mg/m² intravenózne počas 3 hodín na 1. deň a cisplatinu v dávke 50 mg/m² intravenózne na 2. deň; alebo
Paklitaxel v dávke 175 mg/m² intravenózne počas 3 hodín na 1. deň a cisplatinu v dávke 50 mg/m² intravenózne na 1. deň
- Paklitaxel v dávke 135 mg/m² intravenózne počas 24 hodín na 1. deň a cisplatinu v dávke 50 mg/m² intravenózne na 2. deň plus bevacizumab v dávke 15 mg/kg intravenózne na 2. deň; alebo
Paklitaxel v dávke 175 mg/m² intravenózne počas 3 hodín na 1. deň a cisplatinu v dávke 50 mg/m² intravenózne na 2. deň plus bevacizumab v dávke 15 mg/kg intravenózne na 2. deň; alebo
Paklitaxel v dávke 175 mg/m² intravenózne počas 3 hodín na 1. deň a cisplatinu v dávke 50 mg/m² intravenózne na 1. deň plus bevacizumab v dávke 15 mg/kg intravenózne na 1. deň
- Paklitaxel v dávke 175 mg/m² intravenózne počas 3 hodín v 1. deň a topotekán v dávke 0,75 mg/m² intravenózne počas 30 minút na 1. – 3. deň
- Paklitaxel v dávke 175 mg/m² intravenózne počas 3 hodín na 1. deň a topotekán v dávke 0,75 mg/m² intravenózne počas 30 minút na 1. – 3. deň plus bevacizumab v dávke 15 mg/kg

intravenózne na 1. deň

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

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

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

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

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

	Chemoterapia (n = 225)	Chemoterapia + bevacizumab (n = 227)
Primárny koncový ukazovateľ		
Celkové prežívanie – primárna analýza⁶		
Medián času (mesiace) ¹	12,9	16,8
Miera rizika [95 % IS]	0,74 [0,58; 0,94] (p-hodnota ⁵ = 0,0132)	
Celkové prežívanie– následná analýza⁷		
Medián času (mesiace) ¹	13,3	16,8
Miera rizika [95 % IS]	0,76 [0,62, 0,94] (p-hodnota ^{5,8} = 0,0126)	
Sekundárne koncové ukazovatele		
Prežívanie bez progresie – primárna analýza⁶		
Medián PFS (mesiace) ¹	6,0	8,3
Miera rizika [95 % IS]	0,66 [0,54; 0,81] (p-hodnota ⁵ < 0,0001)	
Najlepšia celková odpoveď – primárna analýza⁶		
Respondenti (miera odpovede ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95 % IS pre mieru odpovede ³	[27,6 %; 40,4 %]	[38,8 %; 52,1 %]
Rozdiel v miere odpovedí	11,60 %	
95 % IS pre rozdiel v miere odpovedí ⁴	[2,4 %; 20,8 %]	
p-hodnota (Chi-kvadrát test)	0,0117	

¹ Kaplanove-Meierove odhady.

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

³ 95 % CI pre jednovzorkový binomický test pomocou použitia metódy Pearson-Clopper.

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

⁵ log-rank test (stratifikovaný).

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

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

⁸ zobrazené p-hodnoty majú výlučne opisný charakter.

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

Glióm vysokého stupňa malignity

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

- V štúdií s jednou skupinou (PBTC-022) bolo 18 detí s rekurentným alebo progresívnym nepontinným gliómom vysokého stupňa malignity (vrátane 8 s glioblastómom [WHO stupeň IV], 9 s anaplastickým astrocytómom [stupeň III] a 1 s anaplastickým oligodendrogliómom [stupeň III]) liečených bevacizumabom (10 mg/kg) dva týždne a potom bevacizumabom v kombinácii s CPT-11 (125-350 mg/m²) jedenkrát každé dva týždne až do progresie. Nezaznamenali sa žiadne objektívne (čiastočné alebo úplné) rádiologické odpovede (MacDonaldove kritériá). Toxicita a nežiaduce reakcie zahŕňali arteriálnu hypertenziu a únavu

rovnako ako ischémiu CNS s akútnym neurologickým deficitom.

