

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Avzivi 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 25 mg bevacizumabu*.

Jedna injekční lahvička se 4 ml obsahuje 100 mg bevacizumabu.
Jedna injekční lahvička se 16 ml obsahuje 400 mg bevacizumabu.
Doporučení pro naředění a další zacházení s léčivým přípravkem viz bod 6.6.

*Bevacizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka připravená technologií DNA v ovariálních buňkách čínských křečičků.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)
Čirá až lehce opalizující, bezbarvá až světle hnědá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Avzivi je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin.

Přípravek Avzivi v kombinaci s paklitaxelem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu. Další informace týkající se receptoru HER-2 (receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor) jsou uvedeny v bodě 5.1.

Přípravek Avzivi v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Pacienti, kteří byli v posledních 12 měsících léčeni režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání, nemají být léčeni kombinací přípravku Avzivi + kapecitabinu. Další informace týkající se HER-2 jsou uvedeny v bodě 5.1.

Přípravek Avzivi přidáný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk.

Přípravek Avzivi v kombinaci s erlotinibem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nedlaždicovým nemalobuněčným karcinomem plic s aktivující mutací receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) (viz bod 5.1).

Přípravek Avzivi v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny.

Přípravek Avzivi v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě dospělých pacientek s pokročilým (stadia III B, III C a IV dle klasifikace Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví [International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO]) epitelialním nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice (viz bod 5.1).

Přípravek Avzivi v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem nebo v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k léčbě dospělých pacientek s první rekurencí epitelialního nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice citlivého na platinu, které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibítorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo látkami, které cílí na receptor VEGF.

Přípravek Avzivi v kombinaci s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným lipozomálním doxorubicinem je indikován k léčbě dospělých pacientek s rekurencí epitelialního nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice rezistentního k platině, které nebyly léčeny více než dvěma předchozími režimy chemoterapie a které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibítorem VEGF nebo látkami, které cílí na receptor VEGF (viz bod 5.1).

Přípravek Avzivi v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou, nebo alternativně s paklitaxelem a topotekanem u pacientek, kterým nemůže být podaná léčba platinou, je indikován k léčbě dospělých pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Injekční lahvičkou netřepejte.

Přípravek Avzivi musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s podáváním cytostatik.

Dávkování

Metastazující karcinom tlustého střeva nebo konečníku

Doporučená dávka přípravku Avzivi podávaného ve formě intravenózní infuze je buď 5 mg/kg nebo 10 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jedenkrát za dva týdny nebo 7,5 mg/kg nebo 15 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jedenkrát za tři týdny.

Doporučuje se, aby léčba pokračovala až do progresu základního onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

Metastazující karcinom prsu

Doporučená dávka přípravku Avzivi je 10 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 2 týdny nebo 15 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 3 týdny podávaná ve formě intravenózní infuze.

Doporučuje se, aby léčba pokračovala až do progresu základního onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

Nemalobuněčný karcinom plic

První linie léčby nedlaždicového nemalobuněčného karcinomu plic v kombinaci s chemoterapeutickým režimem s platinou

Přípravek Avzivi se podává spolu s chemoterapeutickým režimem s platinou, a to až po 6 léčebných cyklů, po nichž se podává přípravek Avzivi samotný až do progresu onemocnění.

Doporučená dávka přípravku Avzivi je 7,5 mg/kg nebo 15 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 3 týdny podávaná ve formě intravenózní infuze.

Klinický přínos u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic byl prokázán jak pro dávku 7,5 mg/kg, tak pro dávku 15 mg/kg (viz bod 5.1).

Doporučuje se, aby léčba pokračovala až do progresu základního onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

První linie léčby nedlaždicového nemalobuněčného karcinomu plic s aktivující mutací EGFR v kombinaci s erlotinibem

Před zahájením léčby v kombinaci přípravku Avzivi s erlotinibem má být proveden test mutace EGFR. Je důležité, aby byla zvolena správně validovaná a robustní metoda a tím se zabránilo falešně negativnímu nebo falešně pozitivnímu vyhodnocení.

Doporučená dávka přípravku Avzivi při kombinaci s erlotinibem je 15 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná jednou za 3 týdny ve formě i. v. infuze.

Doporučuje se, aby léčba přípravkem Avzivi při kombinaci s erlotinibem pokračovala až do progresse onemocnění.

Úplné informace o dávkování a způsobu podání erlotinibu viz SmPC pro erlotinib.

Pokročilý a/nebo metastazující karcinom ledviny

Doporučená dávka přípravku Avzivi je 10 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná jednou za 2 týdny ve formě intravenózní infuze.

Doporučuje se, aby léčba pokračovala až do progresse základního onemocnění nebo do nepříjemné toxicity.

Epiteliální nádor vaječníků, vejcovodů a primární nádor pobřišnice

Primární léčba

Přípravek Avzivi se podává spolu s karboplatinou a paklitaxelem, a to až po 6 léčebných cyklů, a následně se pokračuje v samostatné léčbě přípravkem Avzivi do progresse nemoci nebo maximálně po dobu 15 měsíců nebo do nepříjemné toxicity dle toho, co nastane nejdříve.

Doporučená dávka přípravku Avzivi je 15 mg/kg tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 3 týdny ve formě intravenózní infuze.

Léčba rekurentního onemocnění citlivého na platinu

Přípravek Avzivi se podává buď v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem v 6 až 10 cyklech, nebo v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem v 6 až 8 cyklech, a následně se pokračuje v podávání přípravku Avzivi samotného až do progresse nemoci. Doporučená dávka přípravku Avzivi je 15 mg/kg tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 3 týdny ve formě intravenózní infuze.

Léčba rekurentního onemocnění rezistentního k platině

Přípravek Avzivi se podává v kombinaci s jednou z následujících látek – paklitaxel, topotekan (podáván týdně) nebo pegylovaný lipozomální doxorubicin. Doporučená dávka přípravku Avzivi je 10 mg/kg tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 2 týdny ve formě intravenózní infuze. Při podání přípravku Avzivi v kombinaci s topotekánem (podání ve dnech 1-5, každé 3 týdny) je doporučená dávka přípravku Avzivi 15 mg/kg tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 3 týdny ve formě intravenózní infuze. Doporučuje se, aby léčba trvala do progresse nemoci nebo do nepříjemné toxicity (viz bod 5.1, studie MO 22224).

Karcinom děložního čípku

Přípravek Avzivi se podává v kombinaci s jedním z následujících režimů chemoterapie: paklitaxel a cisplatina, nebo paklitaxel a topotekan.

Doporučená dávka přípravku Avzivi je 15 mg/kg tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 3 týdny ve formě intravenózní infuze.

Doporučuje se, aby léčba trvala do progresse nemoci nebo do nepříjemné toxicity (viz bod 5.1).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let není potřeba upravovat dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost přípravku Avzivi nebyly u pacientů s poruchou funkce ledvin zkoumány (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Avzivi nebyly u pacientů s poruchou funkce jater zkoumány (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny. Data, která jsou v současné době dostupná, jsou uvedena v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, avšak není možné učinit žádné doporučení ohledně dávkování.

Neexistuje žádné relevantní použití bevacizumabu u pediatrické populace v indikacích k léčbě karcinomu tlustého střeva, konečníku, prsu, plic, vaječníků, vejcovodů, pobřišnice, děložního čípku a ledvin.

Způsob podání

Iniciální dávka přípravku Avzivi má být podávána během 90 minut ve formě intravenózní infuze. Jestliže je první infuze dobře tolerována, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře tolerována infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut.

Nemá se podávat jako rychlá intravenózní injekce ani jako bolus.

Snížení dávky z důvodu nežádoucích účinků se nedoporučuje. Léčba má být buď trvale ukončena, nebo dočasně pozastavena, jak je popsáno v bodě 4.4, pokud je tak indikováno.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. Infuze přípravku Avzivi nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Hypersenzitivita na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky
- Těhotenství (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Gastrointestinální (GI) perforace a píštěle (viz bod 4.8)

U pacientů může být během léčby bevacizumabem zvýšeno riziko vzniku gastrointestinální perforace a perforace žlučníku. Intraabdominální zánětlivé procesy mohou být u pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta rizikovým faktorem gastrointestinální perforace, a proto musí být těmto pacientům během léčby věnována zvýšená pozornost. Dříve provedená radiace je rizikovým faktorem gastrointestinální perforace při léčbě pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku bevacizumabem. Všechny pacientky s GI perforací prodělaly předchozí radiaci. Léčba má být trvale ukončena u pacientů, u nichž došlo ke gastrointestinální perforaci.

GI-vaginální píštěle ve studii GOG-0240

Při léčbě bevacizumabem mají pacientky, které jsou léčeny z důvodu přetrvávajícího, rekurentního nebo metastazujícího karcinomu děložního čípku, zvýšené riziko vzniku píštělí mezi vagínou a jakoukoli částí GI traktu (GI-vaginální píštěle). Dříve provedená radiace je významným rizikovým

faktorem vzniku GI-vaginální píštěle a všechny pacientky s GI-vaginální píštělí prodělaly předchozí radiaci. Rekurence nádoru v oblasti předchozí radiace je dalším významným rizikovým faktorem pro vznik GI-vaginální píštěle.

Non-GI píštěle (viz bod 4.8)

Při léčbě bevacizumabem mohou mít pacienti zvýšené riziko vzniku píštěle.

U pacientů s tracheozofageální píštělí nebo jakoukoli píštělí stupně 4 [dle Obecných terminologických kritérií nežádoucích účinků amerického Národního ústavu pro zhoubné nádory - „US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events” (NCI-CTCAE v.3)] trvale ukončete léčbu přípravkem Avzivi. O pokračujícím použití bevacizumabu u pacientů s jinými píštělemi jsou k dispozici jen omezené informace. V případě vnitřní píštěle nepocházející z gastrointestinálního traktu je nutno zvážit ukončení léčby přípravkem Avzivi.

Komplikace při hojení ran (viz bod 4.8)

Bevacizumab může nepříznivě ovlivnit proces hojení ran. Byly hlášeny případy závažných komplikací při hojení ran, včetně anastomotických komplikací, končící úmrtím. S léčbou se nemá začít dříve než po uplynutí 28 dnů po velkém chirurgickém výkonu, nebo do té doby, než se rána po chirurgickém výkonu zcela zahojí. U pacientů, u kterých se vyskytne během léčby komplikace při hojení ran, musí být léčba přerušena, dokud se rána zcela nezahojí. Léčba má být přerušena v případě podstoupení elektivní operace.

U pacientů léčených bevacizumabem byly vzácně hlášeny případy nekrotizující fasciitidy, včetně případů končících úmrtím. Tyto příhody byly obvykle pozorovány po předchozích komplikacích při hojení rány, gastrointestinální perforaci nebo vzniku píštěle. Pokud u pacienta vznikne nekrotizující fasciitida, musí být ukončena léčba přípravkem Avzivi a ihned zahájena odpovídající terapie.

Hypertenze (viz bod 4.8)

U pacientů léčených bevacizumabem byla zaznamenána zvýšená incidence hypertenze. Údaje z klinických studií naznačují, že pravděpodobnost incidence hypertenze závisí na výši dávky. Preexistující hypertenze má být před zahájením léčby přípravkem Avzivi adekvátně korigována. Nejsou k dispozici žádné informace týkající se účinku bevacizumabu u pacientů s neléčenou hypertenzí na začátku léčby přípravkem Avzivi.

Během léčby se všeobecně doporučuje sledovat krevní tlak.

Ve většině případů byla hypertenze upravena za použití standardní antihypertenzní léčby s ohledem na individuální stav daného pacienta. Použití diuretik k léčbě hypertenze se nedoporučuje u pacientů léčených chemoterapeutickým režimem s cisplatinou. Podávání přípravku Avzivi má být trvale ukončeno v případě, že klinicky významnou hypertenzí nelze dostatečně zvládnout antihypertenzní léčbou nebo jestliže se u pacienta objeví hypertenzní krize nebo hypertenzní encefalopatie.

Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES) (viz bod 4.8)

U pacientů léčených bevacizumabem byly vzácně hlášeny známky a příznaky odpovídající syndromu zadní reverzibilní encefalopatie, zřídka se vyskytující neurologické poruchy, která se mimo jiné může projevovat těmito známkami a příznaky: křeče, bolest hlavy, změny mentálního stavu, poruchy vidění nebo kortikální slepota, společně s hypertenzí nebo bez hypertenze. K potvrzení diagnózy syndromu zadní reverzibilní encefalopatie je nutné provedení zobrazovacího vyšetření mozku, přednostně pomocí magnetické rezonance. U pacientů se syndromem zadní reverzibilní encefalopatie se doporučuje ukončení terapie přípravkem Avzivi a léčba specifických příznaků včetně kontroly hypertenze. Bezpečnost opětovného zahájení terapie bevacizumabem u pacientů s předchozím výskytem syndromu zadní reverzibilní encefalopatie není známa.

Proteinurie (viz bod 4.8)

Pacienti s hypertenzí v anamnéze mají během léčby bevacizumabem zvýšené riziko vzniku proteinurie. Bylo prokázáno, že vznik proteinurie všech stupňů [dle Obecných terminologických kritérií nežádoucích účinků amerického Národního ústavu pro zhoubné nádory - „US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events” (NCI-CTCAE v.3)] může záviset na

dávce přípravku Avzivi. Před zahájením a během léčby přípravkem Avzivi se u pacientů s proteinurií doporučuje provedení rozboru moči testovacím proužkem. Proteinurie stupně 4 (nefrotický syndrom) byla pozorována až u 1,4 % pacientů léčených bevacizumabem. U pacientů, u kterých se vyskytne nefrotický syndrom (NCI-CTCAE v.3), je nutno léčbu trvale ukončit.

Arteriální tromboembolie (viz bod 4.8)

V klinických studiích byla zjištěna zvýšená incidence arteriální tromboembolie, včetně cerebrovaskulárních příhod, tranzitorních ischemických atak a infarktů myokardu u pacientů, kterým byl podáván bevacizumab v kombinaci s chemoterapií, v porovnání s pacienty, kteří byli léčeni pouze chemoterapií.

Pacienti léčení bevacizumabem plus chemoterapií, kteří mají v anamnéze arteriální tromboembolie, diabetes mellitus nebo jsou starší než 65 let, mají v průběhu léčby vyšší riziko vzniku arteriálních tromboembolických nežádoucích účinků. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem Avzivi zvýšenou pozornost.

U pacientů, u kterých se vyskytnou arteriální tromboembolické nežádoucí účinky, je nutná léčba přípravkem Avzivi ukončit.

Žilní tromboembolie (viz bod 4.8)

Při léčbě bevacizumabem může být u pacientů zvýšené riziko vzniku žilních tromboembolických nežádoucích účinků včetně plicní embolie.

Při léčbě bevacizumabem mohou mít pacientky, které jsou léčeny kombinací paklitaxel a cisplatina z důvodu přetrvávajícího, rekurentního nebo metastazujícího karcinomu děložního čípku, zvýšené riziko vzniku žilních tromboembolických příhod.

U pacientů s život ohrožujícím (stupeň 4) tromboembolickým nežádoucím účinkem včetně plicní embolie (NCI-CTCAE v.3) má být léčba přípravkem Avzivi ukončena. Pacienty s tromboembolickým nežádoucím účinkem stupně ≤ 3 (NCI-CTCAE v.3) je třeba pečlivě sledovat.

Krvácení

U pacientů léčených bevacizumabem je zvýšené riziko vzniku krvácení, zejména krvácení souvisejícího s nádorem. U pacientů, u kterých se během léčby přípravkem Avzivi vyskytne krvácení 3. nebo 4. stupně (NCI-CTCAE v.3), je nutno léčbu tímto přípravkem trvale ukončit (viz bod 4.8).

Pacienti s neléčenými metastázami v CNS byli rutinně vyloučeni z klinických studií s bevacizumabem na základě zobrazovacích vyšetření nebo klinických známek a příznaků. Riziko krvácení do CNS u takových pacientů proto nebylo prospektivně hodnoceno v randomizovaných klinických hodnoceních (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni kvůli známkám a příznakům krvácení do CNS a léčba přípravkem Avzivi má být v případech nitrolebního krvácení přerušena.

Nejsou k dispozici informace týkající se bezpečnosti bevacizumabu u pacientů, u kterých byla diagnostikována kongenitální hemoragická diatéza, získaná koagulopatie, nebo u pacientů, kterým se podává plná dávka antikoagulancií k léčbě tromboembolie před zahájením léčby bevacizumabem, neboť tyto pacienti byli vyloučeni z klinických studií. Proto je u těchto pacientů nutné zvážit možná rizika před zahájením léčby. Avšak u pacientů, u kterých se během léčby přípravkem Avzivi objevila venózní trombóza, nebylo zaznamenáno zvýšené riziko krvácení stupně 3 nebo vyššího (NCI-CTCAE v.3) při současném podávání plné dávky warfarinu a bevacizumabu.

Plicní krvácení/hemoptýza

Pacienti s nemalobuněčným karcinomem plic léčení bevacizumabem mohou být v riziku závažného a v některých případech fatálního plicního krvácení/hemoptýzy. Pacienti s přítomným plicním krvácením/hemoptýzou ($> 2,5$ ml červené krve) nemají být přípravkem Avzivi léčeni.

Aneurysmata a arteriální disekce

Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením léčby přípravkem Avzivi toto riziko pečlivě zvážit.

Městnavé srdeční selhání (viz bod 4.8)

V klinických studiích byly zaznamenány případy odpovídající městnavému srdečnímu selhání. Nález se pohyboval od asymptomatického poklesu ejekční frakce levé komory po symptomatické městnavé srdeční selhání vyžadující léčbu nebo hospitalizaci. Opatrnost je nutná při léčbě pacientů s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním, jako jsou preexistující onemocnění koronárních arterií nebo městnavé srdeční selhání, přípravkem Avzivi.

Většina pacientů, u kterých se městnavé srdeční selhání vyskytlo, měla metastazující karcinom prsu a byla dříve léčena antracykliny či radioterapií na levou polovinu hrudníku, nebo měla další rizikové faktory vzniku městnavého srdečního selhání.

U pacientů ve studii AVF3694g, kteří dostali léčbu s antracykliny a kteří nebyli dříve léčeni antracykliny, nebylo ve skupině léčené antracyklinem + bevacizumabem pozorováno zvýšení incidence městnavého srdečního selhání jakéhokoli stupně ve srovnání s léčbou samotnými antracykliny. Městnavé srdeční selhání stupně 3 a vyššího bylo o něco častější u pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií než u pacientů, kteří dostali samotnou chemoterapii. To je konzistentní s výsledky u pacientů v jiných studiích s metastazujícím karcinomem prsu, kteří nedostali současně léčbu antracykliny (NCI-CTCAE v.3) (viz bod 4.8).

Neutropenie a infekce (viz bod 4.8)

U pacientů léčených některými myelotoxickými režimy a bevacizumabem byla ve srovnání s léčbou samotnou chemoterapií pozorována zvýšená četnost závažné neutropenie, febrilní neutropenie nebo infekcí se závažnou neutropenií nebo bez závažné neutropenie (včetně fatálních případů). Bylo to pozorováno zejména při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic nebo metastazujícího karcinomu prsu kombinovanými režimy s platinou nebo taxany a při léčbě v kombinaci s paklitaxelem a topotekanem u přetrvávajícího, rekurentního nebo metastazujícího karcinomu děložního čípku.

Hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktického šoku) / reakce na infuzi (viz bod 4.8)

U pacientů může být riziko vzniku reakcí na infuzi / hypersenzitivních reakcí (včetně anafylaktického šoku). Během podání bevacizumabu a po jeho ukončení se doporučuje pečlivé sledování pacienta, jak je běžné při jakékoli infuzi léčebné humanizované monoklonální protilátky. V případě reakce musí být infuze přerušena a zahájena přiměřená léčba. Systémová premedikace není vyžadována.

Osteonekróza čelisti (viz bod 4.8)

U onkologických pacientů léčených bevacizumabem byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti. Většina těchto pacientů byla dříve nebo současně léčena intravenózně podávanými bisfosfonáty, u kterých je osteonekróza čelisti známým rizikem. Při současném nebo následném podávání přípravku Avzivi a intravenózně podávaných bisfosfonátů je nutná zvýšená opatrnost. Známým rizikem jsou také invazivní stomatologické výkony. Před zahájením léčby přípravkem Avzivi má být zváženo stomatologické vyšetření a přiměřené preventivní ošetření. U pacientů, kteří dříve byli nebo jsou léčeni intravenózně podávanými bisfosfonáty, nemají být pokud možno prováděny invazivní stomatologické výkony.

Intravitreální podání

Léková forma přípravku Avzivi není určena k intravitreálnímu podání.

Poruchy oka

Po podání bevacizumabu připraveného z lahviček schválených k intravenóznímu podání pacientům se zhoubnými nádory byly po neschváleném intravitreálním podání hlášeny individuální případy i skupiny případů závažných očních nežádoucích účinků. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly infekční endoftalmitidu, nitrooční záněty, jako jsou sterilní endoftalmitida, uveitida a vitritida, odchlípení sítnice, trhliny v pigmentovém epitelu sítnice, zvýšený nitrooční tlak, nitrooční krvácení jako krvácení

do sklivce nebo do sítnice a krvácení do spojivky. Některé z těchto nežádoucích účinků vyústily ve ztrátu zraku různého stupně včetně trvalé slepoty.

Systémové účinky po intravitreálním podání

Po intravitreální anti-VEGF léčbě bylo pozorováno snížení koncentrace cirkulujícího VEGF. Po intravitreální injekci inhibitorů VEGF byly hlášeny systémové nežádoucí účinky zahrnující mimooční krvácení a arteriální tromboembolické nežádoucí účinky.

Ovariální selhání/ porucha fertility

Bevacizumab může narušit ženskou fertilitu (viz body 4.6 a 4.8). U žen ve fertilním věku mají proto být před zahájením léčby přípravkem Avzivi prodiskutovány strategie k zachování fertility.

Důležité informace k některým pomocným látkám v přípravku Avzivi

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv cytostatik na farmakokinetiku bevacizumabu

Výsledky populační farmakokinetické analýzy neukázaly žádné klinicky významné interakce současně podávané chemoterapie na farmakokinetiku bevacizumabu. Nebyly ani statisticky významné, ani klinicky relevantní rozdíly v clearance bevacizumabu u pacientů léčených bevacizumabem v monoterapii při srovnání s pacienty, kteří dostali bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa-2a, erlotinibem nebo chemoterapií (IFL, FU/LV, karboplatina/paklitaxel, kapecitabin, doxorubicin nebo cisplatina/gemcitabin).

Vliv bevacizumabu na farmakokinetiku dalších cytostatik

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce bevacizumabu na farmakokinetiku současně podávaného interferonu alfa-2a, erlotinibu (a jeho aktivního metabolitu OSI-420) nebo cytostatik: irinotekanu (a jeho aktivního metabolitu SN38), kapecitabinu, oxaliplatinu (která byla stanovena měřením hladiny volné a celkové platiny) a cisplatinu. Nelze stanovit jasné závěry o vlivu bevacizumabu na farmakokinetiku gemcitabinu.

