

Léčivý přípravek již není registrován

**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

Equidacent 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje bevacizumabum\* 25 mg.

Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje bevacizumabum\* 100 mg.

Jedna injekční lahvička se 16 ml koncentrátu obsahuje bevacizumabum\* 400 mg.

Doporučení pro naředění a další zacházení s léčivým přípravkem je uvedeno v bodě 6.6.

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

### Pomocná látka/pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 191 mg sorbitolu (E420).

Jedna injekční lahvička se 16 ml koncentrátu obsahuje 764 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutohnědý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Bevacizumab v kombinaci s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo konečníku.

Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu. Další informace týkající se receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2) jsou uvedeny v bodě 5.1.

Bevacizumab v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby u dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se nepovažuje za vhodnou jiná chemoterapie zahrnující taxany nebo antracykliny. Přípravek Equidacent v kombinaci s kapecitabinem nemají dostávat pacienti, kteří v posledních 12 měsících jako adjuvantní léčbu podstupovali režim obsahující taxany nebo antracykliny. Další informace týkající se HER2 viz bod 5.1.

Bevacizumab přidáný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu, než predominantně z

dlaždicových buněk.

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

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

Bevacizumab 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]) epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice. (viz bod 5.1).

Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem nebo v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k léčbě dospělých pacientek s první rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice citlivého na platinu, které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibitorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF.

Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou nebo případně s paklitaxelem a topotekanem u pacientek, které nemohou dostávat chemoterapii na bázi platiny, je indikován k léčbě dospělých pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku (viz bod 5.1).

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

Přípravek Equidacent musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s podáváním antineoplastických léčivých přípravků.

### Dávkování

#### Metastazující karcinom tlustého střeva nebo konečníku (mCRC)

Doporučená dávka přípravku Equidacent podávaného ve formě intravenózní infuze je 5 mg/kg nebo 10 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jednou za 2 týdny, nebo 7,5 mg/kg nebo 15 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jednou za 3 týdny.

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

#### Metastazující karcinom prsu (mBC)

Doporučená dávka přípravku Equidacent 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 pokračovat v léčbě až do progresu základního onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

#### Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC)

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

Přípravek Equidacent se podává spolu s chemoterapeutickým režimem s platinou, a to až po 6 léčebných cyklech, po nichž se podává přípravek Equidacent samotný až do progresu

onemocnění.

Doporučená dávka přípravku Equidacent 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 NSCLC 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 plicního karcinomu s aktivující mutací EGFR v kombinaci s erlotinibem*

Před zahájením léčby kombinací přípravku Equidacent a erlotinibu je třeba provést test mutace EGFR. Je důležité zvolit spolehlivě validovanou a robustní metodiku k vyloučení falešně negativních nebo falešně pozitivních výsledků.

Doporučená dávka přípravku Equidacent podávaná společně s erlotinibem je 15 mg/kg tělesné hmotnosti při podávání jednou za 3 týdny ve formě intravenózní infuze.

Doporučuje se pokračovat v léčbě přípravkem Equidacent společně s erlotinibem až do progresu onemocnění.

Informace o dávkování a způsobu podání erlotinibu viz podrobné informace o přípravku pro erlotinib.

*Pokročilý a/nebo metastazující karcinom ledviny (mRCC)*

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

Doporučuje se pokračovat v léčbě až do progresu základního onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

*Karcinom vaječníku, karcinom vejcovodu nebo primární peritoneální karcinom*

*Léčba první linie:* přípravek Equidacent se podává v kombinaci s karboplatinou a s paklitaxelem po dobu až 6 cyklů léčby, po nichž následuje podávání přípravku Equidacent samotného až do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity, maximálně ale 15 měsíců.

*Doporučená dávka přípravku Equidacent je 15 mg/kg tělesné hmotnosti podaná jednou za 3 týdny ve formě intravenózní infuze.*

*Léčba rekurentního onemocnění citlivého na platinu:* přípravek Equidacent se podává v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem po dobu 6, resp. maximálně 10 cyklů nebo v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem po dobu 6, resp. maximálně 8 cyklů, po nichž následuje podávání přípravku Equidacent samotného až do progresu onemocnění. Doporučená dávka přípravku Equidacent je 15 mg/kg tělesné hmotnosti podaná jednou za 3 týdny ve formě intravenózní infuze.

*Karcinom děložního čípku*

Přípravek Equidacent se podává v kombinaci s některým z následujících režimů chemoterapie: paklitaxel a cisplatina nebo paklitaxel a topotekan.

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

Doporučuje se pokračovat v léčbě až do progresu základního onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity (viz bod 5.1).

#### Speciální populace

*Starší pacienti:* u starších pacientů není nutná úprava dávkování.

*Porucha funkce ledvin:* Bezpečnost a účinnost u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly zkoumány (viz bod 5.2).

*Porucha funkce jater:* Bezpečnost a účinnost u pacientů s poruchou funkce jater nebyly zkoumány (viz bod 5.2).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku bevacizumab u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

U pediatrické populace neexistuje žádné relevantní použití bevacizumabu v indikacích k léčbě karcinomu tlustého střeva, rekta, prsu, plic, vaječníků, vejcovodů, peritonea, děložního čípku nebo ledviny.

#### Způsob podání

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

Nemá se podávat jako bolus v intravenózní injekci nebo bolusovou injekcí.

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 naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. Infuze přípravku Equidacent nesmějí 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)

Při léčbě bevacizumabem se u pacientů může zvyšovat riziko gastrointestinální perforace nebo 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. U pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku léčených přípravkem Equidacent je rizikovým faktorem gastrointestinální perforace předchozí ozařování. Všechny pacientky, u nichž došlo ke gastrointestinální perforaci, podstoupily v minulosti ozařování. Pokud u pacientky dojde ke gastrointestinální perforaci, je třeba léčbu trvale ukončit.

#### Gastrointestinálně-vaginální píštěle ve studii GOG-0240

U pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku léčených bevacizumabem je zvýšené riziko tvorby píštělí mezi vaginou a jakoukoli částí gastrointestinálního traktu (gastrointestinálně-vaginálních píštělí). Závažným rizikovým faktorem vzniku gastrointestinálně-vaginálních píštělí je předchozí ozařování. Všechny pacientky, u nichž se vytvořila gastrointestinálně-vaginální píštěl, podstoupily v minulosti ozařování. Dalším významným rizikovým faktorem vzniku gastrointestinálně-vaginálních píštělí je rekurence nádoru v ozařovaném poli.

#### Negastrointestinální píštěle (viz bod 4.8)

U pacientů léčených bevacizumabem může být zvýšené riziko vzniku píštělí. U pacientů s tracheoezofageální píštělí nebo jakoukoli píštělí stupně závažnosti 4 (podle společných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky Národního institutu pro výzkum rakoviny v USA [NCI-CTCAE verze 3]) je třeba léčbu přípravkem Equidacent trvale ukončit. O dalším užívání bevacizumabu u pacientů s jinými píštělemi jsou dostupné pouze omezené informace. V případě vnitřní píštěle, která se nevytvoří v gastrointestinálním traktu, je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Equidacent.

#### Komplikace při hojení ran (viz bod 4.8)

Bevacizumab může nepříznivě ovlivňovat proces hojení ran. Byly hlášeny případy závažných komplikací při hojení ran, včetně anastomotických komplikací s fatálními následky. S léčbou se nemá začít nejméně po dobu 28 dnů po velkém chirurgickém výkonu, případně až poté, co se operační rána zcela zahojí. Pokud se u pacienta během léčby vyskytne komplikace při hojení rány, musí být léčba přerušena, dokud se rána zcela nezahojí. Léčbu je třeba přerušit také v případě elektivního výkonu.

U pacientů používajících bevacizumab byly vzácně hlášeny případy nekrotizující fasciitidy včetně fatálních případů. Jedná se obvykle o sekundární stav po komplikacích při hojení rány, gastrointestinální perforaci nebo vytvoření píštěle. Pokud u pacienta dojde k nekrotizující fasciitidě, je třeba léčbu přípravkem Equidacent ukončit a neprodleně zahájit vhodnou léčbu.

#### Hypertenze (viz bod 4.8)

U pacientů léčených bevacizumabem byl pozorován zvýšený výskyt hypertenze. Údaje z klinických studií naznačují, že výskyt hypertenze pravděpodobně závisí na výši dávky. Případnou již existující hypertenzi je třeba před zahájením léčby přípravkem Equidacent dostatečně kompenzovat. Nejsou k dispozici žádné informace týkající se účinku bevacizumabu u pacientů s dekompenzovanou hypertenzí při zahájení léčby. Během léčby se obecně doporučuje sledovat krevní tlak.

Ve většině případů byla hypertenze dostatečně kompenzována podáváním běžných antihypertenziv podle konkrétní situace léčeného pacienta. U pacientů podstupujících chemoterapii na bázi

cisplatiny se nedoporučuje podávat ke kompenzaci hypertenze diuretika. Podávání přípravku Equidacent je nutné trvale ukončit, pokud lékařsky závažnou hypertenzi nelze dostatečně kompenzovat antihypertenzivy nebo pokud u pacienta dojde k rozvoji hypertenzní krize nebo hypertenzní encefalopatie.

#### Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES) (viz bod 4.8)

U pacientů léčených bevacizumabem byly vzácně hlášeny známky a příznaky odpovídající PRES, vzácnému neurologickému onemocnění, které se může projevovat mj. těmito známkami a příznaky: křeče, bolest hlavy, změna duševního stavu, poruchy zraku nebo kortikální slepota při současné hypertenzi nebo i bez ní. Diagnózu PRES je třeba potvrdit snímkováním mozku, přednostně magnetickou rezonancí (MR). U pacientů s PRES se doporučuje léčit konkrétní příznaky včetně kompenzace hypertenze a současně ukončit léčbu přípravkem Equidacent. Bezpečnost opětovného zahájení léčby bevacizumabem u pacientů s předchozím výskytem PRES není známa.

#### Proteinurie (viz bod 4.8)

U pacientů s hypertenzí v anamnéze léčených bevacizumabem může být zvýšené riziko proteinurie. Existují důkazy nasvědčující tomu, že s dávkou může souviset proteinurie všech stupňů závažnosti (podle společných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky Národního institutu pro výzkum rakoviny v USA [NCI-CTCAE verze 3]). Před zahájením léčby a během ní se doporučuje monitorovat proteinurii rozбором moči diagnostickým proužkem. Až u 1,4 % pacientů léčených bevacizumabem byla pozorována proteinurie stupně závažnosti 4 (nefrotický syndrom). U pacientů s nefrotickým syndromem (podle NCI-CTCAE verze 3) je třeba léčbu trvale ukončit.

#### Arteriální tromboembolismus (viz bod 4.8)

V klinických studiích byl u pacientů užívajících bevacizumab v kombinaci s chemoterapií zjištěn vyšší výskyt arteriálních tromboembolických reakcí včetně cévních mozkových příhod, tranzitorních ischemických ataků a infarktů myokardu než u pacientů, kteří dostávali pouze chemoterapii.

U pacientů užívajících bevacizumab v kombinaci s chemoterapií, kteří v minulosti prodělali arteriální tromboembolii, mají diabetes nebo jsou starší 65 let, hrozí vyšší riziko vzniku arteriálních tromboembolických reakcí během léčby. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem Equidacent zvýšenou pozornost.

Pokud se u pacienta vyskytne nějaká arteriální tromboembolická reakce, je třeba léčbu trvale ukončit.

#### Žilní tromboembolismus (viz bod 4.8)

U pacientů může při užívání bevacizumabu hrozit riziko žilních tromboembolických reakcí včetně plicní embolie.

U pacientek užívajících bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou k léčbě přetrvávajícího, rekurentního nebo metastazujícího karcinomu děložního čípku může být zvýšené riziko žilních tromboembolických příhod.

V případech život ohrožujících tromboembolických reakcí (stupně závažnosti 4), včetně plicní embolie (NCI-CTCAE verze 3), je nutné podávání přípravku Equidacent ukončit. Pacienti s tromboembolickými reakcemi stupně závažnosti  $\leq 3$  musejí být pod bedlivým dohledem (NCI-CTCAE verze 3).

## Krvácení

U pacientů léčených bevacizumabem je zvýšené riziko krvácení, zejména krvácení souvisejícího s nádory. U pacientů s krvácením stupně závažnosti 3 nebo 4 během léčby bevacizumabem (NCI-CTCAE verze 3) je nutné léčbu přípravkem Equidacent trvale ukončit (viz bod 4.8).

Z klinických studií s bevacizumabem byli na základě snímkování nebo známek a příznaků rutinně vyřazeni pacienti s neléčenými metastázami zasahujícími do CNS. U těchto pacientů tak v randomizovaných klinických hodnoceních nebylo prospektivně hodnoceno riziko krvácení do CNS (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky krvácení do CNS a v případě nitrolebního krvácení je třeba léčbu přípravkem Equidacent ukončit.

Nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti bevacizumabu u pacientů s vrozenou hemoragickou diatézou nebo získanou koagulopatií ani u pacientů užívajících plnou dávku antikoagulantů k léčbě tromboembolie před zahájením léčby bevacizumabem, protože takoví pacienti byli z klinických hodnocení vyřazeni. Proto je u těchto pacientů nutné před zahájením léčby zvážit možná rizika. Zdá se však, že u pacientů s žilní trombózou během léčby nedocházelo ke krvácení vyššího stupně závažnosti 3 a více ani při souběžném podávání plné dávky warfarinu a bevacizumabu (NCI-CTCAE verze 3).

## Krvácení z plic/hemoptýza

U pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic léčených bevacizumabem může hrozit závažné a v některých případech i fatální plicní krvácení/hemoptýza. Pacienti s nedávným krvácením z plic/hemoptýzou (> 2,5 ml červené krve) proto nesmějí bevacizumab dostávat.

## 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 užívání přípravku Equidacent toto riziko pečlivě zvážit.

## Městnavé srdeční selhání (viz bod 4.8)

V klinických studiích byly zaznamenány případy odpovídající městnavému srdečnímu selhávání. Nález se pohyboval od asymptomatického poklesu ejekční frakce levé komory po symptomatické městnavé srdeční selhávání vyžadující léčbu nebo hospitalizaci. Opatrnost je nutná při podávání bevacizumabu pacientům s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním, např. již existujícím onemocněním koronárních tepen nebo městnavým srdečním selháním.

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

U pacientů ve studii AVF3694g, kteří užívali antracykliny a kteří užívali antracykliny poprvé, nebyl ve skupině antracyklin + bevacizumab pozorován zvýšený výskyt městnavého srdečního selhání všech stupňů závažnosti oproti skupině užívající pouze antracykliny. Městnavé srdeční selhání stupně závažnosti 3 a vyšší se o něco častěji vyskytovalo u pacientů používajících bevacizumab v kombinaci s chemoterapií než u pacientů podstupujících chemoterapii samotnou. To je v souladu s výsledky u pacientů v jiných studiích metastazujícího karcinomu prsu, kteří neužívali souběžně antracykliny (NCI-CTCAE verze 3) (viz bod 4.8).

## Neutropenie a infekce (viz bod 4.8)

U pacientů podstupujících některé režimy myelotoxické chemoterapie plus bevacizumab byl



zaznamenán zvýšený výskyt závažné neutropenie, febrilní neutropenie nebo infekcí provázených závažnou neutropenií i bez ní (včetně několika fatálních případů) oproti pacientům podstupujícím chemoterapii samotnou. Tyto případy byly pozorovány zejména u kombinace s chemoterapií na bázi platiny nebo taxanů při léčbě NSCLC a mBC a u kombinace s paklitaxelem a topotekanem při léčbě přetrávávajícího, rekurentního nebo metastazujícího karcinomu děložního čípku.

#### Hypersenzitivní reakce/reakce na infuzi (viz bod 4.8)

Pacientům může hrozit riziko vzniku reakce na infuzi/hypersenzitivních reakcí. Během podávání bevacizumabu a po něm se doporučuje pacienta bedlivě sledovat, jak tomu má být u každé infuze terapeutické humanizované monoklonální protilátky. V případě reakce musí být infuze ukončena a podána vhodná léčba. Systémová premedikace není vyžadována.

#### Osteonekróza čelisti (viz bod 4.8)

U onkologických pacientů léčených bevacizumabem byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti, většina z pacientů byla v minulosti nebo souběžně léčena intravenózně podávanými bisfosfonáty, s nimiž je riziko osteonekrózy čelisti spojováno. Při podávání bevacizumabu a současném nebo následném podávání intravenózních bisfosfonátů je proto nutná opatrnost.

Známým rizikem jsou také invazivní stomatologické výkony. Před zahájením léčby přípravkem Equidacent je proto třeba zvážit stomatologické vyšetření a odpovídající preventivní ošetření. U pacientů, kteří byli nebo jsou léčeni intravenózně podávanými bisfosfonáty, pokud možno nemají být prováděny invazivní stomatologické výkony.

#### Intravitreální podání

Léková forma přípravku Equidacent není určena k intravitreálnímu podání.

#### Poruchy oka

Po podání bevacizumabu připraveného z injekčních lahviček schválených k intravenóznímu podání pacientům se zhoubnými nádory byly po neschváleném intravitreálním podání hlášeny jednotlivé i vícečetné případy závažných očních nežádoucích účinků. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly infekční endoftalmitidu, nitrooční záněty, např. sterilní endoftalmitidu, uveitidu a vitritidu, odchlípení sítnice, trhliny v pigmentovém epitelu sítnice, zvýšený nitrooční tlak a nitrooční krvácení, např. krvácení do sklivce nebo do sítnice a krvácení do spojivky. Některé z těchto nežádoucích účinků vedly ke ztrátě zraku různého stupně včetně trvalé slepoty.

#### Systémové účinky po intravitreálním podání

Po anti-VEGF léčbě intravitreálním podáním bylo pozorováno snížení koncentrace cirkulujícího VEGF. Po injekci inhibitorů VEGF intravitreálním podáním byly hlášeny systémové nežádoucí účinky zahrnující krvácení mimo oko a arteriální tromboembolické nežádoucí účinky.