- V skupine retrospektívnych jednorazových inštitúcií bolo postupne (2005 až 2008) 12 detí s relapsom alebo progresívnym gliómom vysokého stupňa malignity (3 s WHO stupňom IV, 9 so stupňom III) liečených bevacizumabom (10 mg/kg) a irinotekánom (125 mg/m²) každé 2 týždne. Nepozorovali sa žiadne úplné odpovede a 2 čiastočné odpovede (MacDonaldove kritériá).

V randomizovanej štúdií II. fázy (BO25041), do ktorej bolo zaradených celkovo 121 pacientov vo veku ≥ 3 roky do < 18 rokov s novodiagnostikovaným supratentoriálnym alebo infratentoriálnym cerebelárnym alebo pedunkulárnym gliómom vysokého stupňa malignity (HGG), liečených pooperačne rádioterapiou (RT) a adjuvantne temozolomidom (T) s bevacizumabom alebo bez neho, v dávke 10 mg/kg intravenózne každé dva týždne.

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

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

Sarkóm mäkkého tkaniva

V randomizovanej štúdií II. fázy (BO20924) bolo celkovo 154 pacientov, vo veku vyššom ako 6 mesiacov a menej ako 18 rokov s novodiagnostikovaným metastatickým rabdomyosarkómom a sarkómom mäkkého tkaniva okrem rabdomyosarkómu, liečených štandardnou liečbou (indukčná liečba IVADO/IVA s lokálnou liečbou alebo bez nej, s následnou udržiavacou liečbou vinorelbínom a cyklofosfamidom) a bevacizumabom alebo bez bevacizumabu (2,5 mg/kg/týždeň) s celkovým trvaním liečby približne 18 mesiacov. V čase finálnej primárnej analýzy nepreukázal primárny koncový ukazovateľ EFS, podľa nezávislého centrálného posúdenia, štatisticky významný rozdiel medzi dvomi skupinami liečby s HR (miera rizika) 0,93 (95 % IS: 0,61; 1,41; p-hodnota = 0,72). Podľa nezávislého centrálného posúdenia bol rozdiel v ORR 18 % (IS: 0,6 %; 35,3 %) medzi dvomi skupinami liečby v malom počte pacientov s hodnotiteľným tumorom na začiatku liečby, ktorí mali potvrdenú odpoveď na liečbu pred použitím akejkoľvek lokálnej liečby a to nasledovne: 27/75 pacientov (36,0 %; 95 % IS: 25,2 %, 47,9 %) v skupine s chemoterapiou a 34/63 pacientov (54,0 %; 95 % IS: 40,9 %; 66,6 %) v skupine s bevacizumabom a chemoterapiou. Sekundárny koncový ukazovateľ celkového prežívania nebol dosiahnutý. Finálne analýzy celkového prežívania (OS) u tejto populácie pacientov nepreukázali žiadny významný klinický prínos pridania bevacizumabu k chemoterapii.

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

Výskyt nežiaducich udalostí vrátane nežiaducich a závažných nežiaducich udalostí 3. stupňa, bol podobný v oboch skupinách liečby. V žiadnej skupine sa nevyskytla nežiaduca udalosť, ktorá by viedla k úmrtiu; všetkým úmrtiam bola pripísaná súvislosť s progresiou ochorenia. Pridanie bevacizumabu k viacerým typom štandardnej liečby sa javilo v tejto pediatrickej populácii ako dobre znášané.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické údaje pre bevacizumab sú dostupné z desiatich klinických skúšaní uskutočnených u pacientov so solídnymi nádormi. Vo všetkých klinických skúškach sa bevacizumab podával ako intravenózna infúzia. Rýchlosť infúzie bola založená na tolerovateľnosti s dĺžkou úvodnej infúzie 90 minút. Farmakokinetika bevacizumabu bola lineárna pri dávkach od 1 do 10 mg/kg.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Stanovenie metabolizmu bevacizumabu u králikov po jednej intravenózne dávke ^{125}I -bevacizumabu naznačuje, že jeho metabolický profil je podobný profilu, ktorý sa očakáva u IgG molekuly, ktorá sa neviaže s VEGF. Metabolizmus a eliminácia bevacizumabu sú podobné endogénemu IgG, to je hlavne prostredníctvom proteolytického katabolizmu v tele vrátane endoteliálnych buniek a nie je závislý primárne od eliminácie obličkami a pečeňou. Väzba IgG na FcRn receptor vedie k ochrane pred bunkovým metabolizmom a dlhým terminálnym polčasom.