Kombinace bevacizumabu a sunitinib-malátu

Ve dvou klinických hodnoceních u metastazujícího karcinomu ledviny byla u 7 z 19 pacientů léčených kombinací bevacizumabu (10 mg/kg každé 2 týdny) a sunitinib-malátu (50 mg denně) hlášena mikroangiopatická hemolytická anemie (MAHA).

MAHA je hemolytická porucha, která se může projevit fragmentací erytrocytů, anemií a trombocytopenií. U některých pacientů byly kromě toho pozorovány hypertenze (včetně hypertenzní krize), zvýšená hladina kreatininu a neurologické příznaky. Všechny tyto nálezy byly po ukončení léčby bevacizumabem a sunitinib-malátem reverzibilní (viz *Hypertenze*, *Proteinurie*, *Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie* v bodě 4.4).

Kombinace s režimy s platinou nebo taxany (viz body 4.4 a 4.8)

Zvýšený výskyt závažné neutropenie, febrilní neutropenie nebo infekce s těžkou neutropenií nebo bez ní (včetně několika fatálních případů) byl pozorován zejména u pacientů léčených pro nemalobuněčný karcinom plic nebo metastazující karcinom prsu režimem s platinou nebo taxanem.

Radioterapie

Bezpečnost a účinnost radioterapie při současném podávání bevacizumabu nebyly stanoveny.

Monoklonální protilátky proti EGFR v kombinaci s chemoterapeutickým režimem s bevacizumabem
Studie interakcí nebyly prováděny. Monoklonální protilátky proti EGFR nemají být podávány k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu v kombinaci s režimem chemoterapie zahrnujícím bevacizumab. Výsledky randomizovaných studií fáze III PACCE a CAIRO-2 u pacientů s

metastazujícím kolorektálním karcinomem naznačují, že použití anti-EGFR monoklonálních protilátek panitumumabu a cetuximabu v kombinaci s bevacizumabem a chemoterapií je ve srovnání se samotným bevacizumabem plus chemoterapií spojeno s poklesem přežití bez progresu a/nebo celkového přežití a se zvýšenou toxicitou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby (a až 6 měsíců po jejím ukončení) používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici údaje z klinické studie týkající se podávání bevacizumabu těhotným ženám. Ve studiích na zvířatech byla zjištěna reprodukční toxicita, včetně malformací (viz bod 5.3). Je známo, že imunoglobuliny G prostupují placentou. Předpokládá se, že bevacizumab inhibuje angiogenezi u plodu, a proto existuje podezření, že by mohl způsobit závažné poruchy plodu, pokud by byl podáván v průběhu těhotenství. Po uvedení bevacizumabu na trh byly u žen léčených bevacizumabem samotným nebo v kombinaci se známými embryotoxickými chemoterapeutiky pozorovány případy fetálních abnormalit (viz bod 4.8). Bevacizumab je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda je bevacizumab vylučován do lidského mléka. Jelikož se mateřské imunoglobuliny G vylučují do mléka a bevacizumab by mohl poškodit růst a vývoj kojeného dítěte (viz bod 5.3), je nutné, aby ženy během léčby přestaly kojit a nekojily alespoň po dobu dalších šesti měsíců po podání poslední dávky bevacizumabu.

Fertilita

Studie toxicity po opakovaném podávání u zvířat ukázaly, že bevacizumab by mohl mít negativní vliv na fertilitu žen (viz bod 5.3). Ve studii fáze III s adjuvantní léčbou pacientů s karcinomem tlustého střeva prokázala substudie u premenopauzálních žen vyšší incidenci nových případů ovariálního selhání ve skupině s bevacizumabem v porovnání s kontrolní skupinou. Po ukončení léčby bevacizumabem se u většiny pacientek funkce vaječnicků upravila. Dlouhodobý vliv léčby bevacizumabem na fertilitu není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Bevacizumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Byly však hlášeny somnolence a synkopa při použití bevacizumabu (viz tabulka 1 v bodě 4.8). Pokud se u pacientů objeví příznaky, které ovlivňují jejich zrak nebo koncentraci, nebo jejich schopnost reagovat, nemají řídit nebo obsluhovat stroje, dokud příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil bevacizumabu je stanoven na základě dat získaných u více než 5 700 pacientů s různými maligními nádory, kterým byl podán v klinických studiích bevacizumab především v kombinaci s chemoterapií.

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly:

- Gastrointestinální perforace (viz bod 4.4)
- Krvácení, včetně plicního krvácení/hemoptýzy, které je častější u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (viz bod 4.4)
- Arteriální tromboembolie (viz bod 4.4)

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v různých klinických studiích u pacientů léčených bevacizumabem byly hypertenze, únava nebo astenie, průjem a bolest břicha.

Analýzy údajů klinické bezpečnosti naznačují, že výskyt hypertenze a proteinurie při léčbě bevacizumabem je pravděpodobně závislý na dávce.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky uvedené v tomto bodě spadají do následujících kategorií frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulky 1 a 2 uvádějí nežádoucí účinky související s podáním bevacizumabu v kombinaci s různými režimy chemoterapie v různých indikacích podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA.

Dle frekvence výskytu jsou v tabulce 1 uvedeny všechny nežádoucí účinky, u kterých bylo stanoveno, že mají příčinnou souvislost s bevacizumabem:

- porovnáním frekvencí výskytu případů zaznamenaných mezi léčebnými rameny klinických studií (s frekvencí alespoň o 10 % vyšší než v kontrolním rameni, stupeň 1-5 dle NCI-CTCAE, nebo s frekvencí alespoň o 2 % vyšší než v kontrolním rameni, stupeň 3-5 dle NCI-CTCAE),
- v poregistračních studiích bezpečnosti,
- ve spontánních hlášeních,
- v epidemiologických studiích/neintervenčních nebo observačních studiích,
- nebo hodnocením jednotlivých hlášených případů.

V tabulce 2 jsou dle frekvence výskytu uvedeny závažné nežádoucí účinky. Závažné účinky jsou definovány jako nežádoucí účinky stupně 3-5 dle NCI-CTCAE s frekvencí alespoň o 2 % vyšší než v kontrolním rameni klinických studií. V tabulce 2 jsou také uvedeny nežádoucí účinky, které byly vyhodnoceny držitelem rozhodnutí o registraci jako klinicky významné až závažné.

Do obou tabulek 1 a 2, kde to bylo možné, byly zahrnuty postmarketingové nežádoucí účinky. Bližší informace o nežádoucích účincích při postmarketingovém použití jsou uvedeny v tabulce 3.

Nežádoucí účinky jsou v tabulkách uvedeny v příslušné kategorii frekvence dle nejvyššího výskytu v kterékoli indikaci.

V každé kategorii frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Některé z uvedených nežádoucích účinků lze běžně pozorovat při chemoterapii; avšak bevacizumab v kombinaci s chemoterapeutiky může zvýšit riziko vzniku těchto reakcí. To například zahrnuje syndrom palmoplantární erytrodysestazie při léčbě s pegylovaným lipozomálním doxorubicinem nebo kapecitabinem, periferní senzoricou neuropatii při léčbě s paklitaxelem nebo oxaliplatinou, poruchy nehtů nebo alopecii při léčbě s paklitaxelem a paronychium při léčbě s erlotinibem.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky rozdělené dle frekvence výskytu

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Sepse Absces ^{b,d} Flegmona Infekce Infekce močových cest		Nekrotizující fasciitida ^a		
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie Leukopenie Neutropenie ^b Trombocytopenie	Anemie Lymfopenie				
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita reakce na infuzi ^{a,b,d}		Anafylaktický šok		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie Hypomagnesemie Hyponatremie	Dehydratace				
Poruchy nervového systému	Periferní senzická neuropatie ^b Dysartrie Bolest hlavy Poruchy vnímání chuti	Cévní mozkové příhody Synkopa Somnolence		Syndrom zadní reversibilní encefalopatie ^{a,b,d}	Hypertenze encefalopatie ^a	
Poruchy oka	Porucha oka Zvýšené slzení					
Srdeční poruchy		Městnavé srdeční selhání ^{b,d} Supraventrikulární tachykardie				
Cévní poruchy	Hypertenze ^{b,d} Tromboembolismus (žilní) ^{b,d}	Tromboembolismus (arteriální) ^{b,d} Krvácení ^{b,d} Hluboká žilní trombóza				Renální trombotická mikroangiopatie ^{a,b} , Aneurysmata a arteriální disekce
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe Rinitida Epistaxe Kašel	Plicní krvácení/ Hemoptýza ^{b,d} Plicní embolie Hypoxie Dysfonie ^a				Plicní hypertenze ^a Perforace nosní přepážky ^a
Gastrointestinální poruchy	Rektální krvácení Stomatitida Zácpa Průjem Nauzea Zvracení Bolest břicha	Gastrointestinální perforace ^{b,d} Intestinální perforace Ileus Obstrukce střeva Rektovaginální píštěle ^{d,e} Gastrointestinální poruchy Proktalgie				Gastrointestinální vřed ^a
Poruchy jater a žlučových cest						Perforace žlučníku ^{a,b}
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Komplikace s hojením ran ^{b,d} Exfoliativní dermatitida Suchost kůže Změny barvy kůže	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie				

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest kloubů Bolest svalů	Píštěle ^{b,d} Svalová slabost Bolest zad				Osteonekróza a čelistí ^{a,b} Non- mandibulární osteonekróza a,f
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie ^{b,d}					
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Ovariální selhání ^{b,c,d}	Bolest v oblasti pánve				
Vrozené, familiární a genetické vady						Fetální abnormality ^{a,b}
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie Únava Pyrexie Bolest Mukozitida	Letargie				
Vyšetření	Pokles tělesné hmotnosti					

Pokud byly nežádoucí účinky zaznamenány v klinických studiích ve všech stupních i stupních 3-5 nežádoucích účinků, byla hlášena nejvyšší frekvence výskytu pozorovaná u pacientů. Údaje nejsou upravené s ohledem na různé trvání léčby.

^a Bližší informace naleznete v tabulce 3 „Nežádoucí účinky při postmarketingovém použití“.

^b Termíny zastupují skupinu nežádoucích účinků, které spíše popisují lékařský koncept než jednotlivý stav nebo preferovaný termín MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Tato skupina lékařských termínů může zahrnovat stejnou základní patofyziologii (např. arteriální tromboembolické nežádoucí účinky zahrnují cerebrovaskulární příhody, infarkt myokardu, tranzitorní ischemickou ataku a další arteriální tromboembolické nežádoucí účinky).

^c Dle substudie ve studii NSABP C-08 s 295 pacienty.

^d Bližší informace naleznete níže „Popis vybraných závažných nežádoucích účinků“.

^e Rekto-vaginální píštěle jsou nejčastěji se vyskytující píštěle v kategorii GI-vaginálních píštělí.

^f Pozorováno pouze u pediatrické populace.

Tabulka 2: Závažné nežádoucí účinky rozdělené dle frekvence výskytu

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Sepse Flegmona Absces ^{a,b} Infekce Infekční onemocnění močových cest				Nekrotizující fasciitida ^c
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie Leukopenie Neutropenie ^a Trombocytopenie	Anemie Lymfopenie				

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita Reakce na infuzi ^{a,b,c}		Anafylaktický šok		
Poruchy metabolismu a výživy		Dehydratace Hyponatremie				
Poruchy nervového systému	Periferní sensorická neuropatie ^a	Cévní mozková příhoda Synkopa Somnolence Bolest hlavy				Syndrom zadní reversibilní encefalopatie ^{a,b,c} Hypertenzní encefalopatie ^c
Srdeční poruchy		Městnavé srdeční selhání ^{a,b} Supraventrikulární tachykardie				
Cévní poruchy	Hypertenze ^{a,b}	Tromboembolismus (arteriální) ^{a,b} Krvácení ^{a,b} Tromboembolismus (žilní) ^{a,b} Hluboká žilní trombóza				Renální trombotická mikroangiopatie ^{b,c} , Aneurysmata a arteriální disekce
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Plicní krvácení/ Hemoptýza ^{a,b} Plicní embolie Epistaxe Dyspnoe Hypoxie				Plicní hypertenze ^c , Perforace nosní přepážky ^c
Gastrointestinální poruchy	Průjem Nauzea Zvracení Bolest břicha	Intestinální perforace Ileus Obstrukce střeva Rekto-vaginální píštěle ^{c,d} Gastrointestinální poruchy Stomatitida Proktalgie				Gastrointestinální perforace ^{a,b} Gastrointestinální vřed ^c Rektální krvácení
Poruchy jater a žlučových cest						Perforace žlučníku ^{b,c}
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Komplikace s hojením ran ^{a,b} Syndrom palmoplantární erytrodysestezie				
Poruchy svalové a kosterní soustavy a		Píštěle ^{a,b} Myalgie Bolest kloubů Svalová slabost				Osteonekróza čelisti ^{b,c}

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
pojivové tkáně		Bolest zad				
Poruchy ledvin a močových cest		Proteinurie ^{a,b}				
Poruchy reprodukčních o systému a prsu		Bolest v oblasti pánve				Ovariální selhání ^{a,b}
Vrozené, familiární a genetické vady						Fetální abnormality ^{a,c}
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie Únava	Bolest Letargie Mukozitida				

V tabulce 2 jsou dle frekvence výskytu uvedeny závažné nežádoucí účinky. Závažné účinky jsou definovány jako nežádoucí účinky stupně 3-5 dle NCI-CTCAE s frekvencí alespoň o 2 % vyšší než v kontrolním rameni klinických studií. V tabulce 2 jsou také uvedeny nežádoucí účinky, které byly vyhodnoceny držitelem rozhodnutí o registraci jako klinicky významné až závažné.

Tyto klinicky významné nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích, ale účinky stupně 3-5 nesplnily hranici frekvence alespoň o 2 % vyšší než v kontrolním rameni. Do tabulky 2 jsou také zahrnuty klinicky významné nežádoucí účinky, které byly pozorovány pouze při postmarketingovém použití, a proto frekvence ani stupeň NCI-CTCAE nejsou známy. Tyto klinicky významné nežádoucí účinky jsou proto uvedeny v tabulce 2 ve sloupci označeném „Není známo“.

^a Termíny zastupují skupinu příhod, které spíše popisují lékařský koncept než jednotlivý stav nebo preferovaný termín MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Tato skupina lékařských termínů může zahrnovat stejnou základní patofyziologii (např. arteriální tromboembolické nežádoucí účinky zahrnují cerebrovaskulární příhody, infarkt myokardu, tranzitorní ischemickou ataku a další arteriální tromboembolické nežádoucí účinky).

^b Bližší informace naleznete níže v kapitole „Popis vybraných závažných nežádoucích účinků“.

^c Další bližší informace naleznete v tabulce 3 „Nežádoucí účinky při postmarketingovém použití“.

^d Rekto-vaginální píštěle jsou nejčastěji se vyskytující píštěle v kategorii GI-vaginálních píštělí.

Popis vybraných závažných nežádoucích účinků

Perforace gastrointestinálního (GI) traktu a píštěle (viz bod 4.4)

Bevacizumab je spojován se závažnými případy perforace gastrointestinálního traktu.

Perforace gastrointestinálního traktu byly v klinických studiích uváděny s incidencí méně než 1 % u pacientů s nedlaždicovým nemalobuněčným karcinomě plic, až u 1,3 % pacientů s metastazujícím karcinomě prsu, až u 2,0 % pacientů s metastazujícím karcinomě ledviny nebo pacientek s karcinomě vaječnicků a až u 2,7 % (včetně gastrointestinálních píštělí a abscesů) pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomě. V klinické studii u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomě děložního čípku (studie GOG-0240) byly GI perforace (všech stupňů) hlášeny u 3,2 % pacientek, které v minulosti podstoupily předchozí radiaci pánve. Výskyt těchto příhod se lišil typem a závažností, od volného vzduchu viditelného na nativním rentgenovém snímku břišní dutiny, který odezněl bez léčby, k perforaci střeva s abdominálním abscesem a fatálním koncem. V některých případech byl dříve přítomen břišní zánět, způsobený buď žaludečními vředy, nekrózou nádoru, divertikulitidou nebo kolitidou vyvolanou chemoterapií.

Úmrtí bylo hlášeno asi ve třetině závažných případů gastrointestinálních perforací, což představuje 0,2 %-1 % všech pacientů léčených bevacizumabem.

V klinických studiích bevacizumabu byly hlášeny gastrointestinální píštěle (všech stupňů) s incidencí až 2 % u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem a karcinomem vaječnicků, u pacientů s jinými typy nádorů však byly hlášeny méně často.

GI-vaginální píštěle ve studii GOG-0240

Ve studii u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku byl výskyt GI-vaginální píštěle u 8,3 % pacientek léčených bevacizumabem a 0,9 % u kontrolní skupiny pacientek; všechny tyto pacientky v minulosti podstoupily předchozí radiaci pánve. Frekvence GI-vaginální píštěle ve skupině léčené bevacizumabem + chemoterapií byla vyšší u pacientek s rekurencí v oblasti dříve provedené radiace (16,7 %) ve srovnání s pacientkami bez předchozí radiace a/nebo rekurence v oblasti předchozí radiace (3,6 %). Odpovídající frekvence u kontrolní skupiny léčené samotnou chemoterapií byly 1,1 % versus 0,8 %. Pacientky, u kterých dojde k rozvoji GI-vaginální píštěle, mohou také mít i střevní obstrukce a mohou potřebovat chirurgický výkon včetně stomie.

Non-GI píštěle (viz bod 4.4)

Použití bevacizumabu bylo spojeno se závažnými případy píštělí včetně nežádoucích účinků vedoucích k úmrtí.

V klinické studii u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku (GOG-0240) byly hlášeny píštěle non-gastrointestinálně vaginální, močového měchýře nebo ženského pohlavního ústrojí u 1,8 % pacientek léčených bevacizumabem a 1,4 % pacientek v kontrolní skupině.

Méně častá ($\geq 0,1$ % až < 1 %) hlášení o píštělích, které postihují jiné oblasti těla než gastrointestinální trakt (například bronchopleurální a biliární píštěle), byla zaznamenána napříč různými indikacemi. Píštěle byly hlášeny rovněž z postmarketingových zkušeností.

Nežádoucí účinky byly hlášeny v různých časových obdobích během léčby v rozmezí od jednoho týdne až po více než jeden rok od zahájení léčby bevacizumabem, většina nežádoucích účinků se projevuje v prvních 6 měsících léčby.

Hojení ran (viz bod 4.4)

Vzhledem k tomu, že bevacizumab může nežádoucím způsobem ovlivnit hojení ran, byli pacienti, kteří prodělali velký chirurgický výkon v průběhu posledních 28 dnů, vyloučeni z účasti ve studiích fáze III.

U pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo konečníku nebylo v klinických studiích pozorováno zvýšené riziko pooperačního krvácení nebo komplikací hojení ran u pacientů, kteří podstoupili větší chirurgický výkon v intervalu 28-60 dní před zahájením léčby bevacizumabem. Pokud byl pacient léčen bevacizumabem v době operace, byla pozorována vyšší incidence pooperačního krvácení nebo komplikací hojení ran v průběhu 60 dnů od operace. Incidence se pohybovala od 10 % (4/40) do 20 % (3/15).

Byly hlášeny závažné komplikace s hojením ran, včetně komplikací v anastomóze, některé z nich končily fatálně.

U pacientů ve studiích s lokálně rekurentním a metastazujícím karcinomem prsu byly komplikace s hojením ran stupně 3-5 (NCI-CTCAE v.3) pozorovány až u 1,1 % pacientek léčených bevacizumabem ve srovnání s až 0,9 % pacientek v kontrolních ramenech.

V klinických studiích s karcinomem vaječnicků byly komplikace hojení ran stupně 3-5 (NCI-CTCAE v.3) pozorovány až u 1,8 % pacientek v rameni s bevacizumabem oproti 0,1 % v kontrolním rameni.

Hypertenze (viz bod 4.4)

V klinických studiích, s výjimkou studie JO25567, byla celková incidence hypertenze (všech stupňů) až 42,1 % v ramenech s bevacizumabem ve srovnání s až 14 % v kontrolních ramenech. Celková incidence hypertenze stupně 3 a 4 dle NCI-CTC se u pacientů léčených bevacizumabem pohybovala mezi 0,4 % až 17,9 %. Hypertenze stupně 4 (hypertenzní krize) se vyskytla až u 1,0 % pacientů léčených bevacizumabem a chemoterapií ve srovnání s až 0,2 % pacientů léčených jen samotnou stejnou chemoterapií.

Ve studii JO25567 byl pozorován výskyt hypertenze všech stupňů u 77,3 % pacientů, kterým byl podáván bevacizumab v kombinaci s erlotinibem v první linii léčby nedlaždicového nemalobuněčného karcinomu plic s aktivující mutací EGFR v porovnání s 14,3 % pacientů léčených samotným erlotinibem. Hypertenze stupně 3 se vyskytla u 60,0 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s erlotinibem v porovnání s 11,7 % pacientů léčených samotným erlotinibem. Hypertenze stupně 4 nebo 5 nebyla hlášena.

Ve většině případů byla hypertenze dostatečně upravena perorálními antihypertenzivy, jako jsou ACE inhibitory, diuretika a blokátory kalciových kanálů. Hypertenze měla vzácně za následek přerušení léčby bevacizumabem nebo hospitalizaci.

Velmi vzácně se vyskytly případy hypertenzní encefalopatie, z nichž některé měly fatální průběh.

Riziko hypertenze spojené s léčbou bevacizumabem nebylo závislé na stavu pacientů v okamžiku zahájení léčby, základním onemocněním nebo souběžné léčbě.

Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (viz bod 4.4)

U pacientů léčených bevacizumabem byly vzácně hlášeny známky a příznaky odpovídající syndromu zadní reverzibilní encefalopatie, zřídka se vyskytující neurologické poruchy. Příznaky mohou zahrnovat křeče, bolest hlavy, změny mentálního stavu, poruchy vidění nebo kortikální slepotu, společně s hypertenzí nebo bez hypertenze. Klinické projevy syndromu zadní reverzibilní encefalopatie jsou často nespecifické, a proto k potvrzení diagnózy syndromu zadní reverzibilní encefalopatie je nutné provedení zobrazovacího vyšetření mozku, přednostně pomocí magnetické rezonance.

U pacientů se syndromem zadní reverzibilní encefalopatie se doporučuje včasné rozpoznání příznaků a vedle ukončení léčby bevacizumabem též okamžitá léčba specifických příznaků včetně úpravy hypertenze (pokud je syndrom doprovázen závažnou nekontrolovanou hypertenzí). Příznaky se zpravidla zmírňují nebo vymizí během dní po ukončení léčby, i když někteří pacienti měli nějaké neurologické následky. Bezpečnost opětovného zahájení terapie bevacizumabem u pacientů s předchozím výskytem syndromu zadní reverzibilní encefalopatie není známa.

V klinických studiích bylo hlášeno 8 případů syndromu zadní reverzibilní encefalopatie. Dva z těchto osmi případů nebyly potvrzeny magnetickou rezonancí.

Proteinurie (viz bod 4.4)

V klinických studiích byla proteinurie hlášena u 0,7 % až 54,7 % pacientů léčených bevacizumabem.