#### Selhání vaječníků/fertility

Bevacizumab může narušovat fertilitu u žen (viz body 4.6 a 4.8). Ženy ve fertilním věku je proto třeba před zahájením léčby bevacizumabem seznámit se strategiemi zachování fertility.

#### Pomocné látky se známým účinkem

##### *Sorbitol*

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E420). Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HFI) nemají užívat tento léčivý přípravek.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Vliv protinádorových léků na farmakokinetiku bevacizumabu

Výsledky populačních farmakokinetických analýz neprokázaly žádné klinicky významné interakce současně podávané chemoterapie s farmakokinetikou bevacizumabu. Nebyly zjištěny statisticky ani klinicky významné rozdíly v clearance bevacizumabu u pacientů léčených monoterapií bevacizumabem ve srovnání s pacienty používajícími bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa-2a, erlotinibem nebo chemoterapií (IFL, 5-FU/LV, karboplatinou/paklitaxelem, kapecitabinem, doxorubicinem nebo cisplatinou/gemcitabinem).

### Vliv bevacizumabu na farmakokinetiku jiných protinádorových léků

Výsledky populačních farmakokinetických analýz neprokázaly žádné klinicky významné interakce bevacizumabu s farmakokinetikou souběžně podávaného interferonu alfa-2a, erlotinibu (a jeho aktivního metabolitu OSI-420) nebo s chemoterapií na bázi irinotekanu (a jeho aktivního metabolitu SN38), kapecitabinu, oxaliplatinu (podle měření volné a celkové platiny) nebo cisplatinu. V případě vlivu bevacizumabu na farmakokinetiku gemcitabinu nelze stanovit jasný závěr.

### Kombinace bevacizumabu a sunitinib-malátu

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

MAHA je hemolytická porucha, která se může projevit fragmentací červených krvinek, anemií a trombocytopenií. U některých pacientů byla kromě toho pozorována hypertenze (včetně hypertenzní krize), zvýšená hladina kreatininu a neurologické příznaky. Všechny tyto nálezy po ukončení léčby bevacizumabem a sunitinibem-malátem odezněly (viz *Hypertenze*, *proteinurie*, *syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie* v bodě 4.4).

### Kombinace s režimy na bázi platiny nebo taxanů (viz body 4.4 a 4.8)

Zejména u pacientů podstupujících chemoterapii na bázi platiny nebo taxanů k léčbě NSCLC nebo metastazujícího karcinomu prsu byl zaznamenán zvýšený výskyt závažné neutropenie, febrilní neutropenie nebo infekcí provázených závažnou neutropenií i bez ní (včetně několika fatálních případů).

### Radioterapie

Bezpečnost a účinnost radioterapie při současném podávání bevacizumabu nebyly stanoveny.

### Monoklonální protilátky proti EGFR v kombinaci s chemoterapeutickými režimy s bevacizumabem

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Při léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu (mCRC) nesmějí být v kombinaci s chemoterapií obsahující bevacizumab podávány monoklonální protilátky proti EGFR. Výsledky randomizovaných studií fáze III PACCE a CAIRO-2 u pacientů s mCRC naznačují, že podávání monoklonálních protilátek proti EGFR panitumumabu a cetuximabu v kombinaci s bevacizumabem a chemoterapií je ve srovnání se samotným bevacizumabem plus chemoterapií spojeno s kratší dobou 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 ještě 6 měsíců po jejím ukončení) používat účinnou antikoncepci.

### Těhotenství

Nejsou k dispozici údaje z klinických studií týkající se podávání bevacizumabu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně vrozených vad (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 vrozené vady, 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). Přípravek Equidacent je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

### Kojení

Není známo, zda se bevacizumab vylučuje do mateřského mléka. Jelikož se mateřské imunoglobuliny G vylučují do mléka a bevacizumab by mohl poškodit růst a vývoj kojence (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 prokázaly, že bevacizumab může mít negativní vliv na fertilitu žen (viz bod 5.3). Ve studii fáze III s adjuvantní léčbou pacientek s karcinomem tlustého střeva prokázala substudie u premenopauzálních žen vyšší incidenci nových případů selhání vaječníků ve skupině s bevacizumabem než v kontrolní skupině. Po ukončení léčby bevacizumabem se u většiny pacientek funkce vaječníků obnovila. 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. Při používání bevacizumabu však byly hlášeny případy somnolence a synkopy (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 ani obsluhovat stroje, dokud příznaky neodezní.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový profil bezpečnosti bevacizumabu je stanoven na základě dat získaných od více než 5700 pacientů s různými zhoubnými nádory, kterým byl bevacizumab podáván v klinických studiích převážně 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 plicním karcinomem. (viz bod 4.4).
- Arteriální tromboembolismus (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.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v této části spadají do následujících kategorií frekvencí: 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).

V tabulce 1 a 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky spojované s podáváním bevacizumabu v kombinaci s různými režimy chemoterapie v různých indikacích.

V tabulce 1 jsou podle frekvence výskytu uvedeny všechny nežádoucí účinky, u nichž byla stanovena příčinná souvislost s bevacizumabem:

- na základě porovnání frekvencí výskytu případů mezi léčebnými rameny klinických studií (s frekvencí alespoň o 10 % vyšší než v kontrolním rameni, stupeň závažnosti 1–5 podle NCI-CTCAE, nebo s frekvencí alespoň o 2 % vyšší než v kontrolním rameni, stupeň závažnosti 3–5 podle NCI-CTCAE),
- v poregistračních studiích bezpečnosti,
- ve spontánních hlášeních,
- v epidemiologických studiích/neintervenčních nebo observačních studiích
- nebo hodnocením zpráv o jednotlivých případech.

V tabulce 2 jsou podle frekvence výskytu uvedeny závažné nežádoucí účinky. Závažné nežádoucí účinky jsou definovány jako nežádoucí účinky stupně závažnosti 3–5 podle NCI-CTCAE s frekvencí alespoň o 2 % vyšší než v kontrolním rameni klinických studií.

V tabulce 2 jsou uvedeny také nežádoucí účinky, které byly držitelem rozhodnutí o registraci vyhodnoceny jako klinicky významné až závažné.

Pokud to bylo možné, byly do tabulky 1 i 2 zahrnuty i postmarketingové nežádoucí účinky. Podrobnější informace o nežádoucích účincích hlášených z postmarketingu jsou uvedeny v tabulce 3.

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

V každé kategorii frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Některé z uvedených nežádoucích účinků bývají při chemoterapii běžné, avšak bevacizumab v kombinaci s chemoterapeutickými látkami může riziko takových reakcí ještě zvýšit. To se týká například syndromu palmoplantární erytrodysestezie při podávání s pegylovaným liposomálním doxorubicinem nebo kapecitabinem, periferní senzorické neuropatie při podávání s paklitaxelem nebo oxaliplatinou, poruchy nehtů nebo alopecie při podávání s paklitaxelem nebo paronychie při podávání s erlotinibem.

**Tabulka 1. Nežádoucí účinky dle frekvence výskytu**

| <b>Třída orgánového systému</b>            | <b>Velmi časté</b>                                                                | <b>Časté</b>                                                                                    | <b>Méně časté</b> | <b>Vzácné</b>                                                   | <b>Velmi vzácné</b>                   | <b>Není známo</b>                                                                     |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace                        |                                                                                   | Sepse, absces <sup>b,d</sup> , celulitida, infekce, infekce močových cest                       |                   | Nekrotizující fasciitida <sup>a</sup>                           |                                       |                                                                                       |
| Poruchy krve a lymfatického systému        | Febrilní neutropenie, leukopenie, neutropenie <sup>b</sup> , trombocytopenie      | Anemie, lymfopenie                                                                              |                   |                                                                 |                                       |                                                                                       |
| Poruchy imunitního systému                 |                                                                                   | Hypersenzitivita, reakce na infuzi <sup>a,b,d</sup>                                             |                   |                                                                 |                                       |                                                                                       |
| Poruchy metabolismu a výživy               | Anorexie<br>Hypomagnesemie<br>Hyponatremie                                        | Dehydratace                                                                                     |                   |                                                                 |                                       |                                                                                       |
| Poruchy nervového systému                  | Periferní senzorycká neuropatie <sup>b</sup> , dysartrie, bolest hlavy, dysgeusie | Cévní mozková příhoda, synkopa, somnolence                                                      |                   | Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie <sup>a,b,d</sup> | Hypertenze encefalopatie <sup>a</sup> |                                                                                       |
| Poruchy oka                                | Porucha oka, zvýšené slzení                                                       |                                                                                                 |                   |                                                                 |                                       |                                                                                       |
| Srdeční poruchy                            |                                                                                   | Místnavé srdeční selhání <sup>b,d</sup> , supraventrikulární tachykardie                        |                   |                                                                 |                                       |                                                                                       |
| Cévní poruchy                              | Hypertenze <sup>b,d</sup> , tromboembolismus (žilní) <sup>b,d</sup>               | Tromboembolismus (arteriální) <sup>b,d</sup> , Krvácení <sup>b,d</sup> , Hluboká žilní trombóza |                   |                                                                 |                                       | Renální trombotická mikroangiopatie <sup>a,b</sup> , Aneurysmata a arteriální disekce |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Dyspnoe, rinitida, epistaxe, kašel                                                | Plicní krvácení / hemoptýza <sup>b,d</sup> , plicní embolie, hypoxie, dysfonie <sup>a</sup>     |                   |                                                                 |                                       | Plicní hypertenze <sup>a</sup> , perforace nosní přepážky <sup>a</sup>                |
| Gastrointestinální                         | Rektální krvácení, stomatitida, zácpa,                                            | Gastrointestinální                                                                              |                   |                                                                 |                                       | Gastrointestinální                                                                    |