Eliminácia

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

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

Farmakokinetika u zvláštnych skupín pacientov

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetika bevacizumabu bola hodnotená u 152 detí, dospievajúcich a mladých dospelých (vo veku 7 mesiacov až 21 rokov, s hmotnosťou 5,9 kg až 125 kg) v 4 klinických štúdiách s použitím populačného farmakokinetického modelu. Farmakokinetické výsledky preukazujú, že klírens a distribučný objem bevacizumabu, ak sa štandardizujú podľa telesnej hmotnosti, pri znižujúcej sa expozícii s poklesom telesnej hmotnosti, je porovnateľný medzi pediatrickými a mladými dospelými pacientmi. Vek nesúvisel s farmakokinetikou bevacizumabu, keď sa brala do úvahy telesná hmotnosť.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Štúdie na vyhodnotenie mutagénneho a karcinogénneho potenciálu bevacizumabu neboli uskutočnené.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát trehalózy
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
hydrogenfosforečnan sodný
polysorbát 20
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

36 mesiacov

Nariedený liek

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

4 ml roztoku v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (chlorobutylová guma) obsahuje 100 mg bevacizumabu.

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

Balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčnou liekovkou netraste.

Alymsys musí pripravovať zdravotnícky pracovník pomocou aseptickkej techniky, aby sa zabezpečila sterilita pripravovaného roztoku. Na prípravu Alymsysu sa má použiť sterilná ihla a injekčná striekačka.

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

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

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1509/001 – 100 mg/4 ml
EU/1/20/1509/002 – 400 mg/16 ml

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. marca 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Španielsko

mAbxience S.A.U.
Calle Jose Zabala 1040
Garin, B1619JNA
Buenos Aires, Argentína

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Španielsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Alymsys 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
bevacizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka koncentrátu obsahuje 100 mg bevacizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Dihydrát trehalózy, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný, polysorbát 20, voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka s objemom 4 ml
100 mg/4 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1509/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Alymsys 25 mg/ml sterilný koncentrát
bevacizumab
i.v. po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

100 mg/4 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Alymsys 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
bevacizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka koncentráту obsahuje 400 mg bevacizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Dihydrát trehalózy, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný, polysorbát 20, voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka s objemom 16 ml
400 mg/16 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1509/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s o špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Alymsys 25 mg/ml sterilný koncentrát
bevacizumab
i.v. po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

400 mg/16 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Alymsys 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok bevacizumab

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

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Alymsys a na čo sa používa

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

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

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

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

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

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

Alymsys sa používa u dospelých pacientov tiež na liečbu pokročilého epiteliálneho karcinómu vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu. Pri použití u pacientov s

epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom sa bude podávať v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom.

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

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Alymsys

Nepoužívajte Alymsys:

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

Upozornenia a opatrenia

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

- Je možné, že Alymsys môže zvýšiť riziko vzniku otvorov v črevnej stene. Ak máte ochorenia spôsobujúce zápal vo vnútri brušnej dutiny (napr. divertikulitídu, žalúdočné vredy, kolitídu spojenú s chemoterapiou), porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.
- Alymsys môže zvýšiť riziko vzniku nezvyčajného prepojenia alebo priechodu medzi dvoma orgánmi alebo cievami. Riziko vzniku prepojenia medzi vagínou a ktoroukoľvek časťou čreva sa môže zvýšiť, ak máte pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický nádor krčka maternice.
- Alymsys môže zvýšiť riziko krvácania alebo môže zvýšiť riziko problémov pri hojení rán po operácii. Ak máte ísť na operáciu, ak ste za posledných 28 dní podstúpili rozsiahlu operáciu alebo ak máte nezahojenú ranu po operácii, tento liek nemáte používať.
- Alymsys môže zvýšiť riziko vývoja závažných infekcií kože alebo hlbších vrstiev pod kožou, najmä ak ste mali otvory v črevnej stene alebo problémy s hojením rán.
- Alymsys môže zvýšiť výskyt vysokého krvného tlaku. Ak máte vysoký krvný tlak, ktorý sa nedá dostatočne liečiť liekmi proti vysokému krvnému tlaku, poraďte sa so svojím lekárom, pretože je dôležité zabezpečiť, aby váš krvný tlak bol pod kontrolou pred začiatkom liečby Alymsysom.
- Ak máte alebo ste mali aneuryzmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlinu v stene krvnej cievy.