Její závažnost byla v rozmezí od klinicky asymptomatické, přechodné a stopové proteinurie k nefrotickému syndromu, s velkou většinou případů klasifikovaných jako proteinurie stupně 1 (NCI-CTCAE v.3). Proteinurie stupně 3 byla hlášena až u 10,9 % léčených pacientů. Proteinurie stupně 4 (nefrotický syndrom) byla pozorována až u 1,4 % léčených pacientů. Před zahájením léčby přípravkem Avzivi se doporučuje vyšetřit moč na proteinurii. Ve většině klinických hodnocení vedla proteinurie ≥ 2 g/24 hodin k pozastavení podávání bevacizumabu až do úpravy na < 2 g/24 hodin.

Krvácení (viz bod 4.4)

Celková incidence krvácivých nežádoucích účinků stupně 3-5 dle NCI-CTCAE v.3 v klinických studiích napříč všemi indikacemi se u pacientů léčených bevacizumabem pohybovala mezi 0,4 % až 6,9 % ve srovnání s až 4,5 % u pacientů v kontrolní skupině s chemoterapií.

V klinické studii u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku (GOG-0240) byly hlášeny krvácivé nežádoucí účinky stupně 3-5 až u 8,3 % pacientek léčených bevacizumabem v kombinaci s paklitaxelem a topotekanem ve srovnání s až 4,6 % pacientek léčených paklitaxelem a topotekanem.

Krvácení, které bylo pozorováno v klinických hodnoceních, bylo většinou krvácením v důsledku onkologického onemocnění (viz níže), v menší míře se jednalo o slizniční krvácení (například epistaxe).

Krvácení související s nádorovým onemocněním (viz bod 4.4)

Velké nebo masivní plicní krvácení/hemoptýza bylo v klinických hodnoceních pozorováno především u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic. Mezi možné rizikové faktory patří histologický nález dlaždicových buněk, léčba antirevmatiky/antiflogistiky, léčba antikoagulancii, předchozí radioterapie, léčba bevacizumabem, anamnéza aterosklerózy, centrální uložení nádoru a kavitace v nádoru před léčbou nebo v jejím průběhu. Jedinými proměnnými, u kterých byla prokázána statisticky významná korelace s krvácením, byly léčba bevacizumabem a histologický nález dlaždicových buněk. Pacienti s nemalobuněčným karcinomem plic s histologickým nálezem dlaždicových buněk nebo se smíšeným typem s převahou dlaždicobuněčné složky byli z následujících klinických hodnocení fáze III vyloučeni, pacienti s neznámou histologií nádoru byli zařazeni.

U pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic s vyloučením predominantní dlaždicové histologie byla frekvence nežádoucích účinků všech stupňů až 9,3 % při léčbě bevacizumabem plus chemoterapií ve srovnání s až 5 % u pacientů léčených samotnou chemoterapií. Nežádoucí účinky stupně 3-5 byly pozorovány až u 2,3 % pacientů léčených bevacizumabem plus chemoterapií ve srovnání s < 1 % při samotné chemoterapii (NCI-CTCAE v.3). Velké nebo masivní plicní krvácení/hemoptýza se může objevit náhle a až dvě třetiny případů závažného plicního krvácení končily fatálně.

U pacientů s nádory tlustého střeva a konečníku bylo hlášeno gastrointestinální krvácení včetně krvácení z konečníku a melény. Tyto případy krvácení byly hodnoceny jako krvácení související s nádorem.

Krvácení spojené s onkologickým onemocněním bylo vzácně pozorováno i u jiných typů nádorů a v jiných lokalizacích nádorů, včetně případů krvácení v centrálním nervovém systému (CNS) u pacientů s metastázami v CNS (viz bod 4.4).

Incidence krvácení do CNS u pacientů s neléčenými metastázami v CNS, kteří dostávali bevacizumab, nebyla prospektivně hodnocena v randomizovaném klinickém hodnocení. V explorativní retrospektivní analýze dat ze 13 dokončených randomizovaných studií u pacientů s různými typy nádorů bylo krvácení do CNS (vždy stupně 4) během léčby bevacizumabem zaznamenáno u 3 pacientů z celkového počtu 91 (3,3 %) pacientů s metastázami v CNS, v porovnání s 1 případem (stupeň 5) z celkového počtu 96 pacientů (1 %), kteří nebyli vystaveni bevacizumabu. Ve dvou následujících studiích u pacientů s léčenými mozkovými metastázami (do kterých bylo zařazeno přibližně 800 pacientů) byl v době průběžné analýzy hlášen jeden případ krvácení do CNS stupně 2 u 83 subjektů léčených bevacizumabem (1,2 %) (NCI-CTCAE v.3).

Ve všech klinických studiích bylo slizniční krvácení pozorováno až u 50 % bevacizumabem léčených pacientů. Nejčastěji se jednalo o epistaxi 1. stupně dle NCI-CTCAE v.3, která trvala méně než 5 minut, odezněla bez léčebného výkonu a nevyžadovala jakékoli změny léčby bevacizumabem. Dle klinických dat o bezpečnosti se zdá, že incidence menšího slizničního krvácení (např. epistaxe) může být závislá na dávce.

Bylo rovněž zaznamenáno méně časté drobné slizniční krvácení v jiných lokalitách, jako krvácení v ústní dutině nebo vaginální krvácení.

Tromboembolie (viz bod 4.4)

Arteriální tromboembolie

U pacientů léčených bevacizumabem byla napříč klinickými studii pozorována zvýšená incidence arteriálních tromboembolických nežádoucích účinků, včetně cerebrovaskulárních příhod, infarktů myokardu, tranzitorních ischemických atak a dalších arteriálních tromboembolických nežádoucích účinků.

V klinických studiích celková incidence arteriálních tromboembolických nežádoucích účinků v ramenech s bevacizumabem dosahovala až 3,8 % ve srovnání s až 2,1 % v kontrolních ramenech s chemoterapií. Fatální zakončení bylo hlášeno u 0,8 % pacientů léčených bevacizumabem ve srovnání s 0,5 % pacientů léčených samotnou chemoterapií. Cerebrovaskulární příhody (včetně tranzitorních ischemických atak) se vyskytly až u 2,7 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s až 0,5 % pacientů léčených chemoterapií samotnou. Infarkt myokardu byl hlášen u až 1,4 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s až 0,7 % pacientů léčených chemoterapií samotnou.

Do klinické studie AVF2192g, která hodnotila bevacizumab v kombinaci s fluoruracilem/kyselinou folinovou, byli zařazováni pacienti s metastazujícím karcinomem tlustého střeva a konečníku, kteří nebyli kandidáty léčby irinotekanem. V této studii byly tromboembolické nežádoucí účinky pozorovány u 11 % (11/100) pacientů ve srovnání s 5,8 % (6/104) v kontrolní skupině s chemoterapií.

Žilní tromboembolie

Incidence žilních tromboembolických nežádoucích účinků v klinických studiích byla podobná u pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s pacienty léčených v kontrolních ramenech samotnou chemoterapií. Žilní tromboembolické nežádoucí účinky zahrnují hlubokou žilní trombózu, plicní embolii a tromboflebitidu.

V klinických studiích napříč indikacemi se celková incidence žilních tromboembolických nežádoucích účinků pohybovala mezi 2,8 % až 17,3 % u pacientů léčených bevacizumabem ve srovnání s 3,2 až 15,6 % v kontrolních ramenech.

Žilní tromboembolické nežádoucí účinky stupně 3-5 (NCI-CTCAE v.3) byly hlášeny až u 7,8 % pacientů léčených chemoterapií a bevacizumabem ve srovnání s až 4,9 % pacientů léčených samotnou chemoterapií (napříč indikacemi, kromě přetrvávajícího, rekurentního nebo metastazujícího karcinomu děložního čípku).

V klinické studii u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku (GOG-0240), byly hlášeny žilní tromboembolické příhody stupně 3-5 až u 15,6 % pacientek léčených bevacizumabem v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou ve srovnání s až 7,0 % pacientek léčených paklitaxelem a cisplatinou.

Pacienti, kteří prodělali žilní tromboembolický nežádoucí účinek, mohou být ve větším riziku recidivy, pokud jsou léčeni bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií než při léčbě samotnou chemoterapií.

Městnavé srdeční selhání

V klinických studiích s bevacizumabem bylo městnavé srdeční selhání pozorováno u všech dosud hodnocených indikací, ale vyskytovalo se především u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu. Ve čtyřech klinických hodnoceních fáze III (AVF2119g, E2100, BO17708 a AVF3694g) u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu bylo městnavé srdeční selhání stupně 3 a vyššího (NCI-CTCAE v.3) hlášeno až u 3,5 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s až 0,9 % v kontrolních ramenech. U pacientů ve studii AVF3694g, kteří dostali antracykliny souběžně s bevacizumabem, byla incidence městnavého srdečního selhání stupně 3 nebo vyššího v příslušném rameni s bevacizumabem nebo v kontrolním rameni podobná jako v jiných studiích u metastazujícího karcinomu prsu: 2,9 % v rameni s antracyklinem + bevacizumabem a 0 % v rameni s antracyklinem + placebem. Kromě toho byla ve studii AVF3694g incidence městnavého srdečního selhání všech

stupňů podobná v rameni s antracyklinem + bevacizumabem (6,2 %) a v rameni s antracyklinem + placebem (6,0 %).

U většiny pacientů, u kterých se ve studiích s metastazujícím karcinomem prsu projevilo městnavé srdeční selhání, došlo po odpovídající léčbě k úpravě příznaků a/nebo funkce levé srdeční komory.

Ve většině studií s bevacizumabem byli vyloučeni pacienti s preexistujícím městnavým srdečním selháním stupně II-IV dle NYHA (New York Heart Association) klasifikace, u těchto pacientů proto nejsou k dispozici žádné údaje o riziku městnavého srdečního selhání.

Předchozí expozice antracykliny a/nebo ozáření hrudní stěny mohou být možnými rizikovými faktory vzniku městnavého srdečního selhání.

Vyšší incidence městnavého srdečního selhání byla pozorována v klinické studii u pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem, pokud dostali bevacizumab a doxorubicin v kumulativní dávce vyšší než 300 mg/m². Tato klinická studie fáze III porovnávala rituximab/cyklofosamid/doxorubicin/vinkristin/prednison (R-CHOP) plus bevacizumab a R-CHOP bez bevacizumabu. I když incidence městnavého srdečního selhání byla v obou ramenech vyšší, než bylo dosud pozorováno při léčbě doxorubicinem, četnost byla vyšší v rameni R-CHOP plus bevacizumab. Tyto výsledky naznačují, že je třeba u pacientů, kteří jsou vystaveni kumulativním dávkám doxorubicinu vyšším než 300 mg/m² v kombinaci s bevacizumabem, zvážit pečlivé klinické pozorování s příslušným vyhodnocením kardiálních funkcí.

Hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktického šoku) / reakce na infuzi (viz bod 4.4 a níže uvedené Postmarketingové zkušenosti)

V některých klinických hodnoceních byly u pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání se samotnou chemoterapií častěji hlášeny anafylaktické a anafylaktoidní reakce. Incidence těchto reakcí byla v některých klinických hodnoceních s bevacizumabem častá (až 5 % pacientů léčených bevacizumabem).

Infekce

V klinické studii u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku (GOG-0240) byly hlášeny infekce stupně 3-5 až u 24 % pacientek léčených bevacizumabem v kombinaci s paklitaxelem a topotekanem ve srovnání s až 13 % pacientek léčených paklitaxelem a topotekanem.

Ovariální selhání / porucha fertility (viz body 4.4 a 4.6)

Ve studii fáze III NSABP C-08 s bevacizumabem v adjuvantní léčbě pacientů s karcinomem tlustého střeva byla incidence nových případů ovariálního selhání, které bylo definováno jako amenorea trvající 3 měsíce nebo déle, hladina FSH \geq 30 mIU/ml a negativní těhotenský test na β -HCG v séru, vyhodnocena u 295 premenopauzálních žen. Nové případy ovariálního selhání byly hlášeny u 2,6 % pacientek v rameni s režimem mFOLFOX-6 ve srovnání s 39 % v rameni s režimem mFOLFOX-6 + bevacizumab. Po ukončení léčby bevacizumabem se funkce vaječníků upravila u 86,2 % těchto hodnotitelných žen. Dlouhodobý vliv léčby bevacizumabem na fertilitu není znám.

Laboratorní odchylky

S léčbou bevacizumabem může souviset pokles počtu neutrofilů, pokles počtu leukocytů a přítomnost bílkoviny v moči.

Napříč klinickými studiemi byly zaznamenány následující laboratorní odchylky stupně 3 a 4 (NCI-CTCAE v.3), které se vyskytly u pacientů léčených bevacizumabem s rozdílem nejméně 2 % ve srovnání s odpovídajícími kontrolními skupinami: hyperglykemie, pokles hladiny hemoglobinu, hypokalemie, hyponatremie, pokles počtu leukocytů, zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Klinické studie prokázaly, že přechodná zvýšení hladiny kreatininu v séru (v rozsahu 1,5-1,9násobku od výchozí hladiny), s proteinurií i bez proteinurie, souvisejí s použitím bevacizumabu. Pozorované

zvýšení kreatininu v séru nesouviselo s vyšším výskytem klinických projevů poruchy funkce ledvin u pacientů léčených bevacizumabem.

Další zvláštní populace

Starší pacienti

V randomizovaných klinických studiích byl při léčbě přípravkem Avzivi věk pacienta > 65 let spojen se zvýšeným rizikem rozvoje arteriální tromboembolie včetně cerebrovaskulárních příhod, tranzitorních ischemických atak a infarktu myokardu. Dalšími účinky pozorovanými s vyšší frekvencí při léčbě bevacizumabem u pacientů nad 65 let než u pacientů ve věku ≤ 65 let byly: leukopenie a trombocytopenie stupně 3-4 (NCI-CTCAE v.3) a neutropenie všech stupňů, průjemy, nauzea, bolest hlavy a únava (viz bod 4.4 a 4.8 odstavce *Tromboembolie*). V jedné klinické studii byla incidence hypertenze stupně ≥ 3 dvojnásobně vyšší u pacientů ve věku > 65 let než u mladší věkové skupiny (< 65 let). Ve studii u pacientek s rekurentním karcinomem vaječníků rezistentním k platině byly také hlášeny alopecie, mukozitida, periferní sensorická neuropatie, proteinurie a hypertenze a jejich výskyt byl minimálně o 5 % vyšší v rameni CHT+BV u pacientů ve věku ≥ 65 let léčených bevacizumabem, ve srovnání s pacienty ve věku < 65 let léčených bevacizumabem.

Při léčbě bevacizumabem nebyla u starších pacientů (> 65 let) pozorována zvýšená incidence jiných příhod včetně gastrointestinální perforace, komplikací při hojení ran, městnavého srdečního selhání a krvácení ve srovnání s pacienty ve věku ≤ 65 let léčenými bevacizumabem.

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu u dětí a dospívajících do 18 let nebyly stanoveny.

Ve studii BO25041 s bevacizumabem přidaným k postoperační radioterapii se současně podávaným temozolomidem adjuvantně u pediatriké populace s nově diagnostikovaným supratentoriálním, infratentoriálním, cerebelárním nebo pedunkulárním gliomem vysokého stupně malignity byl bezpečnostní profil srovnatelný s bezpečnostním profilem dospělých léčených bevacizumabem.

Ve studii BO20924 s bevacizumabem přidaným ke standardní léčbě metastazujícího sarkomu měkkých tkání typu rhabdomyosarkomu a non-rhabdomyosarkomu byl bezpečnostní profil dětí léčených bevacizumabem srovnatelný s bezpečnostním profilem dospělých léčených bevacizumabem.

Bevacizumab není schválen k použití u pacientů mladších 18 let. V publikované literatuře se uvádí, že u pacientů mladších 18 let léčených bevacizumabem byly pozorovány případy non-mandibulární osteonekrózy.

Postmarketingové zkušenosti:

Tabulka 3: Nežádoucí účinky při postmarketingovém použití

<i>Třídy orgánových systémů</i>	<i>Nežádoucí účinek (frekvence*)</i>
<i>Infekce a infestace</i>	Nekrotizující fasciitida, obvykle sekundární po předchozích komplikacích při hojení rány, gastrointestinální perforaci nebo vzniku píštěle (vzácné) (viz také bod 4.4)
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Hypersenzitivní reakce a reakce na infuzi (časté); s následujícími možnými společnými příznaky: dyspnoe/dýchací obtíže, návaly horka/zrudnutí/vyrážka, hypotenze nebo hypertenze, nízká saturace kyslíkem, bolest na hrudi, ztuhlost a nauzea/zvracení (viz též výše bod 4.4 a <i>Hypersenzitivní reakce/reakce na infuzi</i>). Anafylaktický šok (vzácné) (viz též bod 4.4).
<i>Poruchy nervového systému</i>	Hypertenzní encefalopatie (velmi vzácné) (viz též bod 4.4 a <i>Hypertenze</i> v bodě 4.8) Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES), (vzácné) (viz též bod 4.4)
<i>Cévní poruchy</i>	Renální trombotická mikroangiopatie, která může být klinicky manifestovaná proteinurií (není známo) při nebo bez současného

	podávání sunitinibu. Další informace o proteinurii viz bod 4.4 a <i>Proteinurie</i> v bodě 4.8
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Perforace nosní přepážky (není známo) Plicní hypertenze (není známo) Dysfonie (časté)
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Gastrointestinální vřed (není známo)
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Perforace žlučníku (není známo)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	U pacientů léčených bevacizumabem byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti, ve většině případů u pacientů se známými riziky osteonekrózy čelisti, zejména expozicí intravenózně podávanými bisfosfonáty a/nebo anamnézou stomatologického onemocnění, které vyžadovalo invazivní stomatologické výkony (viz také bod 4.4)
	U pediatrických pacientů léčených bevacizumabem byly hlášeny případy non-mandibulární osteonekrózy (viz bod 4.8, Pediatrická populace).
<i>Vrozené, dědičné a genetické vady</i>	U žen léčených bevacizumabem samotným nebo v kombinaci se známými embryotoxickými chemoterapeutiky byly pozorovány případy fetálních abnormalit (viz bod 4.6)

* Pokud je frekvence uvedena, byla odvozena z dat z klinických studií.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Po podání nejvyšší testované dávky (20 mg/kg tělesné hmotnosti, podávané intravenózně každé 2 týdny) se u několika pacientů objevila silná migréna.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika a imunomodulační léčiva, cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka-léčivo, ATC kód: L01FG01

Avzivi je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

Bevacizumab se váže na protein zvaný vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), klíčový mediátor vaskulogeneze a angiogeneze, a tím inhibuje vazbu VEGF na jeho receptory, receptor Flt-1 (VEGFR-1) a KDR (VEGFR-2) na povrchu endotelových buněk. Neutralizace biologické aktivity vede k regresi nádorové cévní sítě, normalizuje přetrvávající nádorovou cévní síť a brání vzniku nových nádorových cév, a tím inhibuje růst nádoru.

Farmakodynamické účinky

Podávání bevacizumabu nebo jeho původní myši protilátky v modelech s xenotransplantáty nádorů u nahých myši mělo za následek extenzivní protinádorovou aktivitu u lidských malignit, včetně karcinomu tlustého střeva, prsu, slinivky břišní a prostaty. Byla inhibována progresse metastazujícího onemocnění a snížena mikrovaskulární permeabilita.

Klinická účinnost

Metastazující karcinom tlustého střeva nebo konečníku

Bezpečnost a účinnost doporučené dávky (5 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za dva týdny) při léčbě metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo konečníku byly hodnoceny ve třech randomizovaných aktivně kontrolovaných klinických studiích v kombinaci s chemoterapií první linie založené na podávání fluoropyrimidinu. Bevacizumab byl kombinován se dvěma chemoterapeutickými režimy:

- AVF2107g: Týdenní režim dávkování irinotekan/bolus fluoruracil/kyselina folinová (IFL) po dobu 4 týdnů během každého 6týdenního cyklu (režim Saltz).
- AVF0780g: V kombinaci s fluoruracilem/kyselinou folinovou ve formě bolusu (FU/LV) po dobu 6 týdnů během každého 8týdenního cyklu (režim Roswell Park).
- AVF2192g: V kombinaci s FU/FA ve formě bolusu po dobu 6 týdnů během každého 8týdenního cyklu (režim Roswell Park) u pacientů, kteří nebyli vhodnými kandidáty pro léčbu první linie irinotekanem.

Byly provedeny další tři studie s bevacizumabem u pacientů s kolorektálním karcinomem: v první (NO16966), ve druhé linii bez předchozí léčby bevacizumabem (E3200) a ve druhé linii po progresi onemocnění v první linii při předchozí léčbě bevacizumabem (ML18147). V těchto studiích byl bevacizumab podáván v níže uvedených dávkách v kombinaci s režimy FOLFOX-4 (5FU/LV/oxaliplatinou), XELOX (kapecitabin/oxaliplatinou) a fluoropyrimidin/irinotekan a fluoropyrimidin/oxaliplatinou:

- NO16966: Bevacizumab v dávce 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny v kombinaci s perorálně podávaným kapecitabinem a intravenózně podávanou oxaliplatinou (XELOX) nebo bevacizumabem v dávce 5 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny v kombinaci s leukovorinem plus fluoruracilem podaným jako bolus a následnou infuzí fluoruracilu, a s intravenózně podávanou oxaliplatinou (FOLFOX-4).
- E3200: Bevacizumab v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny v kombinaci s leukovorinem plus fluoruracilem podaným jako bolus a následnou infuzí fluoruracilu, a s intravenózně podávanou oxaliplatinou (FOLFOX-4) u pacientů dosud neléčených bevacizumabem.
- ML18147: Bevacizumab v dávce 5,0 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny nebo bevacizumab v dávce 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny v kombinaci s fluoropyrimidinem/irinotekanem nebo fluoropyrimidinem/oxaliplatinou u pacientů s progresí onemocnění po léčbě bevacizumabem v první linii. Použití režimu s irinotekanem nebo oxaliplatinou bylo změněno v závislosti na použití oxaliplatinou nebo irinotekanu v první linii.

AVF2107g

Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou klinickou studii fáze III. s účinnou léčbou jako kontrolou hodnotící působení bevacizumabu v kombinaci s IFL jako léčby první linie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo konečníku. Osm set třináct pacientů bylo randomizováno do tří skupin: kombinace IFL + placebo (skupina 1), nebo kombinace IFL + bevacizumab (5 mg/kg jednou za 2 týdny, skupina 2). Třetí skupina 110 pacientů dostávala kombinaci bolus FU/FA + bevacizumab (skupina 3). Tak, jak bylo stanoveno na začátku, do skupiny 3 se již nezařazovali noví pacienti, jakmile byla stanovena bezpečnost léčby bevacizumabem s režimem IFL a následně uznána za přijatelnou. Se všemi léčbami se pokračovalo až do progresu onemocnění. Celkový průměrný věk zúčastněných pacientů byl 59,4 let; celkový stav pacienta hodnocený podle škály ECOG byl u 56,6 % pacientů 0, u 43 % hodnota 1 a u 0,4 % hodnota 2. 15,5 % pacientů podstoupilo předchozí radioterapii a 28,4 % podstoupilo předchozí chemoterapii.