| <b>Třída<br/>orgánového<br/>systému</b>                             | <b>Velmi časté</b>                                                                                          | <b>Časté</b>                                                                                                                                                                             | <b>Méně časté</b> | <b>Vzácné</b> | <b>Velmi<br/>vzácné</b> | <b>Není<br/>známo</b>                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| poruchy                                                             | průjem, nauzea,<br>zvracení, bolest<br>břicha                                                               | perforace <sup>b,d</sup> ,<br>perforace<br>střeva, ileus,<br>neprůchodn<br>ost střev,<br>rektovaginá<br>lní píštěle <sup>d,e</sup> ,<br>gastrointesti<br>nální<br>porucha,<br>proktalgie |                   |               |                         | vřed <sup>a</sup>                                                                        |
| Poruchy<br>jater<br>a žlučov<br>ých cest                            |                                                                                                             |                                                                                                                                                                                          |                   |               |                         | Perforace<br>žlučníku <sup>a,b</sup>                                                     |
| Poruchy<br>kůže<br>a podkož<br>ní tkáň                              | Komplikované hojení<br>ran <sup>b,d</sup> , exfoliativní<br>dermatitida, suchá<br>kůže, změna barvy<br>kůže | Syndrom<br>palmoplantárn<br>í<br>erythrodysestez<br>ie                                                                                                                                   |                   |               |                         |                                                                                          |
| Poruchy<br>svalové<br>a kosterní<br>soustavy<br>a pojivov<br>é tkáň | Artralgie, myalgie                                                                                          | Píštěl <sup>b,d</sup> ,<br>svalová<br>slabost,<br>bolest zad                                                                                                                             |                   |               |                         | Osteonekróza<br>čelistí <sup>a,b</sup> ,<br>Nečelistní<br>osteonekróza<br><sup>a,f</sup> |
| Poruchy<br>ledvin<br>a močový<br>ch cest                            | Proteinurie <sup>b,d</sup>                                                                                  |                                                                                                                                                                                          |                   |               |                         |                                                                                          |
| Poruchy<br>reprodukč<br>ního<br>systému<br>a prsu                   | Selhání vaječníků <sup>b,c,d</sup>                                                                          | Bolest<br>pánve                                                                                                                                                                          |                   |               |                         |                                                                                          |
| Vrozené,<br>familiální<br>a genetick<br>é vady                      |                                                                                                             |                                                                                                                                                                                          |                   |               |                         | Fetální<br>abnormality<br><sup>a,b</sup>                                                 |
| Celkové<br>poruchy<br>a reakce<br>v místě<br>aplikace               | Astenie, únava,<br>pyrexie, bolest,<br>zánět sliznic                                                        | Letargie                                                                                                                                                                                 |                   |               |                         |                                                                                          |
| Vyšetření                                                           | Pokles tělesné<br>hmotnosti                                                                                 |                                                                                                                                                                                          |                   |               |                         |                                                                                          |

Pokud byly v klinických studiích příhody zaznamenány jako nežádoucí účinky všech stupňů závažnosti i se stupněm závažnosti 3–5, byla hlášena nejvyšší frekvence výskytu pozorovaná u pacientů. Údaje nejsou upravované s ohledem na různou délku léčby.

<sup>a</sup> Podrobnější informace najdete v tabulce 3 „Nežádoucí účinky hlášené z postmarketingu“.

<sup>b</sup> Termíny popisují skupinu příhod a představují spíše určitý lékařský termín než konkrétní stav či onemocnění nebo preferovaný termín podle MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory

Activities). Tato skupina lékařských termínů může zahrnovat stejnou základní patofyziologii (např. arteriální tromboembolické reakce zahrnují i cerebrovaskulární příhodu, infarkt myokardu, tranzitorní ischemická ataku a další arteriální tromboembolické nežádoucí účinky).

<sup>c</sup> Na základě analýzy podstudie NSABP C-08 s 295 pacienty.

<sup>d</sup> Podrobnější informace najdete níže v části „Popis vybraných závažných nežádoucích účinků“.

<sup>e</sup> Nejčastějšími typy píštělí v kategorii gastrointestinálně-vaginálních píštělí jsou rektovaginální píštěle.

<sup>f</sup> Pozorováno pouze v pediatrické populaci.

**Tabulka 2. Závažné nežádoucí účinky rozdělené podle frekvence výskytu**

| Třída orgánového systému                   | Velmi časté                                                                  | Časté                                                                                                                               | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Není známo                                                                                               |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace                        |                                                                              | Sepse, celulitida, absces <sup>a,b</sup> , infekce, infekce močových cest                                                           |            |        |              | Nekrotizující fascitida <sup>c</sup>                                                                     |
| Poruchy krve a lymfatického systému        | Febrilní neutropenie, leukopenie, neutropenie <sup>a</sup> , trombocytopenie | Anemie, lymfopenie                                                                                                                  |            |        |              |                                                                                                          |
| Poruchy imunitního systému                 |                                                                              |                                                                                                                                     |            |        |              | Hypersenzitivita, reakce na infuzi <sup>a,b,c</sup>                                                      |
| Poruchy metabolismu a výživy               |                                                                              | Dehydratace, hyponatremie                                                                                                           |            |        |              |                                                                                                          |
| Poruchy nervového systému                  | Periferní senzorická neuropatie <sup>a</sup>                                 | Cévní mozková příhoda, synkopa, somnolence, bolest hlavy                                                                            |            |        |              | Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie <sup>a,b,c</sup> , hypertenzní encefalopatie <sup>c</sup> |
| Srdeční poruchy                            |                                                                              | Městnavé srdeční selhání <sup>a,b</sup> , supraventrikulární tachykardie                                                            |            |        |              |                                                                                                          |
| Cévní poruchy                              | Hypertenze <sup>a,b</sup>                                                    | Tromboembolie (arteriální) <sup>a,b</sup> , krvácení <sup>a,b</sup> , tromboembolie (žilní) <sup>a,b</sup> , hluboká žilní trombóza |            |        |              | Renální trombotická mikroangiopatie <sup>b,c</sup> , aneuryzmata a arteriální disekce                    |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy |                                                                              | Plicní krvácení / hemoptýza <sup>a,b</sup> , plicní embolie,                                                                        |            |        |              | Plicní hypertenze <sup>c</sup> , perforace nosní přepážky <sup>c</sup>                                   |

| Třída<br>orgánového<br>systému                          | Velmi časté                                       | Časté                                                                                                                                                                 | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Není známo                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         |                                                   | epistaxe,<br>dyspnoe,<br>hypoxie                                                                                                                                      |            |        |              |                                                                                                                        |
| Gastrointestinální poruchy                              | Průjem<br>nauzea,<br>zvracení<br>bolest<br>břicha | Perforace<br>střeva,<br>ileus,<br>obstrukce<br>střeva,<br>rektovaginální<br>píštěle <sup>c, d</sup> ,<br>gastrointestinální<br>porucha,<br>stomatitida,<br>proktalgie |            |        |              | Gastrointestinální<br>perforace <sup>a, b</sup> ,<br>gastrointestinální<br>vřed <sup>e</sup> ,<br>rektální<br>krvácení |
| Poruchy jater<br>a žlučových<br>cest                    |                                                   |                                                                                                                                                                       |            |        |              | Perforace<br>žlučníku <sup>b, c</sup>                                                                                  |
| Poruchy kůže<br>a podkožní<br>tkáně                     |                                                   | Komplikované<br>hojení ran <sup>a, b</sup> ,<br>syndrom<br>palmoplantární<br>syndrom<br>erytrodysestezie                                                              |            |        |              |                                                                                                                        |
| Poruchy<br>svalové<br>a kosterní<br>a pojivové<br>tkáně |                                                   | Píštěl <sup>a, b</sup> ,<br>myalgie,<br>artralgie,<br>svalová<br>slabost, bolest<br>zad                                                                               |            |        |              | Osteonekróza<br>čelistí <sup>b, c</sup>                                                                                |
| Poruchy<br>ledvin<br>a močových<br>cest                 |                                                   | Proteinurie <sup>a, b</sup>                                                                                                                                           |            |        |              |                                                                                                                        |
| Poruchy<br>reprodukčního<br>systému<br>a prsu           |                                                   | Bolest pánve                                                                                                                                                          |            |        |              | Selhání<br>vaječníků <sup>a, b</sup>                                                                                   |
| Vrozené,<br>familiální<br>a genetické<br>vady           |                                                   |                                                                                                                                                                       |            |        |              | Fetální<br>abnormality <sup>a, c</sup>                                                                                 |
| Celkové<br>poruchy<br>a reakce<br>v místě<br>aplikace   | Astenie,<br>únava,                                | Bolest,<br>letargie, zánět<br>sliznic                                                                                                                                 |            |        |              |                                                                                                                        |

V tabulce 2 jsou podle frekvence uvedeny závažné nežádoucí účinky. Závažné nežádoucí účinky jsou definovány jako nežádoucí účinky stupně závažnosti 3–5 podle NCI-CTCAE s frekvencí alespoň o 2 % vyšší než v kontrolním ramenu klinických studií. V tabulce 2 jsou uvedeny také nežádoucí účinky, které byly držitelem rozhodnutí o registraci vyhodnoceny jako klinicky významné až závažné. Tyto klinicky významné nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích, ale reakce



stupně závažnosti 3 až 5 nepřekročily práh alespoň 2% rozdílu oproti kontrolní skupině. V tabulce 2 jsou uvedeny také klinicky významné nežádoucí účinky pozorované pouze z postmarketingu, proto není známa jejich frekvence ani stupeň závažnosti podle NCI-CTCAE. Tyto klinicky významné nežádoucí účinky jsou proto v tabulce 2 uvedeny ve sloupci „Není známo“.