- Alymsys zvyšuje riziko výskytu bielkovín v moči, predovšetkým ak už máte vysoký krvný tlak.
- Riziko vzniku krvných zrazenín v tepnách (druh krvnej cievy) sa môže zvýšiť, ak máte viac ako 65 rokov, ak máte diabetes (cukrovka), alebo ak ste mali v minulosti krvné zrazeniny v tepnách. Poradte sa so svojím lekárom, pretože krvné zrazeniny môžu viesť k srdcovému infarktu a mozgovej príhode.
- Alymsys môže zvýšiť aj riziko vzniku krvných zrazenín vo vašich žilách (druh krvnej cievy).
- Alymsys môže spôsobiť krvácanie, hlavne krvácanie súvisiace s nádorom. Poradte sa so svojím lekárom, ak vy alebo niekto z vašej rodiny má sklon ku krvácaniu alebo ak z akéhokoľvek dôvodu užívate lieky na riedenie krvi.
- Alymsys môže spôsobiť krvácanie do mozgu a jeho okolia. Ak máte metastatické ochorenie postihujúce mozog, poradte sa so svojím lekárom.
- Alymsys môže zvýšiť riziko krvácania do pľúc, vrátane vykašliavania alebo vyplývania krvi. Ak sa u vás také niečo v minulosti vyskytlo, poradte sa so svojím lekárom.
- Alymsys môže zvýšiť riziko rozvoja srdcovej slabosti. Je dôležité oznámiť lekárovi, ak ste niekedy užívali antracyklíny (napríklad doxorubicín, špecifický druh chemoterapie používanej na liečbu niektorých druhov rakoviny) alebo ak ste podstúpili rádioterapiu hrudníka alebo máte ochorenie srdca.
- Alymsys môže spôsobiť infekcie a znížený počet neutrofilov (druh bielych krviniek, ktoré sú dôležité na ochranu pred baktériami).
- Alymsys môže spôsobiť precitlivosť (vrátane anafylaktického šoku) a/alebo reakcie na infúziu (reakcie súvisiace s podaním lieku). Ak sa u vás v minulosti vyskytli problémy po podaní injekcií, ako je závrat/pocit mdloby, dýchavičnosť, opuch alebo kožná vyrážka, informujte o tom svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- S liečbou Alymsysom je spojený zriedkavý neurologický (nervový) vedľajší účinok, ktorý sa nazýva posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES). Ak máte bolesť hlavy, poruchy videnia, ste zmätený alebo máte záchvaty s vysokým krvným tlakom alebo bez neho, informujte svojho lekára.
- U pacientov mladších ako 18 rokov liečených Alymsysom bolo hlásené odumieranie kostného tkaniva (osteonekróza) v kostiach iných než čeľusť. Bolesť v ústach, bolesť zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo vredy v ústach, necitlivosť alebo pocit trpnutia v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba v jeho lôžku môžu byť prejavy alebo príznaky poškodenia kosti v čeľusti (osteonekróza). Okamžite povedzte svojmu lekárovi a zubárovi, ak spozorujete niektoré z nich.

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

Pred podaním Alymsysu alebo počas liečby Alymsysom:

- ak máte alebo ste mali bolesť v ústach, bolesť zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo vredy v ústach, necitlivosť alebo pocit trpnutia v čeľusti, alebo uvoľnenia zuba v jeho lôžku, okamžite to povedzte svojmu lekárovi a zubárovi.
- ak potrebujete podstúpiť invazívne (prenikajúce do zuba, ďasna) zubné ošetrovanie alebo zubný chirurgický zákrok, povedzte svojmu zubárovi, že sa liečite Alymsysom, najmä ak tiež dostávate alebo ste dostali injekciu bisfosfonátov do krvi.