Primární proměnnou účinnosti ve studii bylo celkové přežití. Přidání bevacizumabu k IFL způsobilo statisticky významné prodloužení celkové doby přežití, doby přežití bez progresu a míry výskytu celkové odpovědi (viz tabulka 4). Klinický přínos, měřeno celkovým přežitím, byl zaznamenán u všech specifikovaných podskupin pacientů, včetně těch rozdělených podle věku, pohlaví, stupně ovlivnění běžných denních aktivit závažností onemocnění, místa výskytu primárního nádoru, počtu zasažených orgánů a délky trvání metastazujícího onemocnění.

Výsledky týkající se účinnosti bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií IFL jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Výsledky týkající se účinnosti zjištěné v rámci klinického hodnocení AVF2107g

	AVF2107g	
	Skupina 1 IFL + placebo	Skupina 2 IFL + bevacizumab ^a
Počet pacientů	411	402
Celkové přežití		
Medián (měsíce)	15,6	20,3
95% interval spolehlivosti	14,29-16,99	18,46-24,18
Poměr rizik ^b	0,660 (p = 0,00004)	
Doba přežití bez progresse		
Medián (měsíce)	6,2	10,6
Poměr rizik	0,54 (p < 0,0001)	
Míra výskytu celkové odpovědi		
Výskyt (%)	34,8	44,8
	(p = 0,0036)	

^a 5 mg/kg každé 2 týdny

^b Vztahený ke kontrolní skupině

IFL = irinotekan/fluorouracil / kyselina folinová

U 110 pacientů, kteří byli randomizováni do léčebné skupiny 3 (FU/FA + bevacizumab), byl před ukončením tohoto ramene medián doby celkového přežití 18,3 měsíce a medián doby přežití bez progresse onemocnění 8,8 měsíců.

AVF2192g

Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, klinickou studii fáze II s aktivní kontrolou hodnotící účinnost a bezpečnost léčby bevacizumabem v kombinaci s FU/FA jako léčby první linie metastazujícího karcinomu tlustého střeva a konečníku u pacientů, kteří nebyli vhodnými kandidáty k léčbě první linie irinotekanem. Sto pět pacientů bylo randomizováno do skupiny dostávající kombinaci FU/FA + placebo a 104 pacienti v druhé skupině dostávali kombinaci FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg jednou za 2 týdny). Léčba pokračovala až do progresse onemocnění. Přidání bevacizumabu v dávce 5 mg/kg jednou za dva týdny k FU/FA mělo za následek vyšší míru výskytu objektivní odpovědi na léčbu, významně delší období přežití bez progresse onemocnění a trend k prodloužení doby přežití v porovnání se samotnou chemoterapií FU/FA.

AVF0780g

Jednalo se o randomizovanou, otevřenou klinickou studii fáze II s aktivní kontrolou zkoumající působení bevacizumabu v kombinaci s FU/LV jako léčbu první linie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo konečníku. Medián věku pacientů byl 64 let, 19 % pacientů podstoupilo předchozí chemoterapii a 14 % předchozí radioterapii. Sedmdesát jedna pacientů bylo randomizováno do skupin dostávajících buď FU/FA ve formě bolusu nebo FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg jednou za 2 týdny). Třetí skupina 33 pacientů dostávala FU/FA ve formě bolusu + bevacizumab (10 mg/kg jednou za 2 týdny). Pacienti byli léčeni až do progresse onemocnění. Primárními cílovými parametry studie byly míra výskytu objektivní odpovědi na léčbu a doba přežití bez progresse onemocnění. Přidání bevacizumabu v dávce 5 mg/kg jednou za dva týdny k FU/FA mělo za následek vyšší míru výskytu objektivní odpovědi na léčbu, delší dobu přežití bez progresse onemocnění a trend k prodloužení období přežití v porovnání se samotnou chemoterapií FU/FA (viz tabulka 5). Tyto výsledky týkající se účinnosti odpovídají výsledkům získaným z klinického hodnocení AVF2107g.

Výsledky týkající se účinnosti zjištěné v rámci klinických hodnocení AVF0780g a AVF2192g zkoumající působení bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií FU/FA jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky týkající se účinnosti zjištěné v rámci klinických hodnocení AVF0780g a AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	FU/FA	FU/FA + bevacizumab a	FU/FA + bevacizumab b	FU/FA + placebo	FU/FA + bevacizumab
Počet pacientů	36	35	33	105	104
Celkové přežití					
Medián (měsíce)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95% interval spolehlivosti				10,35-16,95	13,63-19,32
Poměr rizik ^c	-	0,52	1,01		0,79
p-hodnota		0,073	0,978		0,16
Doba přežití bez progresu					
Medián (měsíce)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Poměr rizik		0,44	0,69		0,5
p-hodnota	-	0,0049	0,217		0,0002
Míra výskytu celkové odpovědi					
Výskyt (procenta)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95% interval spolehlivosti	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
Trvání odpovědi na léčbu					
Medián (měsíce)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25.-75. percentil (měsíce)	5,5-NR	6,1-NR	3,8-7,8	5,59-9,17	5,88-13,01

^a 5 mg/kg jednou za 2 týdny

^b 10 mg/kg jednou za 2 týdny

^c Vztahující se ke kontrolní skupině

NR = nebylo dosaženo

FU/FA = fluorouracil / kyselina folinová

NO16966

Dvojitě zaslepená (pro bevacizumab) klinická studie fáze III hodnotila bevacizumab v dávce 7,5 mg/kg v kombinaci s perorálním kapecitabinem a intravenózně podávanou oxaliplatinou (XELOX) podávanými v třítýdenním režimu nebo bevacizumab v dávce 5 mg/kg v kombinaci s leukovorinem plus fluorouracilem podaným jako bolus a následnou infuzí fluorouracilu a s intravenózně podávanou oxaliplatinou (FOLFOX-4) podávanými ve dvoutýdenním režimu. Klinické hodnocení mělo dvě části: úvodní nezaslepenou část se dvěma rameny (část I), ve které byli pacienti randomizováni do dvou různých léčebných skupin (XELOX a FOLFOX-4,) a následné části 2×2 faktoriálové se 4 rameny (část II), v níž byli pacienti randomizováni do čtyř léčebných skupin (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). V části II byla léčba týkající se bevacizumabu dvojitě zaslepená.

V části II klinického hodnocení bylo do každého ze 4 ramen randomizováno kolem 350 pacientů.

Tabulka 6: Léčebné režimy v klinickém hodnocení NO16966 (metastazující karcinom tlustého střeva a konečníku)

	Léčba	Úvodní dávka	Režim
FOLFOX-4 nebo FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatina	85 mg/m ² intravenózně 2 h	Oxaliplatina den 1 Leukovorin den 1 a 2 fluorouracil intravenózní bolus/infuze, obojí den 1 a 2
	Leukovorin Fluorouracil	200 mg/m ² intravenózně 2 h 400 mg/m ² intravenózně bolus, 600 mg/m ² intravenózně 22 h	
	Placebo nebo bevacizumab	5 mg/kg intravenózně 30-90 min	Den 1, před FOLFOX-4, každé 2 týdny
XELOX nebo XELOX+ bevacizumab	Oxaliplatina	130 mg/m ² intravenózně 2 h	Oxaliplatina den 1 Kapecitabin perorálně po dobu dvou týdnů. (následně jeden týden bez léčby)
	Kapecitabin	1000 mg/m ² perorálně dvakrát denně	
	Placebo nebo bevacizumab	7,5 mg/kg intravenózně 30-90 min	Den 1, před XELOX, každé 3 týdny
Fluorouracil: intravenózní bolus bezprostředně po leukovorinu			

mCRC = metastazující karcinom tlustého střeva nebo konečníku

FOLFOX-4 = leukovorin plus fluorouracil jako bolus a následně infuze fluorouracilu s intravenózně podávanou oxaliplatinou

XELOX = perorálně podávaný kapecitabin a intravenózně podávaná oxaliplatina

Primárním parametrem hodnocení účinnosti byla doba přežití bez progresu onemocnění. Toto klinické hodnocení mělo dva primární cíle: prokázat, že režim XELOX nemá nižší účinnost než FOLFOX-4, a prokázat, že bevacizumab v kombinaci s chemoterapií FOLFOX-4 nebo XELOX je účinnější než chemoterapie samotná. Oba tyto primární cíle byly splněny:

- Byla prokázána non-inferiorita ramen s režimem XELOX ve srovnání s rameny s režimem FOLFOX-4 při celkovém porovnání doby přežití bez progresu a doby celkového přežití u hodnotitelné populace, která dokončila studii podle protokolu.
- Superiorita ramen obsahujících bevacizumab ve srovnání se samotnou chemoterapií byla prokázána při zhodnocení doby přežití bez progresu u všech pacientů se záměrem léčit (intent-to-treat; ITT populace) (tabulka 7).

Sekundární analýzy doby přežití bez progresu založené na hodnocení odpovědi „na léčbě“ potvrdily významně vyšší klinický prospěch pro pacienty léčené bevacizumabem (analýza je uvedena v tabulce 7), což je v souladu se statisticky významným prospěchem pozorovaným v souhrnné analýze.

Tabulka 7: Klíčové výsledky účinnosti pro průkaz superiority (ITT populace, klinické hodnocení NO16966)

Cílový parametr (měsíce)	FOLFOX-4 nebo XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 nebo XELOX + Bevacizumab (n = 699)	p-hodnota
Primární cílový parametr			
Medián doby přežití bez progrese**	8,0	9,4	0,0023
Poměr rizik (97,5% interval spolehlivosti) ^a	0,83 (0,72-0,95)		
Sekundární cílový parametr			
Medián doby přežití bez progrese (na léčbě)**	7,9	10,4	< 0,0001
Poměr rizik (97,5% interval spolehlivosti)	0,63 (0,52-0,75)		
Míra výskytu celkové odpovědi (vyhodnocení zkoušejícím)**	49,2 %	46,5 %	
Medián doby celkového přežití*	19,9	21,2	0,0769
Poměr rizik (97,5% interval spolehlivosti)	0,89 (0,76-1,03)		

* Analýza celkového přežití dle klinických dat ke dni 31. ledna 2007

** Primární analýza dle klinických dat ke dni 31. ledna 2006

^a Ve vztahu ke kontrolnímu rameni

FOLFOX-4 = leukovorin plus fluorouracil jako bolus a následně infuze fluorouracilu s intravenózně podávanou oxaliplatinou

XELOX = perorálně podávaný kapecitabin a intravenózně podávaná oxaliplatin

PFS = doba přežití bez progrese

V podskupině léčené režimem FOLFOX činil medián doby přežití bez progrese 8,6 měsíce při podávání placebo a 9,4 měsíce u pacientů léčených bevacizumabem, poměr rizik = 0,89; 97,5% interval spolehlivosti = [0,73; 1,08], $p = 0,1871$, odpovídající hodnoty v podskupině léčené režimem XELOX byly 7,4 versus 9,3 měsíce, poměr rizik 0,77; 97,5% interval spolehlivosti = [0,63, 0,94]; $p = 0,0026$.

Medián doby přežití činil 20,3 měsíce při podávání placebo a 21,2 měsíce u pacientů léčených bevacizumabem v podskupině s režimem FOLFOX, poměr rizik 0,94; 97,5% interval spolehlivosti = [0,75; 1,16], $p = 0,4937$, odpovídající hodnoty v podskupině s režimem XELOX jsou 19,2 versus 21,4 měsíce, poměr rizik 0,84; 97,5% interval spolehlivosti = [0,68; 1,04], $p = 0,0698$.

ECOG E3200

Toto otevřené randomizované klinické hodnocení fáze III s aktivní kontrolou hodnotilo bevacizumab v dávce 10 mg/kg v kombinaci s leukovorinem plus fluoruracilem podaným jako bolus a následnou infuzí fluoruracilu a s intravenózně podávanou oxaliplatinou (FOLFOX-4) podávanými každé 2 týdny u již dříve léčených pacientů (druhá linie) s pokročilým karcinomem tlustého střeva nebo konečníku. V ramenech s chemoterapií byla použita kombinace FOLFOX-4 ve stejných dávkách a režimu, jak je uvedeno v tabulce 6 pro klinické hodnocení NO16966.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v této studii byla celková doba přežití definovaná jako doba od randomizace do úmrtí z jakýchkoli příčin. Bylo randomizováno 829 pacientů (292 pacientů v režimu FOLFOX-4, 293 pacientů v režimu bevacizumab + FOLFOX-4 a 244 pacientů v režimu monoterapie bevacizumabem). Přidání bevacizumabu k režimu FOLFOX-4 vedlo ke statisticky významnému prodloužení doby přežití. Bylo pozorováno rovněž statisticky významné prodloužení doby přežití bez progrese a zvýšení míry výskytu objektivní odpovědi (viz tabulka 8).

Tabulka 8: Výsledky účinnosti v klinickém hodnocení E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab ^a
Počet pacientů	292	293
Celkové přežití		
Medián (měsíce)	10,8	13,0
95% interval spolehlivosti	10,12-11,86	12,09-14,03
Poměr rizik ^b	0,751 (p-hodnota = 0,0012)	
Doba přežití bez progresse		
Medián (měsíce)	4,5	7,5
Poměr rizik ^b	0,518 (p-hodnota < 0,0001)	
Míra výskytu objektivní odpovědi		
Výskyt	8,6 %	22,2 %
	(p-hodnota < 0,0001)	

^a 10 mg/kg každé 2 týdny

^b Ve vztahu ke kontrolnímu rameni

FOLFOX-4 = leukovorin plus fluorouracil jako bolus a následně infuze fluorouracilu s intravenózně podávanou oxaliplatinou

Nebyl pozorován významný rozdíl v době celkového přežití u pacientů léčených bevacizumabem v monoterapii ve srovnání s pacienty léčenými režimem FOLFOX-4. Doba přežití bez progresse a míra výskytu objektivní odpovědi byly v rameni s bevacizumabem v monoterapii horší při porovnání s ramenem FOLFOX-4.

ML18147

Toto randomizované, kontrolované otevřené klinické hodnocení fáze III hodnotilo bevacizumab v dávce 5,0 mg/kg každé 2 týdny nebo 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s režimem chemoterapie s fluoropyrimidinem ve srovnání se samotným režimem chemoterapie s fluoropyrimidinem u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u kterých došlo k progresi při první linii léčby režimem obsahujícím bevacizumab.

Pacienti s histologicky potvrzeným metastazujícím kolorektálním karcinomem a s progresí onemocnění byli randomizováni v poměru 1:1 do 3 měsíců od ukončení léčby bevacizumabem v první linii k léčbě chemoterapií s fluoropyrimidinem/oxaliplatinou nebo fluoropyrimidinem/irinotekanem (režim chemoterapie změněn v závislosti na chemoterapii v první linii) s bevacizumabem nebo bez bevacizumabu. Léčba byla podávána do progresse nemoci nebo nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití, které bylo definováno jako doba od randomizace do úmrtí z jakýchkoli příčin.

Bylo randomizováno celkem 820 pacientů. Přidání bevacizumabu k režimu chemoterapie s fluoropyrimidinem vedlo ke statisticky významnému prodloužení přežití pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u kterých došlo k progresi při první linii léčby režimem obsahujícím bevacizumab (hodnoceno 819 randomizovaných pacientů = ITT populace) (viz tabulka 9).

Tabulka 9: Výsledky účinnosti v klinickém hodnocení ML18147 (ITT populace)

	ML18147	
	Režim chemoterapie s fluoropyrimidinem/irinotekanem nebo fluoropyrimidinem/oxaliplatinou	Režim chemoterapie s fluoropyrimidinem/irinotekanem nebo fluoropyrimidinem/oxaliplatinou + bevacizumabem ^a
Počet pacientů	410	409
Celkové přežití		
Medián (měsíce)	9,8	11,2
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,81 (0,69-0,94) (p-hodnota = 0,0062)	
Doba přežití bez progresu		
Medián (měsíce)	4,1	5,7
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,68 (0,59-0,78) (p-hodnota < 0,0001)	
Míra výskytu objektivní odpovědi (ORR)		
Pacienti zahrnutí do analýzy	406	404
Výskyt	3,9 %	5,4 %
	(p-hodnota = 0,3113)	

^a 5,0 mg/kg každé 2 týdny nebo 7,5 mg/kg každé 3 týdny

Bylo zaznamenáno rovněž statisticky významné zlepšení přežití bez progresu. Míra výskytu objektivní odpovědi byla v obou léčebných ramenech nízká a rozdíl nebyl statisticky významný.

Ve studii E3200 byl u pacientů bevacizumabem dosud neléčených použit bevacizumab v dávce odpovídající ekvivalentu 5 mg/kg/týden, zatímco ve studii ML18147 u pacientů bevacizumabem již dříve léčených byl použit bevacizumab v dávce odpovídající ekvivalentu 2,5 mg/kg/týden. Možnost vzájemného srovnání údajů o účinnosti a bezpečnosti mezi studii je omezena rozdíly studií, zejména rozdílnými populacemi pacientů, předchozí expozicí bevacizumabu a režimy chemoterapie. Obojí dávkování bevacizumabu odpovídající ekvivalentu 5 mg/kg/týden a 2,5 mg/kg/týden vedlo ke statisticky významnému přínosu v celkovém přežití (poměr rizik 0,751 ve studii E3200 a poměr rizik 0,81 ve studii ML18147) a přežití bez progresu (poměr rizik 0,518 ve studii E3200 a poměr rizik 0,68 ve studii ML18147). Co se týká bezpečnosti, ve srovnání se studii ML18147 byla ve studii E3200 celkově vyšší incidence nežádoucích účinků stupně 3-5.

Metastazující karcinom prsu

Byly provedeny dvě velké studie fáze III, ve kterých byla hodnocena účinnost bevacizumabu v kombinaci se dvěma individuálními chemoterapeutiky měřená dobou přežití bez progresu, což byl primární cílový parametr účinnosti těchto studií. V obou studiích bylo pozorováno klinicky a statisticky významné zlepšení přežití bez progresu.

Níže jsou shrnuty výsledky přežití bez progresu pro individuální chemoterapeutika zahrnutá v indikaci:

- Studie E2100 (paklitaxel)
 - Prodloužení mediánu doby přežití bez progresu o 5,6 měsíce, poměr rizik 0,421 (p < 0,0001, 95% interval spolehlivosti 0,343; 0,516)
- Studie AVF3694g (kapecitabin)
 - Prodloužení mediánu doby přežití bez progresu o 2,9 měsíce, poměr rizik 0,69 (p = 0,0002, 95% interval spolehlivosti 0,56; 0,84)

Další podrobnosti o jednotlivých studiích a jejich výsledcích jsou uvedeny níže.

ECOG E2100

Otevřené randomizované multicentrické klinické hodnocení E2100 s aktivní kontrolou mělo za cíl vyhodnotit léčbu bevacizumabem v kombinaci s paklitaxelem u pacientek s lokálně rekurentním nebo metastazujícím karcinomem prsu, které dosud nebyly léčeny chemoterapií pro lokálně rekurentní nebo metastazující onemocnění. Pacientky byly randomizovány do skupiny léčené pouze paklitaxelem (dávka 90 mg/m² podávaná intravenózní infuzí trvající 1 hodinu, podávaná jedenkrát týdně 3 týdny po sobě s přestávkou 4. týden), nebo do skupiny léčené paklitaxelem v kombinaci s bevacizumabem (dávka 10 mg/kg podávaná intravenózní infuzí každé dva týdny). Předchozí hormonální terapie metastazujícího onemocnění byla povolena. Adjuvantní léčba taxany byla přípustná, pouze pokud byla dokončena alespoň 12 měsíců před vstupem pacientky do klinického hodnocení. Z celkového počtu 722 pacientek, které se účastnily klinického hodnocení a které již prodělaly předchozí léčbu trastuzumabem nebo u nichž nebyla léčba trastuzumabem vhodná, měla většina pacientek (90 %) HER-2 negativní onemocnění, u menšího počtu pacientek nebyla pozitivita HER-2 známa (8 %) nebo nebyla potvrzena (2 %). Šedesát pět procent pacientek absolvovalo mimo to také adjuvantní chemoterapii, včetně 19 % pacientek již dříve léčených taxany a 49 % pacientek s předchozí léčbou antracykliny. Pacientky s metastázami do centrálního nervového systému včetně pacientek s již léčenými lézemi v mozku nebo pacientky po resekci těchto lézí byly ze studie vyloučeny.

V klinickém hodnocení E2100 byly pacientky léčeny až do progresu onemocnění. Pokud bylo nutné přerušit záhy chemoterapii, léčba samotným bevacizumabem pokračovala až do progresu onemocnění. Charakteristiky pacientek byly obdobné v obou léčebných skupinách. Primárním cílovým parametrem tohoto klinického hodnocení byla doba přežití bez progresu (PFS), definovaná na základě vyhodnocení progresu onemocnění zkoušejícím. Kromě toho bylo provedeno rovněž zhodnocení primárního cílového parametru nezávislým kontrolním orgánem. Výsledky klinického hodnocení jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: Výsledky účinnosti zjištěné v klinickém hodnocení E2100:

Doba přežití bez progresu				
	Hodnocení zkoušejícím*		Hodnocení nezávislým kontrolním orgánem (IRF)	
	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/bevacizumab (n = 368)	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/bevacizumab (n = 368)
Medián doby přežití bez progresu (měsíce)	5,8	11,4	5,8	11,3
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Míra výskytu odpovědi (pacienti s měřitelným onemocněním)				
	Hodnocení zkoušejícím*		Hodnocení nezávislým kontrolním orgánem (IRF)	
	Paklitaxel (n = 273)	Paklitaxel/bevacizumab (n = 252)	Paklitaxel (n = 243)	Paklitaxel/bevacizumab (n = 229)
% pacientů s objektivní odpovědí	23,4	48,0	22,2	49,8
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	

* Primární analýza

IRF = hodnocení nezávislým kontrolním orgánem (*independent review facility*)

Celkové přežití		
	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/bevacizumab (n = 368)
Medián doby celkového přežití (měsíce)	24,8	26,5
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-hodnota	0,1374	

Klinický přínos léčby bevacizumabem vyjádřený pomocí PFS byl pozorován ve všech předem specifikovaných testovaných podskupinách (včetně intervalu bez známek onemocnění, počtu metastazujících ložisek, předchozí adjuvantní chemoterapie a stanovení receptorů pro estrogen (ER)).

AVF3694g

Studie AVF3694g byla multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III, jejímž cílem bylo zhodnocení účinnosti a bezpečnosti bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s chemoterapií plus placebem v první linii léčby pacientů s HER2-negativním metastazujícím nebo lokálně rekurentním karcinomem prsu.

Chemoterapie byla zvolena zkoušejícím před randomizací v poměru 2:1 k léčbě chemoterapie plus bevacizumab nebo chemoterapie plus placebo. Možnosti chemoterapie zahrnovaly kapecitabin, taxan (paklitaxel vázaný na bílkovinu, docetaxel), režim s antracyklinem (doxorubicin/cyklofosfamid, epirubicin/cyklofosfamid, fluoruracil/doxorubicin/cyklofosfamid, fluoruracil/epirubicin/cyklofosfamid) podané každé 3 týdny. Bevacizumab nebo placebo byly podávány v dávce 15 mg/kg každé 3 týdny.

Tato studie sestávala ze zasklepené léčebné fáze, volitelné nezaslepené fáze po progresi a fáze sledování přežití. V zasklepené léčebné fázi pacienti dostali chemoterapii a léčivý přípravek (bevacizumab nebo placebo) každé 3 týdny do progresu onemocnění, toxicity omezující léčbu nebo úmrtí.