- <sup>a</sup> Termíny popisují skupinu příhod a představují spíše určitý lékařský termín než konkrétní stav či onemocnění nebo preferovaný termín podle MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Tato skupina lékařských termínů může zahrnovat stejnou základní patofyziologii (např. arteriální tromboembolické reakce zahrnují i cerebrovaskulární příhodu, infarkt myokardu, tranzitorní ischemická ataku a další arteriální tromboembolické reakce).
- <sup>b</sup> Podrobnější informace najdete níže v části „Popis vybraných závažných nežádoucích účinků“.
- <sup>c</sup> Podrobnější informace najdete v tabulce 3 „Nežádoucí účinky hlášené z postmarketingu“.
- <sup>d</sup> Nejčastějšími typy píštělí v kategorii gastrointestinálně-vaginálních píštělí jsou rektovaginální píštěle.

### Popis vybraných závažných nežádoucích účinků

#### Gastrointestinální (GI) perforace a píštěle (viz bod 4.4)

Bevacizumab je spojován se závažnými případy gastrointestinální perforace.

Gastrointestinální perforace byly v klinických studiích uváděny s frekvencí méně než 1 % u pacientů s nedlaždicovým nemalobuněčným karcinomem plic, až 1,3 % pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, až 2,0 % pacientů s metastazujícím karcinomem ledviny nebo pacientek s karcinomem vaječníku a až 2,7 % pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (včetně gastrointestinálních píštělí a abscesů). V klinické studii s pacientkami s persistujícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku (studie GOG-0240) byly GI perforace (všech stupňů závažnosti) hlášeny u 3,2 % pacientek, které byly po ozařování 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 intraabdominální 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 až 1 % všech pacientů léčených bevacizumabem.

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

#### Gastrointestinálně-vaginální píštěle ve studii GOG-0240

Ve studii s pacientkami s persistujícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku byl výskyt gastrointestinálně-vaginální píštěle u 8,3 % pacientek léčených bevacizumabem a 0,9 % u kontrolní skupiny pacientek, přičemž všechny tyto pacientky byly po ozařování pánve. Frekvence gastrointestinálně-vaginální píštěle ve skupině léčené bevacizumabem + chemoterapií byla vyšší u pacientek s recidivou v ozařované oblasti (16,7 %) než u pacientek bez ozařování a/nebo bez recidivy v ozařované oblasti (3,6 %). Odpovídající frekvence u kontrolní skupiny léčené samotnou chemoterapií byly 1,1 %, resp. 0,8 %. Pacientky s rozvinutou gastrointestinálně-vaginální píštělí mohou mít i neprůchodnost střev a mohou potřebovat chirurgický výkon včetně stomie.

#### Negastrointestinální píštěle (viz bod 4.4)

Používání bevacizumabu je spojováno se závažnými případy píštělí včetně fatálních nežádoucích účinků.

V klinické studii u pacientek s persistujícím rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku (GOG-240) byly u 1,8 % pacientek léčených bevacizumabem a u 1,4 % pacientek v kontrolní skupině hlášeny negastrointestinálně-vaginální píštěle, píštěle močového měchýře nebo ženského pohlavního ústrojí.

U různých indikací byly méně často ( $\geq 0,1$  % až  $< 1$  %) hlášeny píštěle v jiných částech těla než v gastrointestinálním traktu (např. bronchopleurální a biliární píštěle). Píštěle byly hlášeny rovněž v postmarketingovém období.

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 dnů 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 výskytu se pohybovala od 10 % (4/40) do 20 % (3/15).

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

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

V klinických studiích karcinomu vaječníku byly komplikace hojení ran stupně závažnosti 3–5 (NCI-CTCAE verze 3) pozorovány až u 1,8 % pacientek v ramenu s bevacizumabem oproti 0,1 % v kontrolním ramenu.

#### Hypertenze (viz bod 4.4)

V klinických studiích, s výjimkou studie JO25567, byl celkový výskyt hypertenze (všech stupňů) až 42,1 % v ramenech s bevacizumabem ve srovnání až se 14 % v kontrolních ramenech. Celkový výskyt hypertenze stupně závažnosti 3 a 4 podle NCI-CTC se u pacientů léčených bevacizumabem pohyboval od 0,4 % do 17,9 %. Hypertenze stupně závažnosti 4 (hypertenzní krize) se vyskytla až u 1,0 % pacientů léčených bevacizumabem a chemoterapií ve srovnání až s 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 závažnosti 3 se vyskytla u 60,0 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s erlotinibem v porovnání s 11,7 % pacientů léčených samotným erlotinibem. Hypertenze stupně závažnosti 4 nebo 5 nebyla hlášena.

Ve většině případů byla hypertenze dostatečně kompenzována perorálními antihypertenzivy, např. inhibitory enzymu angiotenzin-konvertázy, diuretika nebo 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 související s bevacizumabem nebylo závislé na výchozích hodnotách pacienta, základním onemocnění ani souběžné léčbě.

#### Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie (viz bod 4.4)

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

U pacientů s PRES se doporučuje včasné rozpoznání příznaků a vedle ukončení léčby bevacizumabem též okamžitá léčba specifických příznaků včetně úpravy hypertenze (pokud je syndrom provázen závažnou dekompenzovanou hypertenzí). Příznaky se zpravidla zmíní nebo vymizí během několika dnů po ukončení léčby, i když někteří pacienti měli určité neurologické následky. Bezpečnost opětovného zahájení léčby bevacizumabem u pacientů po PRES není známa.

V klinických studiích bylo hlášeno 8 případů PRES. 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 až po nefrotický syndrom, s velkou většinou případů klasifikovaných jako proteinurie stupně závažnosti 1 (NCI-CTCAE verze 3). Proteinurie stupně závažnosti 3 byla hlášena až u 10,9 % léčených pacientů. Proteinurie stupně závažnosti 4 (nefrotický syndrom) byla pozorována až u 1,4 % léčených pacientů. Před zahájením léčby přípravkem Equidacent se doporučuje vyšetřit moč na proteinurii. Ve většině klinických hodnocení vedla proteinurie > 2 g/24 hodin k přerušení léčby bevacizumabem až do úpravy na < 2 g/24 hodin.

#### Krvácení (viz bod 4.4)

Celková incidence výskytu krvácivých nežádoucích účinků stupně závažnosti 3–5 podle NCI-CTCAE verze 3 v klinických studiích u všech indikací se u pacientů léčených bevacizumabem pohybovala od 0,4 % do 6,9 % ve srovnání s max. 4,5 % u pacientů v kontrolní chemoterapeutické skupině.

V klinické studii u pacientek s persistujícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku (GOG-0240) byly hlášeny krvácivé nežádoucí účinky stupně závažnosti 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 studiích, bylo většinou krvácením v důsledku onkologického onemocnění (viz níže), v menší míře se jednalo o krvácení ze sliznice (například epistaxe).

#### Krvácení související s nádorovým onemocněním (viz bod 4.4)

Velké nebo masivní krvácení z plic/hemoptýza bylo v klinických studiích pozorováno

především u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic. K možným rizikovým faktorům patří histologický nálezní 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 nálezní 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 vyřazeni, naopak pacienti s neznámou histologií nádoru do nich byli zařazováni.

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 závažnosti 3–5 byly pozorovány až u 2,3 % pacientů léčených bevacizumabem plus chemoterapií ve srovnání s < 1 % při samotné chemoterapii (NCI-CTCAE verze 3). Velké nebo masivní krvácení z plic/hemoptýza se může objevit náhle a až dvě třetiny případů závažného plicního krvácení končily fatálně.

U pacientů s kolorektálním karcinomem 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 částech těla, včetně případů krvácení v centrálním nervovém systému (CNS) u pacientů s metastázami v CNS (viz bod 4.4).