Pred liečbou Alymsysom vám možno odporúčia, aby ste si dali urobiť zubnú prehliadku.

Alymsys je vyvinutý a vyrobený na liečbu rakoviny podaním injekcie do krvného riečiska. Nebol vyvinutý ani vyrobený na injekčné podanie do oka. Preto nie je povolené používať liek týmto spôsobom. V prípade podania Alymsysu priamo do oka (neschválené použitie), sa môžu vyskytnúť nasledovné vedľajšie účinky:

- infekcia alebo zápal očnej gule,
- sčervenenie oka, malé čiastočky alebo škvryny v zornom poli (plávajúce telieska), bolesť oka,
- videnie zábleskov svetla s plávajúcimi čiastočkami vedúce k strate videnia,
- zvýšený tlak v oku,
- krvácanie do oka.

Deti a dospievajúci

Používanie Alymsysu sa neodporúča u detí a dospievajúcich do veku 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť v tejto populácii pacientov nebola stanovená.

Iné lieky a Alymsys

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

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

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

Informujte svojho lekára, ak ste v poslednom čase dostali alebo dostávate chemoterapiu, rádioterapiu (ožarovanie).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

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

Ak ste tehotná, myslíte si, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Počas liečby Alymsysom a najmenej 6 mesiacov po poslednej dávke Alymsysu nesmiete dojčiť, pretože tento liek môže narušiť rast a vývin dieťaťa.

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Alymsys obsahuje sodík

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

3. Ako používať Alymsys

Dávkovanie a častotť podávania

Potrebná dávka Alymsysu závisí od vašej telesnej hmotnosti a od druhu liečenej rakoviny. Odporúčaná dávka je 5 mg, 7,5 mg, 10 mg alebo 15 mg na jeden kilogram telesnej hmotnosti. Lekár vám predpíše dávku Alymsysu, ktorá je pre vás vhodná. Alymsys dostanete raz za 2 alebo 3 týždne. Počet infúzií, ktoré dostanete, bude závisieť od toho, ako budete reagovať na liečbu. Tento liek máte dostávať, až kým Alymsys neprestane brzdiť rast nádoru. Lekár vás o tom bude informovať.

Metóda a spôsob podávania

Injekčnou liekovkou netraste. Alymsys je koncentrát na infúzny roztok. V závislosti od dávky, ktorú vám predpísali, určitý obsah alebo celý obsah injekčnej liekovky Alymsysu sa pred použitím zriedi roztokom chloridu sodného. Lekár alebo zdravotná sestra vám podá tento zriedený roztok Alymsysu pomocou intravenózne (vnútrožilovej) infúzie (kvapkaním do žily). Prvá infúzia sa bude podávať počas 90 minút. Ak je dávka dobre tolerovaná (znášaná), druhá infúzia sa môže podávať počas 60 minút. Ďalšie infúzie sa môžu podávať počas 30 minút.

Podávanie Alymsysu sa má dočasne prerušiť,

- ak sa vám závažne zvýši krvný tlak, čo si bude vyžadovať liečbu liekmi na krvný tlak,
- ak máte problémy s hojením rany po operácii,
- ak podstupujete operáciu.

Podávanie Alymsysu sa má natrvalo ukončiť, ak sa vyvinie

- závažné zvýšenie krvného tlaku do tej miery, že ho nemožno kontrolovať liekmi na krvný tlak; alebo ak sa náhle závažne zvýši krvný tlak,
- prítomnosť bielkoviny v moči, čo je sprevádzané opuchom tela,
- v črevnej stene otvor,
- neobvyklé trubicové spojenie alebo priechod medzi priedušnicou a pažerákom, medzi vnútornými orgánmi a kožou, medzi pošvou a niektorou časťou čreva alebo medzi ostatnými tkanivami, ktoré nie sú normálne prepojené (fistula) a váš lekár ich považuje za závažné,
- závažná infekcia kože alebo hlbších vrstiev pod kožou,
- krvná zrazenina v tepnách,
- krvná zrazenina v pľúcnych cievach,
- akékoľvek závažné krvácanie.