Po zdokumentované progresi onemocnění mohli pacienti, kteří vstoupili do volitelné nezaslepené fáze studie, být léčeni nezaslepeným bevacizumabem společně se širokým spektrem léčby druhé linie.

Statistické analýzy byly provedeny nezávisle pro 1) pacienty, kteří dostali kapecitabin v kombinaci s bevacizumabem nebo placebem; 2) pacienty, kteří dostali chemoterapeutický režim s taxanem nebo antracyklinem v kombinaci s bevacizumabem nebo placebem. Primárním cílovým parametrem účinnosti této studie bylo stanovení doby přežití bez progresu dle hodnocení zkoušejícího. Navíc byl primární cílový parametr hodnocen rovněž nezávislou komisí (IRC; *independent review committee*).

Výsledky z konečné, protokolem definované analýzy této studie pro dobu přežití bez progresu a míry výskytu odpovědí pro kohortu studie AVF3694g s kapecitabinem, které měly nezávislou statistickou sílu, jsou uvedeny v tabulce 11. Jsou uvedeny rovněž výsledky explorativního hodnocení celkového přežití po dalších 7 měsících sledování (zemřelo přibližně 46 % pacientů). V otevřené fázi studie dostalo bevacizumab 62,1 % pacientů v rameni kapecitabin + placebo a 49,9 % pacientů v rameni kapecitabin + bevacizumab.

Tabulka 11: Data o účinnosti ve studii AVF3694g: – Kapecitabin a bevacizumab/placebo

Doba přežití bez progres ^b				
	Hodnocení zkoušejícím		Hodnocení nezávislou hodnotící komisí	
	Kapecitabin + placebo (n = 206)	Kapecitabin + bevacizumab (n = 409)	Kapecitabin + placebo (n = 206)	Kapecitabin + bevacizumab (n = 409)
Medián doby přežití bez progres ^b (měsíce)	5,7	8,6	6,2	9,8
Poměr rizik proti rameni s placebem (95% interval spolehlivosti)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-hodnota	0,0002		0,0011	
Míra výskytu odpovědí (pacienti s měřitelným onemocněním) ^b				
	Kapecitabin + placebo (n = 161)		Kapecitabin + bevacizumab (n = 325)	
% pacientů s objektivní odpovědí	23,6		35,4	
p-hodnota	0,0097			
Celkové přežití ^b				
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-hodnota (explorativní)	0,33			

^a 1 000 mg/m² perorálně 2x denně po dobu 14 dní každé 3 týdny.

^b Stratifikovaná analýza zahrnovala všechny progres^a a úmrtí s výjimkou pacientů, u kterých byla protokolem nespecifikovaná léčba zahájena před prokázáním progres^a; data těchto pacientů byla cenzurována k datu posledního zhodnocení nádoru před zahájením protokolem nespecifikované léčby.

Byla provedena nestratifikovaná analýza doby přežití bez progres^a (hodnocená zkoušejícím), kdy nebyla cenzurována pro protokolem nespecifikovanou léčbu před progresí onemocnění. Výsledky těchto analýz byly velmi podobné primárním výsledkům doby přežití bez progres^a.

Nemalobuněčný karcinom plic

První linie léčby nedlaždicového nemalobuněčného karcinomu plic v kombinaci s chemoterapeutickým režimem s platinou

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu podávaného spolu s chemoterapeutickým režimem s platinou v první linii léčby pacientů s nemalobuněčným karcinodem plic jiného typu než z dlaždicových buněk, byly sledovány v klinických hodnoceních E4599 a BO17704. V klinickém hodnocení E4599, kdy byl podáván bevacizumab v dávce 15 mg/kg každé 3 týdny, bylo prokázáno delší celkové přežití. Klinické hodnocení BO17704 prokázalo, že jak dávka 7,5 mg/kg podávaná každé tři týdny, tak dávka 15 mg/kg podávaná každé tři týdny, prodlužují dobu přežití bez progres^a a zvyšují míru výskytu odpovědí.

E4599

E4599 byla otevřená, randomizovaná, aktivně kontrolovaná, multicentrická studie hodnotící bevacizumab v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIb s maligním pleurálním výpotkem), metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným karcinodem plic jiného histologického typu než s převahou dlaždicových buněk.

Pacienti byli randomizováni k léčbě chemoterapeutickým režimem s platinou (paklitaxel 200 mg/m²) a karboplatina AUC = 6, oba léky v intravenózní infuzi (PC) podané vždy 1. den každého třítydenního cyklu, po maximálně 6 cyklů nebo PC v kombinaci s bevacizumabem v dávce 15 mg/kg v intravenózní infuzi podané vždy 1. den každého třítydenního cyklu. Po dokončení šesti cyklů chemoterapie karboplatina + paklitaxel nebo v případě předčasného ukončení chemoterapie pokračovali pacienti v rameni bevacizumab + karboplatina + paklitaxel v léčbě bevacizumabem v monoterapii podávaným každé 3 týdny až do progres^a onemocnění. Do dvou ramen bylo randomizováno celkem 878 pacientů.

V průběhu klinického hodnocení 32,2 % (136/422) pacientů z celkového počtu pacientů léčených studijní medikací dostalo 7-12 dávek bevacizumabu a 21,1 % (89/422) pacientů dostalo 13 a více dávek bevacizumabu.

Primárním cílovým parametrem studie bylo stanovení doby přežití. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12: Výsledky účinnosti v klinickém hodnocení E4599

	Rameno 1 Karboplatina/paklitaxel	Rameno 2 Karboplatina/paklitaxel + bevacizumab 15 mg/kg každé 3 týdny
Počet pacientů	444	434
Celkové přežití		
Medián (měsíce)	10,3	12,3
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,80 (p = 0,003) (0,69-0,93)	
Doba přežití bez progresse		
Medián (měsíce)	4,8	6,4
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,65 (p < 0,0001) (0,56-0,76)	
Míra výskytu celkové odpovědi		
Výskyt (procenta)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

V explorativní analýze byl vliv bevacizumabu na délku celkového přežití méně vyjádřen ve skupině pacientů, kteří neměli adenokarcinom.

BO17704

BO17704 je randomizované, dvojitě zaslepené klinické hodnocení fáze III s bevacizumabem přidaným k cisplatině a gemcitabinu ve srovnání s placebem, cisplatinou a gemcitabinem u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIb s metastázami do nadklíčkových uzlin nebo maligním pleurálním nebo perikardiálním výpotkem), metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic jiného typu než s převahou dlaždicových buněk, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií. Primárním cílovým parametrem bylo stanovení doby přežití bez progresse, sekundární cílový parametr klinického hodnocení zahrnoval délku celkového přežití.

Pacienti byli randomizováni k léčbě chemoterapeutickým režimem s platinou, cisplatinou v dávce 80 mg/m² v intravenózní infuzi 1. den a gemcitabin v dávce 1 250 mg/m² v intravenózní infuzi 1. a 8. den každého třítydenního cyklu po dobu maximálně 6 cyklů (CG) s placebem nebo CG v kombinaci s bevacizumabem v dávce 7,5 nebo 15 mg/kg v intravenózní infuzi vždy 1. den každého třítydenního cyklu. Po dokončení chemoterapie mohli pacienti dostávat dále bevacizumab v monoterapii jednou za 3 týdny až do progresse onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Výsledky klinického hodnocení ukazují, že 94 % (277/296) způsobilých pacientů pokračovalo v léčbě přípravkem Avzivi v 7. cyklu. Vysoký podíl pacientů (přibližně 62 %) nadále dostával různou, protokolem nespecifikovanou protinádorovou léčbu, což mohlo ovlivnit analýzu celkového přežití.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 13.

Tabulka 13: Výsledky účinnosti v klinickém hodnocení BO17704

	Cisplatina/ Gemcitabin/ placebo	Cisplatina/ Gemcitabin/bevacizumab 7,5 mg/kg každé 3 týdny	Cisplatina/ Gemcitabin/bevacizumab 15 mg/kg každé 3 týdny
Počet pacientů	347	345	351
Doba přežití bez progresse			
Medián (měsíce)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)		0,75 (0,62; 0,91)	0,82 (0,68; 0,98)
Míra výskytu nejlepší celkové odpovědi ^a	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)

^a Pacienti s měřitelným onemocněním při vstupu do studie

Celkové přežití			
Medián (měsíce)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)		0,93 (0,78; 1,11)	1,03 (0,86; 1,23)

První linie léčby nedlaždicového nemalobuněčného karcinomu plic s aktivující mutací EGFR v kombinaci s erlotinibem

JO25567

Studie JO25567 byla randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze II provedená v Japonsku k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti bevacizumabu při přidání k erlotinibu u pacientů s nedlaždicovým nemalobuněčným karcinomem plic s aktivující mutací EGFR (delece exonu 19 nebo mutace exonu 21 L858R), kteří dosud nebyli léčeni systémovou terapií pro onemocnění stadia IIIB/IV nebo rekurentní onemocnění.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresse (PFS) dle nezávislého hodnocení. Sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití, míru výskytu odpovědí, míru kontroly onemocnění, trvání odpovědi a bezpečnost.

Přítomnost mutace EGFR byla u každého pacienta stanovena před screeningem pacientů a 154 pacientů bylo randomizováno buď k léčbě kombinací erlotinib + bevacizumab (erlotinib v dávce 150 mg denně perorálně + bevacizumab [15 mg/kg intravenózně každé 3 týdny]) nebo k léčbě erlotinibem (150 mg denně perorálně) v monoterapii do progresse onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Pokud nedošlo k progresi, nevedlo v rameni erlotinib + bevacizumab ukončení jedné složky hodnocené léčby k ukončení složky druhé, jak bylo stanoveno protokolem.

Výsledky účinnosti studie jsou uvedeny v tabulce 14.

Tabulka 14: Výsledky účinnosti studie JO25567

	Erlotinib n = 77[#]	erlotinib + bevacizumabu n = 75[#]
Doba přežití bez progres [^] (měsíce)		
Medián	9,7	16,0
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-hodnota	0,0015	
Míra výskytu celkové odpovědi		
Výskyt (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p-hodnota	0,4951	
Celkové přežití* (měsíce)		
Medián	47,4	47,0
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-hodnota	0,3267	

[#] Celkem bylo randomizováno 154 pacientů (ECOG Performance Status 0 nebo 1), avšak dva pacienti vystoupili ze studie před podáním jakékoli léčby.

[^] Zaslepené nezávislé hodnocení (primární analýza definovaná protokolem)

* Explorativní analýza: konečné hodnocení celkového přežití s klinickými daty do 31. října 2017, zemřelo přibližně 59 % pacientů.

CI = interval spolehlivosti, HR = poměr rizik dle nestratifikované Coxovy regresní analýzy; NR = nedosaženo

Pokročilý a/nebo metastazující karcinom ledviny

Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa-2a v první linii léčby pacientů s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny (BO17705)

Tato randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III byla provedena za účelem zhodnocení účinnosti a bezpečnosti bevacizumabu v kombinaci s interferonem (IFN) alfa-2a ve srovnání se samotným IFN alfa-2a v první linii léčby pacientů s metastazujícím karcinomem ledviny. Ve studii bylo randomizováno 649 pacientů (léčeno bylo 641) s hodnocením celkového zdravotního stavu dle Karnofského ≥ 70 %, bez metastáz do centrálního nervového systému a s přiměřenou funkcí orgánů. U pacientů byla provedena nefrektomie pro primární karcinom ledviny. Bevacizumab v dávce 10 mg/kg byl podáván každé 2 týdny do progres^e onemocnění. IFN alfa-2a byl podáván po dobu až 52 týdnů nebo do progres^e onemocnění v doporučené úvodní dávce 9 MIU třikrát týdně s možností snížení dávky na 3 MIU třikrát týdně ve dvou krocích. Pacienti byli stratifikováni dle státu a Motzerova skóre a léčebná ramena byla s ohledem na prognostické faktory dobře vyvážena.

Primárním cílovým parametrem klinického hodnocení bylo stanovení celkového přežití, sekundární cíle zahrnovaly přežití bez progres^e. Přidání bevacizumabu k IFN-alfa-2a významně zvýšilo přežití bez progres^e a míru výskytu objektivní odpovědi nádoru. Výsledky byly potvrzeny nezávislým radiologickým hodnocením. Zlepšení primárního cíle celkového přežití o 2 měsíce bylo nicméně nevýznamné (HR = 0,91). Velká část pacientů (přibližně 63 % v rameni IFN/placebo a 55 % v rameni bevacizumab/IFN) byla po klinickém hodnocení léčena řadou nespécifikovaných protinádorových léků, včetně cytostatik, což mohlo ovlivnit analýzu celkového přežití.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 15.

Tabulka 15: Výsledky účinnosti v klinickém hodnocení BO17705

	BO17705	
	Placebo+ IFN ^a	Bevacizumab ^b + IFN ^a
Počet pacientů	322	327
Doba přežití bez progresce		
Medián (měsíce)	5,4	10,2
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,63 (0,52; 0,75)	
p-hodnota	< 0,0001	
Míra výskytu objektivní odpovědi (%) u pacientů s měřitelným onemocněním		
N	289	306
Výskyt odpovědi	12,8 %	31,4 %
p-hodnota	< 0,0001	

^a Interferon alfa-2a 9 MIU 3×/týdně

^b Bevacizumab 10 mg/kg každé 2 týdny

IFN = interferon

Celkové přežití		
Medián (měsíce)	21,3	23,3
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,91 (0,76; 1,10)	
p-hodnota	0,3360	

Explorativní multivariační Coxův regresní model se zpětným výběrem ukázal, že nezávisle na léčbě byly s přežitím silně spojeny následující faktory: pohlaví, počet leukocytů, trombocytů, ztráta tělesné hmotnosti v 6 měsících před vstupem do klinického hodnocení, počet metastatických lokalizací, součet nejdelších průměrů cílových lézí, Motzerovo skóre. Zohlednění těchto vstupních faktorů vede k léčebnému poměru rizik 0,78 (95% interval spolehlivosti [0,63; 0,96], $p = 0,0219$), což ukazuje na 22% snížení rizika úmrtí pacientů v rameni s bevacizumabem + IFN-alfa-2a ve srovnání s ramenem s IFN-alfa-2a.

U 97 pacientů v rameni s IFN-alfa-2a a 131 pacientů v rameni s bevacizumabem byla dávka IFN-alfa-2a snížena z 9 MIU na 6 nebo 3 MIU třikrát týdně, jak bylo předem stanoveno protokolem. Zdá se, že snížení dávky IFN-alfa-2a neovlivnilo účinnost kombinace bevacizumabu s IFN-alfa-2a na základě hodnocení PFS bez příhody v průběhu času, jak dokládá analýza podskupin. U 131 pacientů v rameni bevacizumab + IFN-alfa-2a, u nichž byla dávka IFN-alfa-2a snížena na 6 nebo 3 MIU a dále během klinického hodnocení zachována, byla míra PFS bez příhody po 6, 12 a 18 měsících 73, 52, respektive 21 % ve srovnání s 61, 43 a 17 % v celé populaci pacientů léčených kombinací bevacizumab + IFN-alfa-2a.

AVF2938

Randomizované, dvojité zaslepené klinické hodnocení fáze II hodnotilo bevacizumab v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny se stejnou dávkou bevacizumabu v kombinaci s denním podáváním erlotinibu v dávce 150 mg u pacientů s metastazujícím světlebuněčným karcinomem ledviny. Do tohoto klinického hodnocení bylo randomizováno celkem 104 pacientů, 53 k léčbě bevacizumabem v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny plus placebo a 51 k léčbě bevacizumabem v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny plus erlotinibem v dávce 150 mg denně. Analýza primárního cílového parametru neprokázala rozdíl mezi ramenem bevacizumab + placebo a ramenem bevacizumab + erlotinib (medián doby přežití bez progresce 8,5 versus 9,9 měsíce). Objektivní odpovědi bylo dosaženo u sedmi pacientů v každém rameni. Přidání erlotinibu k bevacizumabu nevedlo k prodloužení celkového přežití (poměr rizik = 1,764, $p = 0,1789$), doby trvání objektivní odpovědi (6,7 versus 9,1 měsíce) nebo doby do progresce příznaků (poměr rizik = 1,172, $p = 0,5076$).

AVF0890

Toto klinické hodnocení fáze II porovnávalo bezpečnost a účinnost bevacizumabu oproti placebu. Celkem 116 pacientů bylo randomizováno k léčbě bevacizumabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny (n = 39), 10 mg/kg každé 2 týdny (n = 37) nebo k podávání placeba (n = 40). Průběžná analýza prokázala významné prodloužení doby do progresse onemocnění ve skupině s 10 mg/kg ve srovnání se skupinou s placebem (poměr rizik 2,55, p < 0,001). Mezi skupinami s 3 mg/kg a placebem byl malý rozdíl doby do progresse onemocnění s hraniční významností (poměr rizik 1,26, p = 0,053). Čtyři pacienti měli objektivní (částečnou) odpověď, všichni dostávali bevacizumab v dávce 10 mg/kg, celková míra výskytu odpovědi pro dávku 10 mg/kg byla 10 %.

Epiteliální nádor vaječníků, vejcovodů a primární nádor pobřišnice

Primární léčba karcinomu vaječníků

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu v úvodní léčbě patientek s epiteliálním nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice byly studovány ve dvou studiích fáze III (GOG-0218 a BO17707), v nichž byl hodnocen vliv přidání bevacizumabu ke karboplatině a paklitaxelu ve srovnání se samotným chemoterapeutickým režimem.

GOG-0218

GOG-0218 byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III se třemi rameny, která hodnotila vliv přidání bevacizumabu ke schválenému režimu chemoterapie (karboplatina a paklitaxel) u patientek s pokročilým (stadium IIIB, IIIC a IV podle klasifikace FIGO, verze z roku 1988) epiteliálním nádorem vaječníků, vejcovodů a primárním nádorem pobřišnice.

Pacientky dříve léčené bevacizumabem nebo systémovou protinádorovou chemoterapií pro karcinom vaječníků (např. chemoterapií, monoklonálními protilátkami, inhibitory tyrosinkinázy nebo hormonální léčbou) nebo radioterapií na oblast břicha nebo pánve byly ze studie vyloučeny.

Do tří ramen studie bylo rovnoměrně randomizováno celkem 1 873 pacientů následovně:

- rameno CPP: Pět cyklů placeba (od cyklu 2) v kombinaci se 6 cykly karboplatiny (AUC6) a paklitaxelu (175 mg/m²) s následným podáváním samotného placeba po celkovou dobu až 15 měsíců léčby
- rameno CPB 15: Pět cyklů bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týdny od cyklu 2) v kombinaci se 6 cykly karboplatiny (AUC6) a paklitaxelu (175 mg/m²) s následným podáváním samotného placeba po celkovou dobu až 15 měsíců léčby
- rameno CPB 15+: Pět cyklů bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týdny od cyklu 2) v kombinaci se 6 cykly karboplatiny (AUC6) a paklitaxelu (175 mg/m²) s následným podáváním samotného bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týdny) po celkovou dobu až 15 měsíců léčby.

Většina patientek zařazených do studie byly bělošky (87 % ve všech třech ramenech); medián věku byl 60 let v ramenech CPP a CPB15 a 59 let v rameni CPB15+; 29 % patientek v ramenech CPP nebo CPB15 a 26 % patientek v rameni CPB15+ bylo starších než 65 let. Celkem přibližně 50 % patientek mělo při vstupu do studie GOG PS 0, 43 % GOG PS 1 a 7 % GOG PS 2. Většina patientek měla epiteliální karcinom vaječníků (82 % v ramenech CPP a CPB15, 85 % v rameni CPB15+), následoval primární nádor pobřišnice (16 % v rameni CPP, 15 % v CPB15, 13 % v CPB15+) a karcinom vejcovodů (1 % v CPP, 3 % v CPB15, 2 % v CPB15+). Většina patientek měla histologii serózního adenokarcinomu (85 % v CPP a v CPB15, 86 % v CPB15+). Celkem přibližně 34 % patientek mělo FIGO stadium III s optimální cytoredukcí s makroskopickou reziduální nemocí, 40 % stadium III se suboptimální cytoredukcí a 26 % stadium IV.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo zhodnocení doby přežití bez progresse dle progresse onemocnění hodnocené zkoušejícím na podkladě radiologických snímků nebo hladin CA 125 nebo klinické deteriorace dle protokolu. Dále byla provedena předem specifikovaná analýza s cenzurou při progresi dle hladiny CA 125 a na podkladě rentgenologických snímků bylo provedeno rovněž nezávislé zhodnocení doby přežití bez progresse.

Studie splnila primární cíl prodloužení doby přežití bez progresu. Pacientky, které byly léčeny bevacizumabem v dávce 15 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií a dále dostávaly bevacizumab samostatně (CPB15+), měly klinicky i statisticky významné zlepšení doby přežití bez progresu ve srovnání s pacientkami léčenými v úvodní léčbě samotnou chemoterapií (karboplatina a paklitaxel).

U pacientek, které dostávaly bevacizumab pouze v kombinaci s chemoterapií a nepokračovaly v samostatné léčbě bevacizumabem (CPB 15), nebylo dosaženo klinicky významného zlepšení doby přežití bez progresu.

Výsledky této studie jsou shrnuty v tabulce 16.

Tabulka 16: Výsledky účinnosti ve studii GOG-0218

Doba přežití bez progresu ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medián doby přežití bez progresu (měsíce)	10,6	11,6	14,7
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) ²		0,89 (0,78;1,02)	0,70 (0,61;0,81)
p-hodnota ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Míra výskytu objektivní odpovědi ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% pacientek s objektivní odpovědí	63,4	66,2	66,0
p-hodnota		0,2341	0,2041
Celkové přežití ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medián doby celkového přežití (měsíce)	40,6	38,8	43,8
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) ²		1,07 (0,91;1,25)	0,88 (0,75;1,04)
p-hodnota ³		0,2197	0,0641

¹ Analýza doby přežití bez progresu hodnocená zkoušejícím dle protokolu GOG (bez cenzury pro progresi dle hladiny CA-125 a bez cenzury při léčbě mimo protokol zahájené před progresí), data k 25. únoru 2010

² Ve vztahu ke kontrolnímu rameni; stratifikovaný poměr rizik

³ Jednostranný log-rank test p-hodnoty

⁴ Stanovená hraniční hodnota p 0,0116

⁵ Pacientky s měřitelným onemocněním při vstupu do studie

⁶ Konečná analýza celkového přežití provedena v době, kdy zemřelo 46,9 % pacientek

CPP = karboplatina/paklitaxel/placebo

CPB = karboplatina/paklitaxel/bevacizumab

Byly provedeny předem specifikované analýzy doby přežití bez progresu, všechny s datem k 29. září 2009. Výsledky těchto předem specifikovaných analýz jsou následující:

- Protokolem specifikovaná analýza doby přežití bez progresu dle hodnocení zkoušejícím (bez cenzury pro progresi dle hladiny CA-125 nebo bez cenzury při léčbě mimo protokol zahájené před progresí) vykazala stratifikovaný poměr rizik 0,71 (95% interval spolehlivosti: 0,61-0,83, 1-stranný log-rank test p-hodnota < 0,0001) při porovnání ramen CPB 15+ a CPP a mediánem doby přežití bez progresu 10,4 měsíce v rameni CPP a 14,1 měsíce v rameni CPB 15+.
- Primární analýza doby přežití bez progresu dle hodnocení zkoušejícím (s cenzurou při progresi dle CA-125 a při léčbě mimo protokol před průkazem progresu) vykazala stratifikovaný poměr rizik 0,62 (95% interval spolehlivosti: 0,52-0,75, 1-stranný log-rank test p-hodnota < 0,0001) při

porovnání ramen CBP 15+ a CPP a mediánem doby přežití bez progresu 12,0 měsíce v rameni CPP a 18,2 měsíce v rameni CPB 15+.