Incidence výskytu krvácení do CNS u pacientů s neléčenými metastázami v CNS, kteří dostávají 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 závažnosti 4) během léčby bevacizumabem zaznamenáno u 3 pacientů z celkového počtu 91 (3,3 %) s metastázami v CNS, v porovnání s 1 případem (stupeň závažnosti 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 závažnosti 2 u 83 subjektů léčených bevacizumabem (1,2 %) (NCI-CTCAE verze 3).

Ve všech klinických studiích bylo krvácení ze sliznic pozorováno až u 50 % pacientů léčených bevacizumabem. Nejčastěji se jednalo o epistaxi 1. stupně závažnosti podle NCI-CTCAE verze 3, která trvala méně než 5 minut, odezněla bez léčebného zákroku a nevyžadovala žádnou změnu léčby bevacizumabem. Podle klinických dat o bezpečnosti se zdá, že incidence výskytu menšího krvácení ze sliznic a kůže (např. epistaxe) může být závislá na dávce.

Bylo rovněž zaznamenáno méně časté lehké krvácení ze sliznic v jiných oblastech, jako krvácení v ústní dutině nebo vaginální krvácení.

#### Tromboembolismus (viz bod 4.4)

Arteriální tromboembolismus: U pacientů léčených bevacizumabem byla ve všech klinických studiích pozorována zvýšená incidence výskytu arteriálních tromboembolických nežádoucích účinků, včetně cévních mozkových příhod, infarktů myokardu, tranzitorních ischemických atak a dalších arteriálních tromboembolických nežádoucích účinků.

V klinických studiích dosahovala celková incidence výskytu arteriálních tromboembolických nežádoucích účinků v ramenech s bevacizumabem až 3,8 % ve srovnání s max. 2,1 % v kontrolních ramenech s chemoterapií. Fatální výsledek byl hlášen u 0,8 % pacientů léčených bevacizumabem ve srovnání s 0,5 % pacientů léčených samotnou chemoterapií. Cévní mozkové 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 max. 1,4 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s max. 0,7 % pacientů léčených chemoterapií samotnou.

Do klinické studie AVF2192g, která hodnotila bevacizumab v kombinaci s 5-fluorouracilem / kyselinou folinovou, byli zařazováni pacienti s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u nichž nepřípadalo v úvahu použití irinotekanu. 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 tromboembolismus: Incidence výskytu žilních tromboembolických nežádoucích účinků v klinických studiích byla podobná u pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií jako u pacientů 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 výskytu žilních tromboembolických nežádoucích účinků pohybovala od 2,8 % do 17,3 % u pacientů léčených bevacizumabem ve srovnání s 3,2 až 15,6 % v kontrolních ramenech.

Žilní tromboembolické nežádoucí účinky stupně závažnosti 3–5 (NCI-CTCAE verze 3) byly hlášeny až u 7,8 % pacientů léčených chemoterapií a bevacizumabem ve srovnání s až 4,9 % pacientů léčených samotnou chemoterapií (u různých indikací kromě peristujícího, rekurentního nebo metastazujícího karcinomu děložního čípku).

V klinické studii u pacientek s persistujícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku (GOG-0240) byly hlášeny krvácivé nežádoucí účinky stupně závažnosti 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.

U pacientů, kteří prodělali žilní tromboembolický nežádoucí účinek, může být vyšší riziko 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 závažnosti 3 a vyššího (NCI-CTCAE verze 3) hlášeno až u 3,5 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s max. 0,9 % v kontrolních ramenech. U pacientů ve studii AVF3694g, kteří dostávali antracykliny souběžně s bevacizumabem, byla incidence výskytu městnavého srdečního selhání stupně závažnosti 3 nebo vyšší v ramenu s bevacizumabem a v kontrolním ramenu podobná jako v jiných studiích s metastazujícím karcinomem prsu: 2,9 % v ramenu antracyklin + bevacizumab a 0 % v ramenu antracyklin + placebo. Ve studii AVF3694g byla incidence výskytu městnavého srdečního selhání všech stupňů závažnosti v ramenu s antracyklinem + bevacizumab (6,2 %) a v ramenu s antracyklinem + placebo (6,0 %) podobná.

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

Ve většině studií byli vyloučeni pacienti s preexistujícím městnavým srdečním selháváním stupně II-IV dle NYHA (New York Heart Association) klasifikace, u těchto pacientů proto nejsou k

dispozici žádné údaje o riziku městnavého srdečního selhávání.

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

Vyšší incidence výskytu městnavého srdečního selhání byla pozorována v klinické studii u pacientů s difúzním velkobuněčným B-lymfomem, pokud dostávali bevacizumab a doxorubicin v kumulativní dávce vyšší než 300 mg/m<sup>2</sup>. Tato klinická studie fáze III porovnávala režim rituximab/cyklofosfamid/doxorubicin/vinkristin/prednison (R-CHOP) plus bevacizumab a režim R-CHOP bez bevacizumabu. I když incidence výskytu městnavého srdečního selhání byla v obou ramenech vyšší, než bylo dosud pozorováno při léčbě doxorubicinem, podíl pacientů s městnavým srdečním selháním byl vyšší v ramenu R-CHOP plus bevacizumab. Tyto výsledky naznačují, že je třeba u pacientů, kteří jsou vystaveni kumulativním dávkám doxorubicinu vyšším než 300 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s bevacizumabem, zvážit pečlivě klinické pozorování s příslušným vyhodnocením srdečních funkcí.

#### Hypersenzitivní reakce/reakce na infuzi (viz bod 4.4 a Postmarketingové zkušenosti níže)

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

#### Infekce

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

#### Selhání vaječníků/fertility (viz body 4.4 a 4.6)

Ve studii fáze III NSABP C-08 zkoumající bevacizumab v adjuvantní léčbě pacientek s karcinomem tlustého střeva byla incidence výskytu nových případů selhání vaječníků, které bylo definováno jako amenorea trvající 3 měsíce nebo déle, hladina FSH > 30 mIU/ml a negativní těhotenský test na  $\beta$ -HCG v séru, hodnocena u 295 premenopauzálních žen. Nové případy selhání vaječníků byly hlášeny u 2,6 % pacientek v ramenu s režimem mFOLFOX-6 ve srovnání s 39 % v ramenu 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.

Ve všech klinických studiích byly zaznamenány následující laboratorní odchylky stupně závažnosti 3 a 4 (NCI-CTCAE verze 3), které se vyskytly u pacientů léčených bevacizumabem s rozdílem nejméně 2 % oproti příslušné kontrolní skupině: hyperglykemie, pokles hladiny hemoglobinu, hypokalemie, hyponatremie, pokles počtu leukocytů, zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Klinické studie prokázaly, že přechodná zvýšení kreatininu v séru (1,5 až 1,9násobek výchozí hodnoty), s proteinurií i bez proteinurie, souvisejí s používáním bevacizumabu. Pozorované zvýšení kreatininu v séru nesouviselo s vyšším výskytem klinických projevů zhoršené funkce ledvin u pacientů léčených bevacizumabem.

## Další speciální populace

### Starší pacienti

V randomizovaných klinických studiích byl při léčbě bevacizumabem věk pacienta > 65 let spojován se zvýšeným rizikem rozvoje arteriálních tromboembolických příhod včetně cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataky 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 závažnosti 3–4 (NCI-CTCAE verze 3) a neutropenie všech stupňů závažnosti, průjem, nauzea, bolest hlavy a únava (viz body 4.4 a 4.8, odstavec Tromboembolismus). V jedné klinické studii byla incidence výskytu hypertenze stupně závažnosti > 3 dvojnásobně vyšší u pacientů ve věku > 65 let než u mladší věkové skupiny (< 65 let). Ve studii s pacientkami s rekurentním karcinomem vaječníků rezistentním vůči platině byly hlášeny také alopecie, zánět sliznice, periferní sensorická neuropatie, proteinurie a hypertenze a jejich výskyt byl minimálně o 5 % vyšší v ramenu CHT+BV u pacientek ve věku ≥ 65 let léčených bevacizumabem než u pacientek ve věku < 65 let léčených bevacizumabem.

Při léčbě bevacizumabem nebyla u starších pacientek (> 65 let) pozorována zvýšená incidence výskytu jiných příhod včetně gastrointestinální perforace, komplikací při hojení ran, měštnavého srdečního selhání a krvácení než u pacientek ve věku ≤ 65 let.

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny.

Ve studii BO25041 s bevacizumabem přidaným k postoperační radioterapii (RT) se současně podávaným temozolomidem adjuvantně u pediatrické 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 u dětí léčených bevacizumabem srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých léčených bevacizumabem.

Přípravek Equidacent 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 nečelistní osteonekrózy.