Ak sa podá viac Alymsysu, ako sa má,

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

Ak sa vynechá dávka Alymsysu,

- lekár rozhodne, kedy máte dostať ďalšiu dávku Alymsysu. Porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.

Ak sa prestanete liečiť Alymsysom

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

Alergické reakcie

Ak budete mať alergickú reakciu, okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnícky personál. Medzi prejavy môžu patriť ťažkosti s dýchaním alebo bolesť na hrudi. Môžete tiež pozorovať sčervenenie alebo návaly horúčavy na koži alebo vyrážku, zimnicu a tras, pocit nevoľnosti (nauzea), alebo nevoľnosť (vracanie), opuch, točenie hlavy, zrýchlený tep a stratu vedomia..

Ak máte ktorýkoľvek z nižšie uvedených vedľajších účinkov, ihneď vyhľadajte pomoc.

Závažné vedľajšie účinky, ktoré môžu byť **veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb), zahŕňajú:

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

Závažné vedľajšie účinky, ktoré môžu byť **časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb), zahŕňajú:

- perforácia (prederavenie) čreva,
- krvácanie, vrátane krvácania do pľúc u pacientov s nemalobunkovým nádorom pľúc,
- upchatie tepien krvnou zrazeninou,
- upchatie žíl krvnou zrazeninou,
- upchatie ciev v pľúcach krvnou zrazeninou,
- upchatie žíl v dolných končatinách krvnou zrazeninou,
- zlyhávanie srdca
- problémy s hojením rán po operácii,
- sčervenanie, ošupovanie, citlivosť, bolesť, alebo tvorba pľuzgierov na prstoch alebo chodidlách,
- znížený počet červených krviniek v krvi,
- nedostatok energie,
- poruchy žalúdka a čriev,
- bolesť svalov a kĺbov, svalová slabosť,
- sucho v ústach spolu so smädom a/alebo znížené množstvo moču alebo tmavý moč,
- zápal sliznice úst a čriev, pľúc a dýchacích ciest, pohlavných orgánov a močových ciest,
- rany v ústnej dutine a pažeráku (trubice, ktorá vedie z úst do žalúdka), ktoré môžu byť bolestivé a spôsobovať problémy pri prehĺtaní,
- bolesť vrátane bolesti hlavy, bolesť chrbta a bolesť v oblasti panvy a konečníka,
- nahromadenie hnisu v určitom mieste,
- infekcia, zvlášť infekcia v krvi alebo v močovom mechúre,
- nedostatočné prekrvenie mozgu alebo mozgová príhoda,
- ospalosť,
- krvácanie z nosa,
- zrýchlený tep srdca (pulz),
- upchatie (nepriechodnosť) čriev,
- neobvyklé výsledky vyšetrenia moču (bielkovina v moči),
- dýchavičnosť alebo nízka hladina kyslíka v krvi,
- infekcie kože alebo hlbších vrstiev pod kožou,
- fistula: nezvyčajné trubícové spojenie medzi vnútornými orgánmi a kožou alebo inými tkanivami, ktoré zvyčajne nie sú spojené, vrátane spojenia medzi pošvou a črevom u pacientok s nádorom krčka maternice.
- alergické reakcie (prejavy môžu zahŕňať ťažkosti s dýchaním, sčervenenie tváre, vyrážku, nízky krvný tlak alebo vysoký krvný tlak, nízka hladina kyslíka v krvi, bolesť na hrudi alebo

nevoľnosť/vracanie),

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

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

Závažné vedľajšie účinky s **neznámou** častotou (častotou sa nedá odhadnúť z dostupných údajov) zahŕňajú:

- závažné infekcie kože alebo hlbších vrstiev pod kožou a to najmä, ak ste mali prederavenie črevnej steny alebo problémy s hojením rán,
- negatívny účinok na plodnosť u žien (ďalšie odporúčania pozri v častiach nižšie pod zoznamom vedľajších účinkov),
- porucha mozgu s príznakmi ako záchvat (kŕče), bolesť hlavy, zmätenosť a poruchy zraku (posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm alebo PRES),
- príznaky, ktoré poukazujú na zmeny v normálnej funkcii mozgu (bolesť hlavy, poruchy zraku, zmätenosť alebo záchvat) a vysoký krvný tlak,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneurizmy a arteriálne disekcie),
- upchatie veľmi malých ciev v obličkách,
- nezvyčajne vysoký krvný tlak v krvných cievach pľúc, ktorý spôsobuje, že pravá strana srdca pracuje viac ako zvyčajne,
- prederavenie nosovej prepážky (chrupavky, ktorá rozdeľuje nosové dierky)
- prederavenie žalúdka alebo čriev,
- otvorená rana alebo prederavenie sliznice žalúdka alebo tenkého čreva (prejavy môžu zahŕňať bolesť brucha, pocit plnosti, čiernu dechtovitú stolicu alebo krv v stolici alebo v zvratkoch),
- krvácanie z dolnej časti hrubého čreva,
- lézie v ďasnách s odkrytou čeľustnou kosťou, ktoré sa nehoja a môžu byť spojené s bolesťou a zápalom okolitého tkaniva (ďalšie odporúčania pozri v častiach nižšie pod zoznamom vedľajších účinkov),
- prederavenie žlčníka (príznaky a prejavy môžu zahŕňať bolesť brucha, horúčku a nevoľnosť/vracanie).

Ak máte ktorýkoľvek z nižšie uvedených vedľajších účinkov, čo najskôr vyhľadajte pomoc.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) vedľajšie účinky, ktoré nie sú závažné, sú:

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

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) vedľajšie účinky, ktoré nie sú závažné, sú:

- zmeny hlasu a chrapľavosť.

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

- výskyt krvných zrazenín v cievach, ktoré môžu spôsobiť mozgovú mŕtvicu alebo srdcový infarkt,
- pokles počtu bielych krviniek v krvi a krvných doštičiek, ktoré pomáhajú zrážaniu krvi,

- hnačka,
- nevoľnosť,
- bolesť hlavy,
- únava,
- vysoký krvný tlak.

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

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Alymsys

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Infúzne roztoky sa majú použiť ihneď po zriedení. Ak sa nepoužijú okamžite, za čas a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by čas nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C, pokiaľ neboli infúzne roztoky pripravené v sterilnom prostredí. Ak sa nariadenie uskutočnilo v sterilnom prostredí, Alymsys je po nariadení stabilný po dobu 30 dní pri teplote od 2 °C do 8 °C a po dobu 48 hodín pri teplotách neprevyšujúcich 30 °C.

Alymsys nepoužívajte, ak pred podaním zistíte prítomnosť cudzorodých častíc alebo zmenu sfarbenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia prispievajú k ochrane životného prostredia.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Alymsys obsahuje

- Liečivo je bevacizumab. Každý ml koncentrátu obsahuje 25 mg bevacizumabu, čo zodpovedá 1,4 mg/ml až 16,5 mg/ml po zriedení podľa odporúčania.
- Každá 4 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu, čo zodpovedá 1,4 mg/ml po zriedení podľa odporúčania.
- Každá 16 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mg bevacizumabu, čo zodpovedá 16,5 mg/ml po zriedení podľa odporúčania.
- Ďalšie zložky sú dihydrát trehalózy, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný, polysorbát 20 a voda na injekcie (pozri časť 2 „Alymsys obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Alymsys a obsah balenia

Alymsys je koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát). Koncentrát je bezfarebný až žltkastý alebo hnedastý roztok s opalescenciou v sklenej injekčnej liekovke s gumovou zátkou. Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu v 4 ml roztoku alebo 400 mg bevacizumabu v 16 ml roztoku. Každé balenie Alymsysu obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Španielsko

Výrobca

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Španielsko

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

België/Belgique/Belgien

Mabxience Research SL
Tél/Tel: +34 917 711 500

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел.: +35924417136

Luxembourg/Luxemburg

Mabxience Research SL
Tél/Tel: +34 917 711 500

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tel.: +46 40 122131

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308

Norge

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Ελλάδα

Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

Österreich

G.L. Pharma GmbH
Tel: +43 3136 82577

España

Cípla Europe NV sucursal en España
Tel: +34 91 534 16 73

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 375 92 00

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631

Κύπρος

Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010

Suomi/Finland

Medical Valley Invest AB
Puh/Tel: +46 40 122131

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408

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

Ďalšie zdroje informácií

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