- Analýza doby přežití bez progresu dle nezávislé hodnotící komise (s cenzurou při léčbě mimo protokol před průkazem progresu) vykazala stratifikovaný poměr rizik 0,62 (95% interval spolehlivosti: 0,50-0,77, 1-stranný log-rank test hodnoty $p < 0,0001$) při porovnání ramen CBP 15+ a CPP a mediánem doby přežití bez progresu 13,1 měsíce v rameni CPP a 19,1 měsíce v rameni CPB 15+.

Výsledky analýzy přežití bez progresu v podskupinách dle stadia onemocnění a rozsahu cytoredukce jsou shrnuty v tabulce 17. Tyto výsledky demonstrují robustnost analýzy přežití bez progresu uvedené v tabulce 16.

Tabulka 17: Výsledky přežití bez progresu¹ v podskupinách dle stadia onemocnění a rozsahu cytoredukce ve studii GOG-0218

Randomizované pacientky s onemocněním stadia III s optimální cytoredukci ^{2,3}			
Medián doby přežití bez progresu (měsíce)	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) ⁴	12,4	14,3 0,81 (0,62; 1,05)	17,5 0,66 (0,50; 0,86)
Randomizované pacientky s onemocněním stadia III se sub-optimální cytoredukci ³			
Medián doby přežití bez progresu (měsíce)	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) ⁴	10,1	10,9 0,93 (0,77; 1,14)	13,9 0,78 (0,63; 0,96)
Randomizované pacientky s onemocněním stadia IV			
Medián doby přežití bez progresu (měsíce)	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) ⁴	9,5	10,4 0,90 (0,70; 1,16)	12,8 0,64 (0,49; 0,82)

¹ Řešiteli provedená protokolem GOG specifikovaná analýza přežití bez progresu (bez cenzury při progresi dle CA-125 a bez cenzury při zahájení protokolem nespecifikované léčby před progresí onemocnění). Data k 25. únoru 2010

² S makroskopickou reziduální nemocí

³ 3,7 % ze všech randomizovaných patientek mělo onemocnění stadia IIIB.

⁴ Ve vztahu ke kontrolnímu rameni

CPP = karboplatina/paklitaxel/placebo

CPB = karboplatina/paklitaxel/bevacizumab

BO17707 (ICON7)

BO17707 byla multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie fáze III se dvěma rameny, která porovnávala vliv přidání bevacizumabu ke karboplatině a paklitaxelu u patientek s epiteliálním nádorem vaječnicků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobříšnice stadia I nebo IIA dle FIGO (jen stupeň 3 nebo světlebuněčný histologický typ, n = 142) nebo stadia IIB-IV dle FIGO (všechny stupně a histologické typy, n = 1 386) po předchozí operaci (NCI-CTCAE v.3). Ve studii byla použita klasifikace FIGO, verze z roku 1988.

Pacientky dříve léčené bevacizumabem nebo systémovou protinádorovou chemoterapií pro karcinom vaječnicků (např. chemoterapií, monoklonálními protilátkami, inhibitory tyrosinkinázy nebo hormonální léčbou) nebo radioterapií na oblast břicha nebo pánve byly ze studie vyloučeny.

Do dvou ramen studie bylo rovnoměrně randomizováno celkem 1 528 pacientek následovně:

- rameno CP: Karboplatina (AUC6) a paklitaxel (175 mg/m²), každé 3 týdny, 6 cyklů
- rameno CPB 7,5+: karboplatina (AUC6) a paklitaxel (175 mg/m²), každé 3 týdny, 6 cyklů plus bevacizumab (7,5 mg/kg každé 3 týdny) po dobu až 12 měsíců (pokud byla léčba zahájena do 4 týdnů od operace, bylo podávání bevacizumabu zahájeno od cyklu 2 chemoterapie, pokud byla léčba zahájena v odstavu více než 4 týdnů od operace, byl bevacizumab podáván od cyklu 1).

Většina pacientek zařazených do studie byly bělošky (96 %), medián věku v obou léčebných ramenech byl 57 let, 25 % pacientek v každém léčebném rameni bylo ve věku 65 let nebo více a přibližně 50 % pacientek mělo ECOG PS 1; 7 % pacientek v každém léčebném rameni mělo ECOG PS 2. Většina pacientek měla epiteliální karcinom vaječníků (87,7 %), následoval primární nádor pobřišnice (6,9 %) a karcinom vejcovodů (3,7 %) nebo kombinaci tří primárních lokalizací (1,7 %). Většina pacientek měla FIGO stadium III (v obou ramenech 68 %), následovalo FIGO stadium IV (13 % a 14 %), FIGO stadium II (10 % a 11 %) a FIGO stadium I (9 % a 7 %). Většina pacientek v každém léčebném rameni (74 % a 71 %) měla při vstupu do studie špatně diferencovaný (stupeň 3) primární nádor. Incidence každého histologického podtypu epiteliálního karcinomu vaječníků byla v obou ramenech podobná, 69 % pacientek mělo v každém rameni histologický typ serózního adenokarcinomu.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo stanovení doby přežití bez progresu dle hodnocení zkoušejícím za použití RECIST.

Studie splnila primární cíl prodloužení doby přežití bez progresu. Pacientky, které byly léčeny bevacizumabem v dávce 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií a dále dostávaly bevacizumab po dobu až 18 cyklů, měly statisticky významné zlepšení doby přežití bez progresu ve srovnání s pacientkami léčenými v úvodní léčbě samotnou chemoterapií (karboplatina a paklitaxel).

Výsledky této studie jsou shrnuty v tabulce 18.

Tabulka 18: Výsledky účinnosti ve studii BO17707 (ICON7)

Doba přežití bez progresu		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Medián doby přežití bez progresu (měsíce) ²	16,9	19,3
Poměr rizik [95% interval spolehlivosti] ²	0,86 [0,75; 0,98] (p-hodnota = 0,0185)	
Míra výskytu objektivní odpovědi ¹		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Výskyt odpovědi	54,9 %	64,7 %
(p-hodnota = 0,0188)		
Celkové přežití ³		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Medián doby přežití (měsíce)	58,0	57,4
Poměr rizik [95% interval spolehlivosti]	0,99 [0,85; 1,15] (p-hodnota = 0,8910)	

¹ Pacienti s měřitelným onemocněním při vstupu do studie

² Doba přežití bez progresu hodnocená zkoušejícím, analýza dat k 30. listopadu 2010

³ Konečná analýza celkového přežití v době, kdy zemřelo 46,7 % pacientek, analýza provedena k datu 31. března 2013.

CP = karboplatina/paklitaxel

CPB = karboplatina/paklitaxel/bevacizumab

Primární analýza doby přežití bez progresu dle hodnocení zkoušejícím s daty k 28. únoru 2010 vykazuje nestratifikovaný poměr rizik 0,79 (95% interval spolehlivosti: 0,68-0,91, 2stranný log-rank test p-hodnoty = 0,0010) s mediánem doby přežití bez progresu 16,0 měsíců v rameni CP a 18,3 měsíce v rameni CPB7,5+.

Výsledky analýzy přežití bez progresu v podskupinách dle stadia onemocnění a rozsahu cytoredukce jsou shrnuty v tabulce 19. Tyto výsledky demonstrují robustnost primární analýzy přežití bez progresu uvedené v tabulce 18.

Tabulka 19: Výsledky přežití bez progresu¹ v podskupinách dle stadia onemocnění a rozsahu cytoredukce ve studii BO17707 (ICON7)

Randomizované pacientky s onemocněním stadia III s optimální cytoredukcí ^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Medián doby přežití bez progresu (měsíce)	17,7	19,3
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) ⁴		0,89 (0,74; 1,07)
Randomizované pacientky s onemocněním stadia III se suboptimální cytoredukcí ³		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Medián doby přežití bez progresu (měsíce)	10,1	16,9
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
Randomizované pacientky s onemocněním stadia IV		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Medián doby přežití bez progresu (měsíce)	10,1	13,5
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

¹ Přežití bez progresu hodnocené zkoušejícím s daty k 30. listopadu 2010

² S nebo bez makroskopické reziduální nemoci

³ 5,8 % ze všech randomizovaných patientek mělo onemocnění stadia IIIB.

⁴ Ve vztahu ke kontrolnímu rameni

CP = karboplatina/paklitaxel

CPB = karboplatina/paklitaxel/bevacizumab

Rekurentní karcinom vaječníků

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu při léčbě rekurence epitelálního nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice byly studovány ve třech klinických studiích fáze III (AVF4095g, MO2224 a GOG-0213) u různých populací patientek a s odlišnými režimy chemoterapie.

- Studie AVF4095g hodnotila účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem s následnou monoterapií bevacizumabem u patientek s rekurencí epitelálního nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice citlivého k platině.
- Studie GOG-0213 hodnotila účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem s následnou monoterapií bevacizumabem u patientek s rekurencí epitelálního nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice citlivého k platině.
- Studie MO2224 hodnotila účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s paklitaxelem, topotecanem nebo pegylovaným lipozomálním doxorubicinem u patientek s rekurencí epitelálního nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice rezistentního k platině.

AVF4095g

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III (AVF4095g) byly hodnoceny bezpečnost a účinnost bevacizumabu v léčbě pacientek s rekurentním epiteliálním nádorem vaječnicků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobříšnice citlivým k platině, které dosud nebyly léčeny chemoterapií pro rekurentní onemocnění nebo bevacizumabem. Studie porovnávala účinek přidání bevacizumabu ke karboplatině a gemcitabinu a následného podávání bevacizumabu samotného až do progresu onemocnění oproti samotné chemoterapii karboplatinou a gemcitabinem.

Do studie byly zařazeny pouze pacientky s histologicky potvrzeným rekurentním epiteliálním nádorem vaječnicků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobříšnice, pokud došlo k rekurenci v odstupu > 6 měsíců po léčbě režimem chemoterapie s platinou, a které dosud nebyly léčeny chemoterapií pro rekurenci a nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibítorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo látkami, které cílí na receptor VEGF.

Celkem 484 pacientek s měřitelným onemocněním bylo randomizováno v poměru 1:1 do jednoho z ramen:

- Karboplatina (AUC4, den 1) a gemcitabin (1 000 mg/m², den 1 a 8) a souběžně placebo každé 3 týdny 6 nebo až 10 cyklů a následně placebo (každé 3 týdny) samotné do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity
- Karboplatina (AUC4, den 1) a gemcitabin (1 000 mg/m², den 1 a 8) a souběžně bevacizumab (15 mg/kg, den 1) každé 3 týdny 6 nebo až 10 cyklů a následně bevacizumab (15 mg/kg každé 3 týdny) samotný do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu stanovené na základě hodnocení zkoušejícím za použití modifikovaného RECIST 1.0. Další cílové parametry zahrnovaly objektivní odpověď, trvání odpovědi, celkové přežití a bezpečnost. Bylo provedeno rovněž nezávislé hodnocení primárního cílového parametru.

Výsledky této studie jsou shrnuty v tabulce 20.

Tabulka 20: Výsledky účinnosti ve studii AVF4095

Doba přežití bez progresu	Hodnocení zkoušejícím		Nezávislé hodnocení (IRC)	
	Placebo + CG (n = 242)	Bevacizumab + CG (n = 242)	Placebo + CG (n = 242)	Bevacizumab + CG (n = 242)
<i>Bez cenzury při léčbě mimo protokol (NPT)</i>				
Medián doby přežití bez progresu (měsíce)	8,4	12,4	8,6	12,3
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,524 (0,425; 0,645)		0,480 (0,377; 0,613)	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
<i>S cenzurou při léčbě mimo protokol (NPT)</i>				
Medián doby přežití bez progresu (měsíce)	8,4	12,4	8,6	12,3
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,484 (0,388; 0,605)		0,451 (0,351; 0,580)	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Míra výskytu objektivní odpovědi				
	Hodnocení zkoušejícím		Nezávislé hodnocení (IRC)	
	Placebo + CG (n = 242)	Bevacizumab + CG (n = 242)	Placebo + CG (n = 242)	Bevacizumab + CG

				(n = 242)
% pacientek s objektivní odpovědí	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Celkové přežití (OS)				
	Placebo + CG (n = 242)		Bevacizumab + CG (n = 242)	
Medián doby celkového přežití (měsíce)	32,9		33,6	
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,952 (0,771; 1,176)			
p-hodnota	0,6479			

CG = karboplatina/gemcitabin

NPT = léčba mimo protokol (*non-protocol therapy*)

IRC = nezávislá hodnotící komise (*independent review committee*)

Analýza přežití bez progresu v podskupinách dle doby mezi posledním podáním platiny a rekurencí je shrnuta v tabulce 21.

Tabulka 21: Přežití bez progresu dle doby od poslední léčby platinou do rekurence

Doba od poslední léčby platinou do rekurence	Hodnocení zkoušejícím	
	Placebo + CG (n = 242)	Bevacizumab + CG (n = 242)
6-12 měsíců (n = 202)		
Medián	8,0	11,9
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,41 (0,29-0,58)	
> 12 měsíců (n = 282)		
Medián	9,7	12,4
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,55 (0,41-0,73)	

CG = karboplatina/gemcitabin

GOG-0213

Randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie fáze III GOG-0213 hodnotila bezpečnost a účinnost bevacizumabu v léčbě pacientek s rekurencí epitelálního nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice citlivého k platině bez předchozí chemoterapie po rekurenci. Předchozí anti-angiogenní terapie nebyla kritériem pro vyřazení. Studie hodnotila účinek přidání bevacizumabu ke kombinaci karboplatiny a paklitaxelu s následnou monoterapií bevacizumabem do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity ve srovnání se samotnou kombinací karboplatiny a paklitaxelu.

Celkem bylo randomizováno 673 pacientek ve stejném poměru do následujících dvou léčebných ramen:

- Rameno CP: Karboplatina (AUC5) a paklitaxel (175 mg/m² intravenózně) každé 3 týdny v 6 až 8 cyklech.
- Rameno CPB: Karboplatina (AUC5) a paklitaxel (175 mg/m² intravenózně) a souběžně bevacizumab (15 mg/kg) každé 3 týdny v 6 až 8 cyklech a následně monoterapie bevacizumabem (15 mg/kg každé 3 týdny) do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

Většina pacientek v ramenu CP (80,4 %) a ramenu CPB (78,9 %) byly bělošky. Medián věku byl 60,0 let v ramenu CP a 59,0 let v ramenu CPB. Většina pacientek (CP: 64,6 %; CPB: 68,8 %) spadala do věkové kategorie < 65 let. Výchozí GOG PS byl u většiny pacientek v obou léčebných ramenech 0

(CP: 82,4 %; CPB: 80,7 %) nebo 1 (CP: 16,7 %; CPB: 18,1 %). Výchozí GOG PS 2 byl hlášen u 0,9 % patientek v ramenu CP a u 1,2 % patientek v ramenu CPB.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS). Hlavním sekundárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu onemocnění (PFS). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 22.

Tabulka 22 Výsledné údaje o účinnosti^{1,2} ze studie GOG-0213

Primární cílový parametr		
Celkové přežití (OS)	CP	CPB
	(n = 336)	(n = 337)
Medián OS (měsíce)	37,3	42,6
Poměr rizik (95% CI) (eCRF) ^a	0,823 (CI: 0,680; 0,996)	
p-hodnota	0,0447	
Poměr rizik (95% CI) (registrační formulář) ^b	0,838 (CI: 0,693; 1,014)	
p-hodnota	0,0683	
Sekundární cílový parametr		
Doba přežití do progresu (PFS)	CP	CPB
	(n = 336)	(n = 337)
Medián PFS (měsíce)	10,2	13,8
Poměr rizik (95 % CI)	0,613 (CI: 0,521; 0,721)	
p-hodnota	< 0,0001	

¹ Konečná analýza

² Hodnocení nádoru a hodnocení odpovědi prováděli zkoušející lékaři za pomoci kritérií GOG RECIST (Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

CP = karboplatina/paklitaxel

CPB = karboplatina/paklitaxel/bevacizumab

^a Poměr rizik byl stanoven odhadem na základě Coxova modelu poměrných rizik stratifikovaného podle délky intervalu bez platiny před zařazením do studie podle elektronického záznamu subjektu hodnocení (eCRF) a sekundárního statusu chirurgické cytoredukce Ano/Ne (Ano = randomizována do skupiny s cytoredukcí nebo randomizována do skupiny bez cytoredukce; Ne = není kandidátka nebo nesouhlasila s cytoredukcí).

^b Stratifikace podle délky intervalu bez platiny před zařazením do studie podle registračního formuláře a sekundárního statusu chirurgické cytoredukce Ano/Ne.

Studie splnila primární cíl zlepšení OS. Léčba bevacizumabem v dávce 15 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií (karboplatina a paklitaxel) v 6 až 8 cyklech s následnou monoterapií bevacizumabem do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity vedla podle údajů získaných z eCRF ke klinicky smysluplnému a statisticky významnému zlepšení OS ve srovnání s léčbou samotnou kombinací karboplatiny a paklitaxelu.

MO22224

Studie MO22224 hodnotila účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií u patientek s rekurencí epitelálního nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobříšnice rezistentního k platině. Tato studie byla navržena jako otevřená, randomizovaná, dvouramenná studie fáze III hodnotící bevacizumab plus chemoterapii (CHT+BV) oproti samotné chemoterapii (CHT).

Celkem do studie bylo zařazeno 361 patientek s podáním buď chemoterapie samostatně (paklitaxel, topotekan nebo pegylovaný lipozomální doxorubicin (PLD)) nebo v kombinaci s bevacizumabem:

- CT rameno (samotná chemoterapie):
 - Paklitaxel 80 mg/m² ve formě 1hodinové intravenózní infuze ve dnech 1, 8, 15 a 22 každé 4 týdny.
 - Topotekan 4 mg/m² ve formě 30minutové intravenózní infuze ve dnech 1, 8 a 15, každé 4 týdny. Případně může být podána dávka 1,25 mg/m² po dobu 30 minut ve dnech 1-5 každé 3 týdny.

- Pegylovaný lipozomální doxorubicin 40 mg/m² ve formě intravenózní infuze 1 mg/min pouze v den 1, každé 4 týdny. Po cyklu 1 může být léčivý přípravek podán jako 1hodinová infuze.
- CT+BV rameno (chemoterapie plus bevacizumab):
 - Zvolená chemoterapie byla kombinována s bevacizumabem v dávce 10 mg/kg intravenózně každé 2 týdny (nebo bevacizumab v dávce 15 mg/kg každé 3 týdny, pokud se jednalo o kombinaci s topotekanem v dávce 1,25 mg/m² ve dnech 1-5 každé 3 týdny).

Způsobilé pacientky měly epiteliální nádor vaječníků, vejcovodů nebo primární nádor pobříšnice s progresí < 6 měsíců po předchozí léčbě platinou sestávající z minimálně 4 cyklů léčby platinou. Pacientky měly mít očekávané přežití ≥ 12 týdnů a neměly předchozí radioterapii na oblast pánve nebo břicha. Většina pacientek měla onemocnění stadia FIGO IIIc nebo IV. Většina pacientek v obou ramenech měla stav tělesné výkonnosti (performance status – ECOG PS) 0 (CHT: 56,4 % versus CHT + BV: 61,2 %). Podíl pacientek s ECOG PS 1 byl 38,7 % versus 29,8 % a ECOG PS ≥ 2 5,0 % versus 9,0 % ramenech CHT respektive CHT + BV. Informace o rase jsou k dispozici u 29,3 % pacientek a téměř všechny jsou bělošky. Medián věku pacientek byl 61,0 roku (rozmezí 25-84 let). Celkem 16 (4,4 %) pacientek bylo ve věku > 75 let. Výskyt ukončení léčby kvůli nežádoucímu účinku byl 8,8 % v rameni CHT a 43,6 % v rameni CHT + BV (většinou při nežádoucích účincích stupně 2-3) a medián doby do ukončení léčby byl 5,2 měsíce v rameni CHT + BV ve srovnání s 2,4 měsíce v rameni CHT. U pacientek ve věku > 65 let byl výskyt ukončení léčby kvůli nežádoucímu účinku 8,8 % v rameni CHT a 50,0 % v rameni CHT + BV. Poměr rizik pro přežití bez progresse (PFS HR) byl 0,47 (95% interval spolehlivosti: 0,35-0,62) v podskupině pacientek ve věku < 65 let a 0,45 (95% interval spolehlivosti: 0,31-0,67) v podskupině pacientek ve věku ≥ 65 let.

Primární cílový parametr účinnosti byla doba přežití bez progresse se sekundárními cílovými parametry účinnosti zahrnujícími míru výskytu objektivní odpovědi a celkové přežití. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 23.

Tabulka 23 Výsledky účinnosti ve studii MO22224

<u>Primární cílový parametr účinnosti</u>		
Doba přežití bez progresse*		
	Chemoterapie (n = 182)	Chemoterapie + bevacizumab (n = 179)
Medián (měsíce)	3,4	6,7
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,379 (0,296; 0,485)	
p-hodnota	< 0,0001	
<u>Sekundární cílové parametry účinnosti</u>		
Míra výskytu objektivní odpovědi**		
	Chemoterapie (n = 144)	Chemoterapie + bevacizumab (n = 142)
% pacientek s objektivní odpovědí	18 (12,5 %)	40 (28,2 %)
p-hodnota	0,0007	
Celkové přežití (OS) (konečná analýza)***		
	Chemoterapie (n = 182)	Chemoterapie + bevacizumab (n = 179)
Medián celkového přežití (měsíce)	13,3	16,6
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,870 (0,678; 1,116)	
p-hodnota	0,2711	

Všechny analýzy uvedené v této tabulce jsou stratifikované analýzy.

* Primární analýza byla provedena s datovou uzávěrkou ze dne 14. listopadu 2011.

** Randomizované pacientky s měřitelným onemocněním při vstupu do studie

*** Konečná analýza celkového přežití byla provedena po výskytu 266 úmrtí, což představuje 73,7 % zařazených pacientek.

Klinická studie splnila svůj primární cíl zlepšit dobu přežití bez progresu. Ve srovnání s pacientkami léčenými chemoterapií samostatně (paklitaxel, topotekan nebo PLD) pro rekurenci onemocnění rezistentního k platině, měly pacientky, které dostávaly bevacizumab v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny (nebo 15 mg/kg každé 3 týdny, pokud se jednalo o kombinaci s topotekanem v dávce 1,25 mg/m² ve dnech 1-5 každé 3 týdny) v kombinaci s chemoterapií a s následným podáváním bevacizumabu do progresu onemocnění nebo do nepříjemné toxicity, statisticky významné zlepšení doby přežití bez progresu. Explorativní analýzy doby přežití bez progresu a celkového přežití v jednotlivých kohortách dle chemoterapie (paklitaxel, topotekan a pegylovaný lipozomální doxorubicin) jsou uvedeny v tabulce 24.