### Postmarketingové zkušenosti

**Tabulka 3. Nežádoucí účinky hlášené z postmarketingu**

| <b>Třída orgánového systému</b> | <b>Nežádoucí účinek (frekvence*)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace             | Nekrotizující fasciitida, obvykle sekundární komplikace k hojení ran, gastrointestinální perforace nebo vytvoření píštěle (vzácné) (viz také bod 4.4)                                                                                                                                                                                   |
| Poruchy imunitního systému      | Hypersenzitivní reakce a reakce na infuzi (frekvence není známa); 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 Hypersenzitivní reakce/reakce na infuzi). |

| <b>Třída orgánového systému</b>                      | <b>Nežádoucí účinek (frekvence*)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy nervového systému                            | Hypertenzní encefalopatie (velmi vzácně) (viz také bod 4.4 a Hypertenze v bodě 4.8)<br>Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES), (vzácné) (viz též bod 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Cévní poruchy                                        | Renální trombotická mikroangiopatie, která se může klinicky projevovat proteinurií (není známo) při současném podávání sunitinibu nebo bez něj. Další informace o proteinurii viz bod 4.4 a část Proteinurie v bodě 4.8.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy           | Perforace nosní přepážky (není známa)<br>Plicní hypertenze (není známa)<br>Dysfonie (časté)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Gastrointestinální poruchy                           | Gastrointestinální vřed (není známo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Poruchy jater a žlučových cest                       | Perforace žlučníku (není známo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | U pacientů byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti.<br>U pacientů léčených bevacizumabem byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti, ve většině případů u pacientů se známými riziky osteonekrózy čelisti, zejména po předchozím podávání intravenózních bisfosfonátů a/nebo po prodělaném stomatologickém onemocnění, které vyžadovalo invazivní stomatologické výkony (viz také bod 4.4)<br>U pediatrických pacientů léčených bevacizumabem byly hlášeny případy nečelistní osteonekrózy (viz bod 4.8 Pediatrická populace). |
| Vrozené, familiální a genetické vady                 | 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

Podání nejvyšší dávky testované u lidí (20 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně jednou za 2 týdny) bylo u několika pacientů spojováno se závažnou migrénou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastika a imunomodulující léčiva, cytostatika, jiná cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC07.

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

#### Mechanismus účinku

Bevacizumab se váže na vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF), klíčový mediátor



vasculogeneze 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 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 proti lidským malignitám, včetně rakoviny tlustého střeva, prsu, slinivky břišní a prostaty. Byla inhibována progresse metastazujícího onemocnění a snížena mikrovaskulární permeabilita.

### Klinická účinnost

#### Metastazující karcinom tlustého střeva nebo rektu (mCRC)

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

- AVF2107g: Týdenní režim dávkování irinotekan/ bolus 5-fluorouracil/kyselina folinová fluorouracil (IFL) po dobu 4 týdnů během každého 6týdenního cyklu (režim Saltz).
- AVF0780g: V kombinaci s 5-fluorouracilem/kyselinou folinovou ve formě bolusu (5-FU/FA) po dobu 6 týdnů během každého 8týdenního cyklu (režim Roswell Park).
- AVF2192g: V kombinaci s 5-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/oxaliplatina), XELOX (kapecitabin/oxaliplatina) a fluoropyrimidin/irinotekan a fluoropyrimidin/oxaliplatina:

- NO16966: bevacizumab 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny v kombinaci s perorálním kapecitabinem a intravenózní oxaliplatinou (XELOX), nebo bevacizumab 5 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny v kombinaci s leukovorinem plus 5-fluorouracilem podaným jako bolus a následnou infuzí 5-fluorouracilu, a s intravenózní oxaliplatinou (FOLFOX-4).
- E3200: bevacizumab 10 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny v kombinaci s leukovorinem a 5-fluorouracilem podaným jako bolus a následnou infuzí 5-fluorouracilu, s intravenózní oxaliplatinou. (FOLFOX-4) u pacientů dosud neléčených bevacizumabem.
- ML18147: bevacizumab 5,0 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny, nebo bevacizumab 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny v kombinaci s fluoropyrimidinem/irinotekanem, nebo fluoropyrimidin/oxaliplatina u pacientů s progresí onemocnění po léčbě první linie bevacizumabem. Použití režimu s irinotekanem nebo oxaliplatinou bylo zvoleno v závislosti na použití oxaliplatiny nebo irinotekanu v první linii.

#### *AVF2107g*

Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, klinickou studii fáze III. kontrolovanou účinným srovnávacím přípravkem, hodnotící působení bevacizumabu v kombinaci s IFL jako léčby první linie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo konečníku. Celkem bylo

randomizováno 813 pacientů, kteří byli rozděleni do skupiny IFL + placebo (rameno 1), nebo do skupiny IFL + bevacizumab (5 mg/g každé 2 týdny, rameno 2). Třetí skupina 110 pacientů dostávala bolus 5-FU/FA + bevacizumab (rameno 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. Léčba vždy pokračovala až do progresu onemocnění. Celkový průměrný věk byl 59,4 let; 56,6 % pacientů mělo stav výkonnosti podle ECOG 0, 43 % mělo hodnotu 1 a 0,4 % mělo hodnotu 2. Celkem 15,5 % pacientů bylo po radioterapii a 28,4 % po 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 celkové četnosti odpovědí (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 účinnosti v klinické studii AVF2107g**

|                                            | AVF2107g                  |                                            |
|--------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------|
|                                            | Rameno 1<br>IFL + placebo | Rameno 2<br>IFL + bevacizumab <sup>a</sup> |
| Počet pacientů                             | 411                       | 402                                        |
| Celková doba přežití                       |                           |                                            |
| Medián (měsíce)                            | 15,6                      | 20,3                                       |
| 95% interval<br>spolehlivosti              | 14,29–16,99               | 18,46–24,18                                |
| Poměr rizik <sup>b</sup>                   | 0,660<br>(p = 0,00004)    |                                            |
| Doba přežití bez progresu                  |                           |                                            |
| Medián (měsíce)                            | 6,2                       | 10,6                                       |
| Poměr rizik                                | 0,54<br>(p < 0,0001)      |                                            |
| Celkový podíl pacientů s léčebnou odpovědí |                           |                                            |
| Četnost (%)                                | 34,8                      | 44,8                                       |
|                                            | (p = 0,0036)              |                                            |

<sup>a</sup> 5 mg/kg jednou za 2 týdny.

<sup>b</sup> Ve vztahu ke kontrolnímu ramenu.

U 110 pacientů, kteří byli randomizováni do ramena léčby 3 (5-FU/FA + bevacizumab), byl před ukončením tohoto ramena medián celkového přežití 18,3 měsíce a medián doby bez progresu 8,8 měsíce.

#### AVF2192g

Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, klinickou studii fáze II, kontrolovanou účinným srovnávacím přípravkem, hodnotící účinnost a bezpečnost léčby bevacizumabem v kombinaci s 5-FU/FA jako léčby první linie metastazujícího kolorektálního karcinomu u pacientů, kteří nebyli vhodnými kandidáty k léčbě první linie irinotekanem. Celkem 105 pacientů bylo náhodně rozděleno do skupiny užívající kombinaci 5-FU/FA + placebo a

104 pacientů ve druhé skupině užívalo kombinaci 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg jednou za 2 týdny). Léčba vždy pokračovala až do progresu onemocnění. Přidání bevacizumabu 5 mg/kg jednou za dva týdny k 5-FU/FA mělo za následek vyšší četnost objektivních odpovědí na léčbu, významně delší období přežití bez známek progresu onemocnění a trend k prodloužení doby přežití v porovnání se samotnou chemoterapií 5-FU/FA.

#### AVF0780g

Jednalo se o randomizovanou, otevřenou klinickou studii fáze II, kontrolovanou účinným srovnávacím přípravkem, zkoumající působení bevacizumabu v kombinaci s 5-FU/LV jako léčby první linie metastazujícího kolorektálního karcinomu. Medián věku byl 64 let. Celkem 19 % pacientů bylo po chemoterapii a 14 % po radioterapii. Celkem 71 pacientů bylo randomizováno do skupin dostávajících buď 5-FU/FA ve formě bolusu, nebo 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg jednou za 2 týdny). Třetí skupina 33 pacientů užívala 5-FU/FA ve formě bolusu + bevacizumab (10 mg/kg jednou za 2 týdny). Pacienti byli léčeni až do progresu onemocnění. Primárními cílovými parametry studie byly četnost objektivních odpovědí na léčbu a doba přežití bez známek progresu. Přidání bevacizumabu 5 mg/kg jednou za dva týdny k 5-FU/FA mělo za následek vyšší četnost objektivních odpovědí na léčbu, delší období přežití bez známek progresu onemocnění a trend k prodloužení doby přežití v porovnání se samotnou chemoterapií 5-FU/FA (viz tabulka 5). Tyto výsledky týkající se účinnosti odpovídají výsledkům získaným z klinického hodnocení AVF2107g.

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

**Tabulka 5. Výsledky účinnosti zjištěné v klinických studiích AVF0780g a AVF2192g**

|                                            | AVF0780g |                                    |                                    | AVF2192g           |                       |
|--------------------------------------------|----------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|-----------------------|
|                                            | 5-FU/FA  | 5-FU/FA + bevacizumab <sup>a</sup> | 5-FU/FA + bevacizumab <sup>b</sup> | 5-FU/FA + placebo. | 5-FU/FA + bevacizumab |
| Počet pacientů                             | 36       | 35                                 | 33                                 | 105                | 104                   |
| Celková doba 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 <sup>c</sup>                   | -        | 0,52                               | 1,01                               |                    | 0,79                  |
| Hodnota p                                  |          | 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                   |
| Hodnota p                                  | -        | 0,0049                             | 0,217                              |                    | 0,0002                |
| Celkový podíl pacientů s léčebnou odpovědí |          |                                    |                                    |                    |                       |
| Četnost (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             |
| Hodnota p                                  |          | 0,029                              | 0,43                               |                    | 0,055                 |
| Doba trvání léčebné odpovědi               |          |                                    |                                    |                    |                       |
| 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            |

<sup>a</sup> 5 mg/kg jednou za 2 týdny.