Tabulka 24: Explorativní analýzy doby přežití bez progresu (PFS) a celkového přežití (OS) v jednotlivých kohortách dle chemoterapie

	Chemoterapie (CT)	Chemoterapie+ bevacizumab
Paklitaxel	n = 115	
Medián doby přežití bez progresu (měsíce)	3,9	9,2
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,47 (0,31; 0,72)	
Medián doby celkového přežití (měsíce)	13,2	22,4
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,64 (0,41; 0,99)	
Topotekan	n = 120	
Medián doby přežití bez progresu (měsíce)	2,1	6,2
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,28 (0,18; 0,44)	
Medián doby celkového přežití (měsíce)	13,3	13,8
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	1,07 (0,70; 1,63)	
PLD	n = 126	
Medián doby přežití bez progresu (měsíce)	3,5	5,1
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,53 (0,36; 0,77)	
Medián doby celkového přežití (měsíce)	14,1	13,7
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,91 (0,61; 1,35)	

CT = chemoterapie

PLD = pegylovaný lipozomální doxorubicin

Karcinom děložního čípku

GOG-0240

Účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií (paklitaxel a cisplatina nebo paklitaxel a topotekan) při léčbě pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku byly hodnoceny v randomizované, čtyřramenné, otevřené, multicentrické studii fáze III GOG-0240.

Celkem 452 pacientek bylo randomizováno do jednoho z ramen:

- Paklitaxel 135 mg/m² intravenózně po dobu 24 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m² intravenózně v den 2 každé 3 týdny; nebo
Paklitaxel 175 mg/m² intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m² intravenózně v den 2 (každé 3 týdny); nebo

- Paklitaxel 175 mg/m² intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m² intravenózně v den 1 (každé 3 týdny)
- Paklitaxel 135 mg/m² intravenózně po dobu 24 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m² intravenózně v den 2 plus bevacizumab v dávce 15 mg/kg intravenózně v den 2 (každé 3 týdny); nebo Paklitaxel 175 mg/m² intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m² intravenózně v den 2 plus bevacizumab v dávce 15 mg/kg intravenózně v den 2 (každé 3 týdny); nebo Paklitaxel v dávce 175 mg/m² intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina v dávce 50 mg/m² intravenózně v den 1 plus bevacizumab v dávce 15 mg/kg intravenózně v den 1 (každé 3 týdny)
 - Paklitaxel v dávce 175 mg/m² intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a topotekan v dávce 0,75 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut ve dnech 1-3 (každé 3 týdny)
 - Paklitaxel v dávce 175 mg/m² intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a topotekan v dávce 0,75 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut ve dnech 1-3 plus bevacizumab v dávce 15 mg/kg intravenózně v den 1 (každé 3 týdny)

Způsobilé pacientky měly přetrvávající, rekurentní nebo metastazující dlaždicobuněčný karcinom, adenoskvamózní karcinom nebo adenokarcinom děložního čípku, u kterých nebylo možné provést kurativní chirurgickou léčbu a/nebo radiační terapii a které neměly předchozí léčbu bevacizumabem nebo jinými inhibitory VEGF nebo látkami, které cílí na receptory VEGF.

Medián věku byl 46,0 let (v rozmezí: 20-83) ve skupině s chemoterapií podanou samostatně a 48,0 let (v rozmezí: 22-85) ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem; 9,3 % u pacientek ve skupině s chemoterapií podávanou samostatně a 7,5 % u pacientek ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem bylo ve věku nad 65 let.

Ze 452 pacientek randomizovaných na začátku studie, většina pacientek byly bělošky (80,0 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 75,3 % ve skupině chemoterapie + bevacizumab), měly dlaždicobuněčný karcinom (67,1 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 69,6 % ve skupině chemoterapie + bevacizumab), přetrvávající/rekurentní onemocnění (83,6 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 82,8 % ve skupině chemoterapie + bevacizumab), 1-2 metastatické lokalizace (72,0 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 76,2 % ve skupině chemoterapie + bevacizumab), postižení lymfatických uzlin (50,2 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 56,4 % ve skupině chemoterapie + bevacizumab) interval bez platiny \geq 6 měsíců (72,5 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 64,4 % ve skupině chemoterapie + bevacizumab).

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly přežití bez progresu a míru výskytu objektivní odpovědi. Výsledky z primární a následné analýzy jsou uvedeny v tabulce 25 (dle léčby bevacizumabem) a v tabulce 26 (dle léčby v klinické studii).

Tabulka 25 Výsledky účinnosti ze studie GOG-0240 podle léčby bevacizumabem

	Chemoterapie (n = 225)	Chemoterapie + bevacizumab (n = 227)
Primární cílový parametr účinnosti		
Celkové přežití – primární analýza⁶		
Medián doby (měsíce) ¹	12,9	16,8
Poměr rizik [95% interval spolehlivosti]	0,74 [0,58; 0,94] (p ⁵ = 0,0132)	
Celkové přežití – následná analýza⁷		
Medián doby (měsíce) ¹	13,3	16,8
Poměr rizik [95% interval spolehlivosti]	0,76 [0,62; 0,94] (p ^{5,8} = 0,0126)	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Přežití bez progresu (PFS) – primární analýza⁶		
Medián doby přežití bez progresu (měsíce) ¹	6,0	8,3
Poměr rizik [95% interval spolehlivosti]	0,66 [0,54; 0,81] (p ⁵ < 0,0001)	
Nejlepší celková odpověď⁸ – primární analýza⁶		
Pacienti s odpovědí (výskyt odpovědí ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95% interval spolehlivosti pro výskyt odpovědí ³	[27,6 %; 40,4 %]	[38,8 %; 52,1 %]
Rozdíl výskytu odpovědí	11,60 %	
95% interval spolehlivosti pro rozdíl výskytu odpovědí ⁴	[2,4 %; 20,8 %]	
p-hodnota (Chí-kvadrát test)	0,0117	

¹ Kaplanovy-Meierovy odhady² Pacientky a procento pacientek s nejlepší celkovou odpovědí zahrnují potvrzenou kompletní nebo částečnou odpověď; procento vypočítané u pacientek s onemocněním měřitelným při vstupu do studie³ 95% interval spolehlivosti pro jeden vzorek za použití binomické Pearson-Clopperovy metody⁴ Přibližný 95% interval spolehlivosti rozdílu dvou četností za použití Hauck-Andersonovy metody⁵ Log-rank test (stratifikovaný)⁶ Primární analýza provedena ke 12. prosinci 2012 a je považována za konečnou analýzu⁷ Následná analýza provedena k 7. březnu 2014⁸ p-hodnota pouze pro popisný účel**Tabulka 26 Výsledky celkového přežití ze studie GOG-0240 při léčbě v klinické studii**

Porovnání léčby	Další faktor	Celkové přežití – primární analýza ¹ Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	Celkové přežití – následná analýza ² Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Bevacizumab versus bez bevacizumabu	cisplatina + paklitaxel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 versus 14,3 měsíce; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 versus 15,0 měsíce; p = 0,0584)
	topotekan + paklitaxel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 versus 11,9 měsíce; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 versus 12,0 měsíce; p = 0,1342)
Topotekan + Paklitaxel versus	bevacizumab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 versus 17,5 měsíce; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 versus 17,5 měsíce; p = 0,3769)
Cisplatina + Paklitaxel	bez bevacizumabu	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 versus 14,3 měsíce; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 versus 15,0 měsíce; p = 0,6267)

¹ Primární analýza provedena k 12. prosinci 2012 a je považována za konečnou analýzu² Následná analýza provedena k 7. březnu 2014; p-hodnoty pouze pro popisný účel

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií u všech podskupin pediatrické populace v indikacích karcinom prsu, adenokarcinom tlustého střeva a konečníku, karcinom plic (malobuněčný a nemalobuněčný karcinom plic), nádory ledviny a ledvinné pánvičky (mimo nefroblastomu, nefroblastomatózy, světlebuněčného sarkomu, mesoblastického nefromu, medulárního karcinomu ledviny a rhabdoidního nádoru ledviny), karcinom vaječníků (mimo rhabdomyosarkomů a nádorů z germinálních buněk), karcinom vejcovodů (mimo rhabdomyosarkomů a nádorů z germinálních buněk), karcinom pobřišnice (mimo blastomů a sarkomů) a karcinom děložního čípku a dělohy.

Gliom vysokého stupně malignity

Ve dvou dříve provedených studiích s celkem 30 dětmi ve věku > 3 roky s relabujícím nebo progredujícím gliomem vysokého stupně malignity nebyla při léčbě bevacizumabem a irinotekanem pozorována protinádorová aktivita (CPT-11). Pro stanovení bezpečnosti a účinnosti bevacizumabu u dětí s nově diagnostikovaným gliomem vysokého stupně malignity není dostatek informací.

- V jednoramenné studii (PBTC-022) bylo 18 dětí s rekurentním nebo progredujícím gliomem vysokého stupně malignity mimo pons (z toho 8 s glioblastomem [WHO stupeň IV], 9 s anaplastickým astrocytosem [stupeň III] a 1 s anaplastickým oligodendrogliomem [stupeň III]) léčeno bevacizumabem (10 mg/kg) v odstupu dvou týdnů a následně bevacizumabem v kombinaci s CPT-11 (125-350 mg/m²) každé dva týdny do progresu. Nebylo dosaženo objektivní (částečné nebo úplné) radiologické odpovědi (kritéria dle MacDonalda). Toxicita a nežádoucí účinky zahrnovaly arteriální hypertenzi a únavu a rovněž ischemii CNS s akutním neurologickým deficitem.
- V retrospektivně hodnocené sérii pacientů léčených v jednom zařízení (2005-2008) bylo 12 dětí s relabujícím nebo progredujícím gliomem vysokého stupně malignity (3 s WHO stupněm IV a 9 se stupněm III) léčeno bevacizumabem (10 mg/kg) a irinotekanem (125 mg/m²) každé 2 týdny. Nebylo dosaženo žádné úplné odpovědi a byly pozorovány 2 částečné odpovědi (kritéria dle MacDonalda).

V randomizované studii fáze II (BO25041) bylo celkem 121 pacientů ve věku ≥ 3 let až < 18 let s nově diagnostikovaným supratentoriálním nebo infratentoriálním cerebelárním nebo pedunkulárním gliomem vysokého stupně malignity (high-grade glioma – HGG) léčeno pooperační radioterapií (RT) a temozolomidem (T) adjuvantně s bevacizumabem nebo bez bevacizumabu: 10 mg/kg každé 2 týdny intravenózně.

Studie nedosáhla primárního cílového parametru představujícího významné zlepšení přežití bez příhod (EFS) (hodnoceno centrální hodnotící radiologickou komisí (CRRC-central radiology review committee)), když byl bevacizumab přidán k RT/T rameni v porovnání s RT/T samotným (HR = 1,44; 95% interval spolehlivosti: 0,90; 2,30). Tyto výsledky byly stejné s výsledky z různých analýz citlivosti a u klinicky relevantních podskupin. Tyto výsledky u všech sekundárních cílových parametrů (přežití bez příhod, výskytu celkové odpovědi a celkového přežití hodnocené zkoušejícím) byly stejné a neprokázaly žádné zlepšení spojené s přidáním bevacizumabu k RT/T rameni v porovnání s ramenem s RT/T samotným.

Přidání bevacizumabu k RT/T neprokázalo klinický prospěch ve studii BO25041 u 60 hodnotitelných dětských pacientů s nově diagnostikovaným supratentoriálním nebo infratentoriálním cerebelárním nebo pedunkulárním gliomem vysokého stupně malignity (HGG) (další informace o použití v pediatrické populaci viz bod 4.2).

Sarkom měkkých tkání

V randomizované studii fáze II (BO20924) s celkem 154 pacienty ve věku ≥ 6 měsíců až < 18 let s nově diagnostikovaným sarkomem měkkých tkání typu rhabdomyosarkomu a non-rhabdomyosarkomu absolvovaly děti standardní léčbu (indukční IVADO/IVA +/- lokální terapii, po které následovala udržovací léčba vinorelbinem a cyklofosfamidem) s bevacizumabem (2,5 mg/kg/týden) nebo bez bevacizumabu po celkovou dobu přibližně 18 měsíců. Na konci závěrečné primární analýzy primární

cílový parametr přežití bez příhod (EFS) podle nezávislého centrálního hodnocení neprokázal statisticky významný rozdíl mezi oběma léčebnými rameny; poměr rizik (HR) = 0,93 (95% interval spolehlivosti: 0,61, 1,41; p-hodnota = 0,72).

Podle nezávislého centrálního hodnocení byl rozdíl v poměru celkové odpovědi 18 % (interval spolehlivosti: 0,6 %; 35,3 %) mezi oběma léčebnými rameny u několika pacientů s hodnotitelným nádorem na počátku léčby, kteří měli potvrzenou odpověď před podáním jakékoliv lokální léčby: 27/75 pacientů (36,0 %; 95% interval spolehlivosti: 25,2 %; 47,9 %) v rameni s chemoterapií a 34/63 pacientů (54 %; 95% interval spolehlivosti: 40,9 %; 66,6 %) v rameni s bevacizumabem+chemoterapií. Závěrečné analýzy celkového přežití (overall survival, OS) neprokázaly žádný významný klinický přínos přidání bevacizumabu k chemoterapii v této populaci pacientů.

Přidání bevacizumabu ke standardní léčbě v klinické studii BO20924 neprokázalo klinický prospěch u 71 hodnotitelných dětských pacientů (ve věku od 6 měsíců do méně než 18 let) s metastazujícím rhabdomyosarkomem a non-rhabdomyosarkomem měkkých tkání (viz informace o použití v pediatrické populaci v bodě 4.2).

Incidence nežádoucích příhod včetně nežádoucích příhod stupně ≥ 3 a závažných nežádoucích příhod byla v obou léčebných ramenech podobná. V žádném léčebném ramenu se nevyskytly žádné nežádoucí příhody vedoucí k úmrtí; všechna úmrtí byla připsána progresi onemocnění. Zdá se, že tato pediatrická populace tolerovala přidání bevacizumabu k multimodální standardní léčbě.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické údaje o bevacizumabu jsou k dispozici z deseti klinických hodnocení, ve kterých byli léčeni pacienti se solidními nádory. Ve všech klinických studiích byl bevacizumab podáván ve formě intravenózní infuze. Rychlost podávání látky v infuzi byla závislá na toleranci první podané infuze během 90 minut. Farmakokinetika bevacizumabu byla lineární v rozmezí dávek od 1 do 10 mg/kg.

Distribuce

Charakteristická hodnota centrálního objemu (V_c) byla 2,73 l pro ženy a 3,28 l pro muže, což je v rozmezí popisovaném pro IgG a další monoklonální protilátky. Charakteristická hodnota periferního objemu (V_p) byla 1,69 l u žen a 2,35 l u mužů, pokud byl bevacizumab podán společně s protinádorovými léky. Po korekci na tělesnou hmotnost měli muži větší V_c (+20 %) než ženy.

Biotransformace

Zhodnocení metabolismu bevacizumabu u králíků po jednorázovém intravenózním podání ^{125}I -bevacizumabu ukázalo, že metabolický profil byl podobný tomu, jaký se očekával u přirozené molekuly IgG, která neváže VEGF. Metabolismus a vylučování bevacizumabu je podobné jako u endogenního IgG, tedy především cestou proteolytického katabolismu, který probíhá v celém těle včetně endotelových buněk a který není primárně závislý na eliminaci ledvinami a játry. Vazba IgG na FcRn receptor vede k ochraně před buněčným metabolismem a dlouhému terminálnímu poločasu.

Eliminace

Průměrná hodnota clearance je rovna 0,188 l/den u žen a 0,220 l/den u mužů. Po korekci na tělesnou hmotnost měli muži vyšší clearance bevacizumabu (+ 17 %) než ženy. Podle modelu se dvěma kompartmenty je eliminační poločas 18 dní u typické ženy a 20 dní u typického muže.

Nízký albumin a velký celkový objem nádoru jsou obecnými indikátory závažnosti onemocnění. Clearance bevacizumabu byla přibližně o 30 % rychlejší u pacientů s nízkou hladinou albuminu v séru a o 7 % rychlejší u subjektů s velkým celkovým objemem nádoru ve srovnání s typickým pacientem s mediánem hodnot albuminu a celkového objemu nádoru.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Byla provedena analýza populační farmakokinetiky u dospělých a pediatrických pacientů ke zhodnocení různých demografických hledisek. Výsledky u dospělých neukázaly žádné podstatné rozdíly ve farmakokinetice bevacizumabu ve vztahu ke stáří pacientů.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Nebyla provedena žádná klinická hodnocení, která by zkoumala farmakokinetiku bevacizumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože ledviny nejsou z hlediska metabolismu a vylučování bevacizumabu významným orgánem.

Pacienti s poruchou funkce jater

Nebyla provedena žádná klinická hodnocení, která by zkoumala farmakokinetiku bevacizumabu u pacientů s poruchou funkce jater, protože játra nejsou z hlediska metabolismu a vylučování bevacizumabu významným orgánem.

Pediatrická populace

Farmakokinetika bevacizumabu byla hodnocena u 152 dětí, dospívajících a mladých dospělých (7 měsíců až 21 let, 5,9 až 125 kg) ve 4 klinických studiích za pomoci populačního farmakokinetického modelu. Farmakokinetická data ukazují, že clearance a distribuční objem bevacizumabu jsou u dětí srovnatelné s hodnotami u mladých dospělých po normalizaci na tělesnou hmotnost se trend expozice snižoval dle snižování tělesné hmotnosti. Po zohlednění tělesné hmotnosti nebyla zjištěna souvislost mezi věkem a farmakokinetikou bevacizumabu.

Farmakokinetika bevacizumabu byla dobře charakterizována farmakokinetickým modelem pediatrické populace 70 pacientů ve studii BO20924 (1,4 až 17,6 let; 11,6 až 77,5 kg) a 59 pacientů ve studii BO25041 (1 až 7 let; 11,2 až 82,3 kg). Ve studii BO20924 byla expozice bevacizumabu obecně nižší v porovnání s typickým dospělým pacientem při stejné dávce. Ve studii BO25041 byla expozice bevacizumabu podobná v porovnání s typickým dospělým při stejné dávce. V obou studiích se expozice bevacizumabu snižovala s klesající tělesnou hmotností.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích trvajících až 26 týdnů, které byly prováděny u opic makaka jávského, byla pozorována dysplázie epifýz dlouhých kostí u mladých zvířat s otevřenými růstovými štěrbinami, a to i při průměrných sérových koncentracích bevacizumabu nižších, než jsou očekávané terapeutické koncentrace u lidí. U králíků bylo zjištěno, že bevacizumab inhibuje hojení ran v dávkách nižších než je navrhovaná klinická dávka. Ukázalo se, že účinky na hojení ran byly zcela reverzibilní.

Nebyly provedeny studie, které by zkoumaly mutagenní a kancerogenní vlastnosti bevacizumabu.

Nebyly provedeny žádné specifické studie na zvířatech ke zhodnocení účinků bevacizumabu na fertilitu. Může být však očekáván nepříznivý účinek na fertilitu u žen, protože studie u zvířat zkoumající toxicitu po opakovaném podávání ukázaly inhibici dozrávání ovariálních folikulů a pokles/absenci corpora lutea a s tím spojený pokles hmotnosti vaječníků a děloh, a také úbytek menstruačních cyklů.

U králíků se prokázalo, že bevacizumab je embryotoxický a teratogenní. Bylo zaznamenáno snížení tělesné hmotnosti gravidní matky a plodu, zvýšil se počet fetálních resorpcí a zvýšilo se riziko výskytu specifických makroskopických a kosterních fetálních malformací. V případě všech testovaných dávek byly zaznamenány nepříznivé účinky na plod, z čehož nejnižší dávka odpovídala průměrným koncentracím v plazmě, které byly přibližně 3krát vyšší, než u pacientů, kterým byla podávána dávka 5 mg/kg jednou za 2 týdny. Informace o fetálních malformacích pozorovaných po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v bodě 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení a v bodě 4.8 Nežádoucí účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát trehalózy
Hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Degradační profil přípravku Avzivi v závislosti na koncentraci byl zaznamenán v případě ředění 5 % roztokem glukózy.

6.3 Doba použitelnosti

Injekční lahvička (neotevřená)

1 rok

Naředěný léčivý přípravek

Chemická a fyzikální stabilita přípravku naředěného v roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) před použitím byla prokázána na dobu 30 dní při 2 °C – 8 °C a navíc na dobu dalších 48 hodin při 2 °C – 30 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

4 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (pryžová zátka) obsahující 100 mg bevacizumabu.

16 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (pryžová zátka) obsahující 400 mg bevacizumabu.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvičkou netřepejte.

Aby byla zajištěna sterilita připravovaného roztoku, musí přípravek Avzivi připravovat zdravotničtí pracovníci za použití aseptické techniky. K přípravě přípravku Avzivi se má používat sterilní jehla a injekční stříkačka.

Potřebné množství bevacizumabu má být odebráno a naředěno v roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) na požadovaný objem pro podání. Koncentrace finálního roztoku

bevacizumabu se má pohybovat v rozmezí 1,4 mg/ml až 16,5 mg/ml. Potřebné množství přípravku Avzivi se ve většině případů může naředit 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného na celkový objem 100 ml.

Léčivé přípravky k parenterálnímu podání musí být ještě před aplikací vizuálně zkontrolovány z hlediska obsahu pevných částic a změny barvy.

Nebyly zaznamenány žádné inkompatibility mezi přípravkem Avzivi a vaky nebo infuzními sety z polyvinylchloridu nebo polyolefinu.

Přípravek Avzivi je určen pouze k jednorázovému použití, protože neobsahuje žádné konzervační látky. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Mnichov, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Avzivi 100 mg
EU/1/24/1834/001

Avzivi 400 mg
EU/1/24/1834/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobce biologické léčivé látky

Bio-Thera Solutions, Ltd.

155 Yaotianhe Avenue, Yonghe Development Zone, Huangpu District, Guangzhou, Guangdong, Čína
511356

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

Eurofins Pharma Quality Control

10 rue de l'Aqueduc, ZI du Charpenay,

69210 Lentilly

Francie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Avzivi 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
bevacizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg bevacizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát trehalózy, hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 20, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička o objemu 4 ml

100 mg/4 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití
Intravenózní podání po naředění
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Informace k době použitelnosti naředěného léčivého přípravku jsou uvedeny v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

FGK Representative Service GmbH

Heimeranstrasse 35

80339 Mnichov, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1834/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Avzivi 25 mg/ml sterilní koncentrát
bevacizumab
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg/4 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Avzivi 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
bevacizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg bevacizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát trehalózy, hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného ,
polysorbát 20, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička o objemu 16 ml
400 mg/16 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití
Intravenózní podání po naředění
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Mnichov, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1834/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Avzivi 25 mg/ml sterilní koncentrát
bevacizumab
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

400 mg/16 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Avzivi 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok bevacizumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Avzivi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Avzivi podán
3. Jak se přípravek Avzivi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Avzivi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Avzivi a k čemu se používá

Přípravek Avzivi obsahuje léčivou látku bevacizumab, což je humanizovaná monoklonální protilátka (typ bílkoviny, která je normálně produkována imunitním systémem a která pomáhá v boji proti infekci a nádorům). Bevacizumab se selektivně váže na bílkovinu zvanou lidský vaskulární endoteliální růstový faktor (zkratka anglického názvu je VEGF), který se nachází na výstelce krevních a lymfatických cév v těle. Bílkovina VEGF způsobuje růst krevních cév v nádorech, a tyto krevní cévy dodávají nádoru živiny a kyslík. Jestliže se bevacizumab naváže na bílkovinu VEGF, zastaví se růst nádoru blokováním růstu krevních cév dodávajících živiny a kyslík do nádoru.

Přípravek Avzivi je lék používaný k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním tlustého střeva nebo konečníku. Přípravek Avzivi bude podáván s chemoterapií obsahující fluoropyrimidin.

Přípravek Avzivi se dále používá k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím nádorovým onemocněním prsu. U pacientek s nádory prsu bude podáván v kombinaci s chemoterapeutickým léčivým přípravkem zvaným paklitaxel nebo kapecitabin.

Přípravek Avzivi se používá rovněž k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nádorem plic (nazývaným „nemalobuněčný karcinom plic“). Přípravek Avzivi bude podáván spolu s chemoterapeutickým režimem obsahujícím platinu.

Přípravek Avzivi se používá rovněž k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic, pokud u nádorových buněk dochází ke specifické mutaci proteinu nazývaného receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR). Přípravek Avzivi bude podáván v kombinaci s erlotinibem.

Přípravek Avzivi se používá rovněž k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním ledviny.

Při léčbě pacientů s nádorem ledviny je podáván s dalším lékem nazývaným interferon.

Přípravek Avzivi se používá rovněž k léčbě dospělých pacientek s pokročilým epiteliálním nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice. Při léčbě pacientek s epiteliálním nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice je podáván v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem.

Při léčbě dospělých pacientek s pokročilým epiteliálním nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice, jejichž onemocnění se znovu projevilo v odstupu nejméně 6 měsíců od doby, kdy byly naposledy léčeny režimem chemoterapie obsahujícím platinu, se přípravek Avzivi podává v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem nebo v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem.

Při léčbě dospělých pacientek s pokročilým epiteliálním nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice, jejichž onemocnění se znovu projevilo v odstupu kratším než 6 měsíců od doby, kdy byly naposledy léčeny režimem chemoterapie obsahujícím platinu, se přípravek Avzivi podává v kombinaci s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným lipozomálním doxorubicinem.

Přípravek Avzivi se také používá u dospělých pacientek k léčbě přetrvávajícího, rekurentního nebo metastazujícího nádoru děložního čípku. Přípravek Avzivi má být podán v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou nebo alternativně, u pacientek, které nemohou být léčeny platinou, s paklitaxelem a topotekanem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Avzivi podán

Nepoužívejte přípravek Avzivi

- jestliže jste alergický(á) na bevacizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na produkty z buněk vaječníků čínských křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky.
- jestliže jste těhotná.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Avzivi se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- Je možné, že léčba přípravkem Avzivi může zvýšit riziko proděravění střešní stěny. Jestliže máte zánětlivé břišní onemocnění (např. máte-li divertikulitidu, žaludeční vředy, kolitidu způsobenou chemoterapií), informujte, prosím, svého lékaře.
- Přípravek Avzivi může zvýšit riziko vzniku abnormálního propojení mezi dvěma orgány nebo cévami. Pokud máte přetrvávající, opakující se nebo metastazující nádorové onemocnění děložního čípku, může být zvýšeno riziko vzniku propojení mezi pochvou a různými částmi střeva.
- Přípravek Avzivi může zvýšit riziko krvácení nebo zvýšit riziko problémů při hojení rány po operaci. Jestliže se chystáte podstoupit chirurgický výkon, jestliže jste podstoupil(a) během posledních 28 dnů chirurgický výkon a máte po něm stále nezhojenou ránu, nemá Vám být tento přípravek podán.
- Přípravek Avzivi může zvýšit riziko vzniku závažných infekcí kůže nebo hlouběji pod kůží uložených tkání, zejména v případě, že již dříve došlo k proděravění střešní stěny nebo nastaly problémy při hojení rány.
- Přípravek Avzivi může zvýšit riziko vzniku vysokého krevního tlaku. Jestliže máte vysoký krevní tlak, který není upraven léky k léčbě vysokého krevního tlaku, poradte se se svým lékařem. Je důležité se před zahájením léčby přípravkem Avzivi přesvědčit, že krevní tlak je pod kontrolou.

- Pokud máte nebo jste měl(a) aneurysma (výduť, rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlinu ve stěně cévy.
- Přípravek Avzivi zvyšuje riziko výskytu bílkovin v moči, zejména jestliže máte vysoký krevní tlak.
- Riziko vzniku krevních sraženin v tepnách (druh krevních cév) může být vyšší, jestliže je Vám více než 65 let, máte diabetes (cukrovku) nebo se Vám v minulosti v tepnách tvořily krevní sraženiny. Informujte, prosím, svého lékaře, protože tyto krevní sraženiny mohou způsobit srdeční infarkt a cévní mozkovou příhodu.
- Přípravek Avzivi může zvyšovat rovněž riziko vzniku krevních sraženin v žilách (druh krevních cév).
- Přípravek Avzivi může způsobovat krvácení, zejména krvácení z nádoru. Informujte, prosím, svého lékaře, jestliže Vy nebo blízcí příbuzní mají potíže s krvácením nebo berete-li z jakéhokoli důvodu léky na „ředění krve“.
- Je možné, že přípravek Avzivi může způsobovat krvácení v mozku nebo jeho okolí. Informujte, prosím, svého lékaře, pokud máte metastázy nádoru v mozku.
- Je možné, že přípravek Avzivi může zvýšit riziko krvácení v plicích, včetně vykašlávání nebo vyplivování krve. Informujte, prosím, svého lékaře, pokud jste toto již dříve pozoroval(a).
- Přípravek Avzivi může zvýšit riziko oslabení srdeční činnosti. Je důležité, aby byl lékař informován, že jste někdy byl(a) léčen(a) antracykliny (např. doxorubicinem, specifickým druhem chemoterapie používaným k léčbě některých nádorů) nebo jste podstoupil(a) radioterapii oblasti hrudníku nebo máte onemocnění srdce.
- Přípravek Avzivi může způsobovat infekce a snížení počtu neutrofilů (druh bílých krvinek, které jsou důležité v boji proti bakteriím).
- Je možné, že přípravek Avzivi může vést k přecitlivělosti (včetně anafylaktického šoku) a/nebo reakci na infuzi (reakce na injekci léku). Informuje, prosím, svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud jste již dříve měl(a) problémy po injekci, např. závratě, pocit na omdlení, dušnost, otoky nebo kožní vyrážku.
- Při léčbě přípravkem Avzivi byl pozorován vzácný neurologický nežádoucí účinek nazývaný syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES). Jestliže máte bolest hlavy, poruchy vidění, jste zmatený(á) nebo máte záchvaty s vysokým krevním tlakem nebo bez vysokého krevního tlaku, poraďte se, prosím, se svým lékařem.

Poradte se, prosím, se svým lékařem, i když jste kterýkoli z těchto výše zmíněných projevů zaznamenal(a) v minulosti.

Před zahájením léčby přípravkem Avzivi nebo v jejím průběhu:

- ihned informujte svého lékaře a zubního lékaře, pokud máte nebo jste měl(a) bolest v ústech, zubech a/nebo čelisti, zduření nebo vřidky v ústech, necitlivost nebo pocit tlaku v čelisti, nebo se Vám uvolnil zub.
- pokud máte podstoupit invazivní ošetření zubů nebo chirurgický výkon v ústech, informujte svého zubního lékaře, že jste léčen(a) přípravkem Avzivi, a to zejména, pokud jste nebo jste byl(a) léčen(a) bisfosfonáty podávanými do žíly.

Před zahájením léčby přípravkem Avzivi Vám může být doporučeno vyšetření zubním lékařem.

Děti a dospívající

Použití přípravku Avzivi u dětí a dospívajících do 18 let se nedoporučuje, protože u této skupiny pacientů bezpečnost a prospěch nebyly stanoveny.

Odumírání kostní tkáně (osteonekróza) v kostech jiných než čelistních bylo hlášeno u pacientů mladších 18 let léčených bevacizumabem.

Další léčivé přípravky a přípravek Avzivi

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Kombinace přípravku Avzivi s dalším lékem nazývaným sunitinib-malát (užívaným k léčbě nádorů ledvin a zažívacího traktu) může způsobit závažné nežádoucí účinky. Porad'te se se svým lékařem, aby bylo jisté, že tyto dva léky nebudou kombinovány.

Informujte svého lékaře, pokud jste léčen(a) režimy s platinou nebo taxany pro nádor plic nebo metastazující nádor prsu. Kombinace přípravku Avzivi s těmito léky může zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků.

Prosím, informujte svého lékaře, pokud jste v poslední době podstoupil(a) radioterapii (léčbu ozařováním) nebo ji právě podstupujete.

Těhotenství, kojení a plodnost

Jestliže jste těhotná, nesmíte tento lék používat. Přípravek Avzivi může poškodit nenarozené dítě, jelikož může zabránit tvorbě nových krevních cév. Lékař Vám doporučí používat vhodnou antikoncepci během léčby přípravkem Avzivi, a také po dobu nejméně následujících šesti měsíců po podání poslední dávky přípravku Avzivi.

Jestliže jste těhotná nebo během léčby přípravkem Avzivi otěhotníte nebo těhotenství plánujete, ihned to oznamte svému ošetřujícímu lékaři.

V průběhu léčby a šest měsíců po podání poslední dávky přípravku Avzivi nesmíte kojit své dítě, neboť tento přípravek může ovlivnit růst a vývoj dítěte.

Přípravek Avzivi může ovlivnit plodnost žen. O více informací požádejte svého lékaře.

Porad'te se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebylo prokázáno, že by přípravek Avzivi snižoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Byly však hlášeny spavost a bezvědomí při používání přípravku Avzivi. Pokud se u Vás vyskytnou příznaky, které ovlivní zrak nebo koncentraci nebo schopnost reagovat, neřid'te ani neobsluhujte stroje, dokud příznaky nevyjmizí.

Důležité informace k některým pomocným látkám v přípravku Avzivi

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Avzivi používá

Dávka a frekvencepodání

Potřebné dávky přípravku Avzivi závisí na tělesné hmotnosti a typu nádorového onemocnění, které je třeba léčit. Doporučovaná dávka odpovídá 5 mg, 7,5 mg, 10 mg nebo 15 mg/kg tělesné hmotnosti. Lékař Vám předepíše dávky přípravku Avzivi, které budou pro Vás vhodné. Přípravek Avzivi Vám bude podáván jednou za 2 nebo 3 týdny. Počet infuzí, které Vám budou podány, bude záviset na tom,

jak budete reagovat na léčbu; tento přípravek máte dostávat, dokud přípravek Avzivi nezastaví růst nádoru. Lékař Vás bude o postupu léčby informovat.

Způsob a cesta podání

Injekční lahvičkou netřepejte. Přípravek Avzivi je koncentrát pro infuzní roztok. V závislosti na dávce, kterou Vám lékař předepíše, bude část nebo celý obsah injekční lahvičky přípravku Avzivi před použitím naředěn 0,9% roztokem chloridu sodného. Lékař nebo zdravotní sestra Vám podá tento naředěný roztok přípravku Avzivi ve formě nitrožilní infuze („kapačky“). První infuze Vám bude podána během 90 minut. Jestliže budete první infuzi snášet dobře, druhá infuze Vám bude podána během 60 minut. Další infuze mohou být podávány během 30 minut.

Podávání přípravku Avzivi musí být dočasně přerušeno, jestliže

- se u Vás objeví vysoký krevní tlak vyžadující léčbu léky ke snížení vysokého krevního tlaku,
- máte problémy s hojením ran po chirurgickém výkonu,
- jestliže se chystáte podstoupit chirurgický výkon.

Podávání přípravku Avzivi musí být trvale ukončeno, jestliže se objeví

- vysoký krevní tlak, který nelze ovlivnit léky na snížení vysokého krevního tlaku; nebo závažné náhlé zvýšení krevního tlaku,
- přítomnost bílkoviny v moči doprovázená otoky,
- perforace (proděravění) střev,
- abnormální tubicovitě spojené nebo průchod mezi průdušnicí a jícnem, mezi vnitřními orgány a kůží, mezi pochvou a různými částmi střeva nebo mezi ostatními tkáněmi, které normálně nejsou propojené (píštěl), a lékař je považuje za závažné,
- závažné infekce kůže nebo hlouběji pod kůží uložených tkání,
- krevní sraženina v tepnách,
- krevní sraženina v cévách plic,
- jakékoli závažné krvácení.

Jestliže Vám bylo podáno) více přípravku Avzivi, než mělo

- může se objevit silná migréna. Jestliže se vyskytne, ihned to oznamte svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Avzivi

- Lékař určí, kdy Vám bude podána další dávka přípravku Avzivi. Informujte se u svého lékaře.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Avzivi

Přerušení léčby přípravkem Avzivi může zastavit účinek proti růstu nádoru. Léčbu nepřerušujte, dokud se neporadíte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Při podávání přípravku Avzivi společně s chemoterapií se projevily níže uvedené nežádoucí účinky. To však neznamená, že byly způsobeny pouze bevacizumabem.

Alergické reakce

Pokud budete mít alergickou reakci, informujte okamžitě lékaře nebo jiný zdravotnický personál. K příznakům mohou patřit: obtíže při dýchání nebo bolest na hrudníku. Můžete pozorovat rovněž návaly horka, zarudnutí kůže nebo vyrážku, zimnici a třesavku, pocit na zvracení, otok, točení hlavy, zrychlenou tepovou frekvenci a ztráta vědomí.

Vyhledejte pomoc ihned, jestliže se u Vás objeví kterýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků.

K závažným nežádoucím účinkům, které mohou být **velmi časté** (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10), patří:

- vysoký krevní tlak,
- pocit necitlivosti nebo brnění v rukou či nohou,
- snížení počtu krvinek, včetně bílých krvinek, které pomáhají bojovat proti infekcím (což může být doprovázeno horečkou) a krevních destiček, které napomáhají srážení krve,
- pocit slabosti a bez energie,
- únava,
- průjem, pocit na zvracení, zvracení a bolest břicha.

K závažným nežádoucím účinkům, které mohou být **časté** (mohou postihnout až 1 pacienta ze 10), patří:

- perforace (proděravění) střev,
- krvácení, včetně krvácení v plicích u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic,
- blokování tepen krevní sraženinou,
- blokování žil krevní sraženinou,
- blokování krevních cév v plicích krevní sraženinou,
- blokování žil v dolních končetinách krevní sraženinou,
- selhávání srdce,
- problémy s hojením ran po chirurgických výkonech,
- zarudnutí, olupování, citlivost, bolest nebo vytváření puchýřů na prstech rukou nebo chodidlech,
- snížení počtu červených krvinek,
- nedostatek energie,
- žaludeční a střevní potíže,
- bolest svalů a kloubů, svalová slabost,
- sucho v ústech v kombinaci se žízní a/nebo snížené množství moči nebo tmavě zbarvená moč,
- zánět sliznice úst a střev, plic a dýchacích cest, reprodukčních a močových cest,
- vřídky v ústech a v jícnu, které mohou být bolestivé a způsobovat obtíže při polykání,
- bolest, včetně bolesti hlavy, bolesti zad a bolesti v oblasti pánve a řitního otvoru,
- lokalizované nahromadění hnisu,
- infekce, zejména infekce krve nebo močového měchýře,
- nedostatečné prokrvení mozku nebo cévní mozková příhoda,
- spavost
- krvácení z nosu,
- zvýšený tep srdce (puls),
- neprůchodnost střev,
- změny nalezené při vyšetření moči (bílkovina v moči),
- zadýchávání nebo nízká koncentrace kyslíku v krvi,
- infekce kůže nebo hlubších vrstev pod kůží,
- píštěl: abnormální trubicovité spojení mezi vnitřními orgány a kůží nebo jinými tkáněmi, které nejsou za normálních okolností spojeny, včetně spojení mezi pochvou a střevem u pacientek s nádorem děložního čípku,
- alergické reakce (příznaky mohou zahrnovat dýchací obtíže, zarudnutí obličeje, vyrážku, nízký krevní tlak nebo vysoký krevní tlak, nízkou koncentraci kyslíku v krvi, bolest na hrudi nebo pocit na zvracení/zvracení),

K závažným nežádoucím účinkům, které mohou být **vzácné** (mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000), patří:

- náhlá, závažná alergická reakce provázená dýchacími potížemi, otoky, točením hlavy, zrychlenou tepovou frekvencí, pocením a ztrátou vědomí (anafylaktický šok).

K možným závažným nežádoucím účinkům s **neznámou** frekvencí (frekvenci nelze z dostupných údajů určit) patří:

- závažné infekce kůže nebo podkožních tkání, především pokud se u Vás vyskytlo proděravění střevní stěny nebo problémy s hojením ran,
- negativní dopad u žen na schopnost mít děti (další doporučení viz odstavec níže s uvedenými nežádoucími účinky),
- stav mozku, který se projevuje příznaky, ke kterým patří záchvaty, bolest hlavy, zmatenost a poruchy vidění (syndrom zadní reverzibilní encefalopatie),
- příznaky naznačující změny normální funkce mozku (bolest hlavy, poruchy vidění, zmatenost nebo záchvaty) a vysoký krevní tlak,
- rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce),
- ucpaní velmi malých (malé) cév(y) v ledvinách,
- abnormálně vysoký krevní tlak v krevních cévách plic, který způsobuje, že pravá strana srdce pracuje více než obvykle,
- proděravění nosní přepážky (chrupavky rozdělující nosní dírky),
- proděravění žaludku nebo střev,
- otevřená rána nebo proděravění žaludku či tenkého střeva (příznaky mohou zahrnovat bolest břicha, pocit plnosti, černou dehtovitou stolicí nebo krev ve stolici nebo ve zvracích),
- krvácení z dolní části tlustého střeva,
- léze v dásních s odkrytou čelistní kostí, které se nehojí a mohou být spojeny s bolestí a zánětem okolní tkáně (další doporučení viz odstavec níže s uvedenými nežádoucími účinky),
- proděravění žlučníku (příznaky a známky mohou zahrnovat bolest břicha, horečku a pocit na zvracení/zvracení).

Vyhleďte pomoc co nejdříve, jestliže se u Vás objeví kterýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků.

Mezi **velmi časté** (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10) nežádoucí účinky, které nebyly závažné, jsou zahrnuty:

- zácpa,
- nechutenství,
- horečka,
- obtíže s očima (včetně zvýšené tvorby slz),
- poruchy řeči,
- změny chuti,
- rýma,
- suchá kůže, olupující se kůže a zánět kůže, změna barvy kůže,
- pokles tělesné hmotnosti,
- krvácení z nosu.

Mezi **časté** (mohou postihnout až 1 pacienta ze 10) nežádoucí účinky, které nebyly závažné, jsou zahrnuty:

- změny hlasu a chrapot.

U pacientů starších 65 let je zvýšené riziko výskytu následujících nežádoucích účinků:

- výskyt krevních sraženin v tepnách, které mohou způsobit cévní mozkovou příhodu nebo srdeční infarkt,
- pokles počtu bílých krvinek a krevních destiček, které napomáhají srážení krve,
- průjem,
- pocti na zvracení,

- bolest hlavy,
- únava,
- vysoký krevní tlak.

Přípravek Avzivi může také způsobit změny v laboratorních testech prováděných lékařem. Tyto testy zahrnují: pokles počtu bílých krvinek, především neutrofilů (druh bílých krvinek, které napomáhají organismu v boji s infekcemi), přítomnost bílkovin v moči, snížení hladiny draslíku v krvi, sodíku nebo fosforu (minerál) v krvi, zvýšení hladiny glukózy v krvi, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy (enzym) v krvi, zvýšení hladiny kreatininu v séru (bílkovina měřená krevním testem ke zjištění, jak dobře Vám fungují ledviny), snížení hladiny hemoglobinu (hemoglobin se nachází v červených krvinkách, které přenášejí kyslík), které mohou být závažné.

Bolest v ústech, zubů a/nebo čelisti, otok nebo vřídky v ústech, necitlivost nebo pocit t“těžké“ čelisti, nebo uvolnění zubu. To mohou být známky a příznaky poškození čelisti (osteonekrózy). Pokud se objeví kterýkoli z těchto příznaků, informujte ihned svého lékaře a zubního lékaře.

Ženy před přechodem (ženy, které mají menstruační cyklus) mohou pozorovat nepravidelnosti cyklu nebo vynechání menstruace a poruchy plodnosti. Pokud zvažujete mít děti, prodiskutujte toto se svým lékařem před zahájením léčby.

Přípravek Avzivi byl vyvinut a uzpůsoben k léčbě zhoubných nádorů podáním injekce do krevního oběhu. Není vyvinut a uzpůsoben k injekcím podávaným do oka. Není proto registrován k použití tímto způsobem. Pokud je přípravek Avzivi injekčně podán přímo do oka (neschválené použití), mohou se vyskytnout následující nežádoucí účinky:

- infekce nebo záněty oční bulvy,
- zarudnutí oka, malé částičky nebo skvrny v zorném poli (plovoucí tělíčka), bolest oka,
- záblesky světla s plovoucími tělísky vedoucí ke ztrátě části zraku,
- zvýšený nitrooční tlak,
- krvácení do oka.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Avzivi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Naředěný přípravek

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána po dobu 30 dní při 2 °C – 8 °C plus dalších 48 hodin při 2 °C – 30 °C v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění proběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Nepoužívejte přípravek Avzivi, pokud si všimnete jakýchkoli pevných částic nebo změny barvy.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Avzivi obsahuje

- Léčivou látkou je bevacizumab.
Jeden mililitr koncentrátu obsahuje 25 mg bevacizumabu, což odpovídá koncentraci 1,4 až 16,5 mg/ml po doporučeném naředění.
Jedna injekční lahvička se 4 ml obsahuje 100 mg bevacizumabu, což odpovídá koncentraci 1,4 mg/ml po doporučeném naředění.
Jedna injekční lahvička se 16 ml obsahuje 400 mg bevacizumabu, což odpovídá koncentraci 16,5 mg/ml po doporučeném naředění.
- Dalšími složkami jsou dihydrát trehalózy, hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (viz bod 2 „Důležité informace k některým pomocným látkám v přípravku Avzivi“), polysorbát 20, voda pro injekci.

Jak přípravek Avzivi vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Avzivi je koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát). Koncentrát je čirá až mírně opalizující, bezbarvá až světle hnědá tekutina ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou. Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg bevacizumabu ve 4 ml roztoku nebo 400 mg bevacizumabu v 16 ml roztoku. Jedno balení přípravku Avzivi obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Mnichov, Německo

Výrobce

Eurofins Pharma Quality Control,
10 rue de l'Aqueduc, ZI du Charpenay
69210 Lentilly
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.