<sup>b</sup> 10 mg/kg jednou za 2 týdny.

<sup>c</sup> Ve vztahu ke kontrolnímu ramenu.

NR = nebylo dosaženo.

|  | AVF0780g |                                    |                                    | AVF2192g           |                       |
|--|----------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|-----------------------|
|  | 5-FU/FA  | 5-FU/FA + bevacizumab <sup>a</sup> | 5-FU/FA + bevacizumab <sup>b</sup> | 5-FU/FA + placebo. | 5-FU/FA + bevacizumab |

#### NO16966

Jednalo se o randomizovanou, dvojité zaslepenou (pro bevacizumab) klinickou studii fáze III hodnotící bevacizumab v dávce 7,5 mg/kg v kombinaci s perorálním kapecitabinem a intravenózní oxaliplatinou (XELOX) podávanými v třítydenním režimu, nebo bevacizumab 5 mg/kg v kombinaci s leukovorinem plus 5-fluorouracilem podávaným jako bolus a následnou infuzí 5-fluorouracilu a s intravenózní oxaliplatinou (FOLFOX-4) podávanými ve dvoutýdenním režimu. Studie zahrnovala dvě části: úvodní nezaslepenou část se dvěma rameny (část I), v níž byli pacienti randomizováni do dvou různých léčebných skupin (XELOX a FOLFOX-4), a následnou 2 × 2 faktoriální část se 4 rameny (část II), v níž byli pacienti randomizováni do čtyř léčebných skupin (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). Přidělování léčby v části II bylo v případě bevacizumabu zaslepené.

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

**Tabulka 6. Režimy léčby v klinické studii NO16966 (mCRC)**

|                                                                 | Léčba                                        | Úvodní dávka                                                                                                                            | Režim léčby                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FOLFOX-4<br>nebo<br>FOLFOX-4 +<br>bevacizumab                   | Oxaliplatina<br>Leukovorin<br>5-fluorouracil | 85 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 h<br>200 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 h<br>400 mg/m <sup>2</sup> i.v. bolus,<br>600 mg/m <sup>2</sup> i.v. 22 h | Oxaliplatina 1. den<br>Leukovorin 1. a 2. den<br>5-fluorouracil i.v. bolus / infuze,<br>obojí 1. a 2. den             |
|                                                                 | Placebo nebo<br>bevacizumab                  | 5 mg/kg i.v. 30–90 min.                                                                                                                 | 1. den, před FOLFOX-4,<br>jednou za 2 týdny                                                                           |
| XELOX<br>nebo XELOX<br>+<br>bevacizumab                         | Oxaliplatina<br>Kapecitabin                  | 130 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 h<br>1000 mg/m <sup>2</sup> perorálně<br>dvakrát denně                                                     | Oxaliplatina 1. den<br>Kapecitabin perorálně<br>dvakrát denně po dobu<br>2 týdnů (s následným<br>1 týdnem bez léčby)) |
|                                                                 | Placebo nebo<br>bevacizumab                  | 7,5 mg/kg i.v. 30–90<br>min.                                                                                                            | 1. den, před XELOX,<br>jednou za 3 týdny                                                                              |
| 5-fluorouracil: i.v. bolus injekce bezprostředně po leukovorinu |                                              |                                                                                                                                         |                                                                                                                       |

Primárním parametrem hodnocení účinnosti byla doba 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 bez přežití bez progresu všech pacientů v souboru podle původní přidělené léčby (intent-to-treat) (tabulka 7).

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

**Tabulka 7. Hlavní výsledky analýzy superiority (soubor ITT, klinická studie NO16966)**

| Cílové parametry (měsíce)                                             | FOLFOX-4 nebo XELOX + placebo (n = 701) | FOLFOX-4 nebo XELOX + bevacizumab (n = 699) | Hodnota p |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|
| Primární cílový parametr                                              |                                         |                                             |           |
| Medián doby přežití bez známek progresu**                             | 8,0                                     | 9,4                                         | 0,0023    |
| Poměr rizik (97,5 % interval spolehlivosti) <sup>a</sup>              | 0,83 (0,72–0,95)                        |                                             |           |
| Sekundární cílové parametry                                           |                                         |                                             |           |
| Střední doba přežití bez známek progresu (během léčby)**              | 7,9                                     | 10,4                                        | < 0,0001  |
| Poměr rizik (97,5% interval spolehlivosti)                            | 0,63 (0,52–0,75)                        |                                             |           |
| Celkový podíl pacientů s léčebnou odpovědí (hodnoceno zkoušejícími)** | 49,2 %                                  | 46,5 %                                      |           |
| Medián celkového přežití*                                             | 19,9                                    | 21,2                                        | 0,0769    |
| Poměr rizik (97,5% interval spolehlivosti)                            | 0,89 (0,76–1,03)                        |                                             |           |

\* Analýza celkového přežití dle databáze klinického hodnocení ke dni 31. ledna 2007.

\*\* Primární analýza dle databáze klinického hodnocení ke dni 31. ledna 2006.

<sup>a</sup> Ve vztahu ke kontrolnímu ramenu.

V podskupině s režimem FOLFOX byl medián doby přežití bez známek progresu 8,6 měsíce při podávání placeba 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 přežití činil 20,3 měsíce při podávání placeba a 21,2 měsíce u pacientů léčených bevacizumabem v podskupině s režimem FOLFOX, poměr rizik 0,94, interval spolehlivosti 97,5 % [0,75; 1,16],  $p = 0,4937$ , odpovídající hodnoty v podskupině s režimem XELOX byly 19,2 oproti 21,4 měsíce, poměr rizik 0,84, interval spolehlivosti 97,5 % [0,68; 1,04],  $p = 0,0698$ .

#### *ECOG E3200*

Jednalo se o randomizovanou, otevřenou klinickou studii fáze III, kontrolovanou účinným srovnávacím přípravkem, zkoumající působení bevacizumabu 10 mg/kg v kombinaci s leukovorinem a bolusem 5-fluorouracilu a následnou infuzí 5-fluorouracilu, s i.v. oxaliplatinou (FOLFOX-4), podávanými jednou za 2 týdny pacientům s již léčeným pokročilým kolorektálním karcinomem (jako léčba druhé linie). V ramenech s chemoterapií byl použit režim FOLFOX-4 s dávkami a četností podávání uvedený 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 bez ohledu na příčinu. Bylo randomizováno 829 pacientů (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 a 244 bevacizumab monoterapie). Přidání bevacizumabu k režimu FOLFOX-4 vedlo ke statisticky významnému prodloužení doby přežití. Bylo pozorováno rovněž statisticky významné prodloužení doby přežití bez známek progresu a zvýšení četnosti pacientů s objektivní odpovědí (viz tabulka 8).

**Tabulka 8. Výsledky účinnosti v klinickém hodnocení E3200**

|                                        | E3200                 |                                     |
|----------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
|                                        | FOLFOX-4              | FOLFOX-4 + bevacizumab <sup>a</sup> |
| Počet pacientů                         | 292                   | 293                                 |
| Celková doba přežití                   |                       |                                     |
| Medián (měsíce)                        | 10,8                  | 13,0                                |
| 95% interval spolehlivosti             | 10,12–11,86           | 12,09–14,03                         |
| Poměr rizik <sup>b</sup>               | 0,751<br>(p = 0,0012) |                                     |
| Přežití bez známek progresu (PFS)      |                       |                                     |
| Medián (měsíce)                        | 4,5                   | 7,5                                 |
| Poměr rizik                            | 0,518<br>(p < 0,0001) |                                     |
| Četnost pacientů s objektivní odpovědí |                       |                                     |
| Četnost                                | 8,6 %                 | 22,2 %                              |
|                                        | (p < 0,0001)          |                                     |

<sup>a</sup> 10 mg/kg jednou za 2 týdny.

<sup>b</sup> Ve vztahu ke kontrolnímu ramenu.

Nebyl zjištěn významný rozdíl doby celkového přežití u pacientů léčených bevacizumabem v monoterapii ve srovnání s pacienty léčenými režimem FOLFOX-4. Doba přežití bez známek progresu a četnost objektivních odpovědí byly v ramenu s bevacizumabem v monoterapii horší při porovnání s ramenem FOLFOX-4.

#### *ML18147*

Jednalo se o randomizované, kontrolované otevřené klinické hodnocení fáze III, které hodnotilo bevacizumab 5,0 mg/kg jednou za 2 týdny nebo 7,5 mg/kg jednou za 3 týdny v kombinaci s režimem chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu ve srovnání se samotným režimem chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u nichž 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 do skupiny s chemoterapií a fluoropyrimidinem/oxaliplatinou, nebo fluoropyrimidinem/irinotekanem (režim chemoterapie zvolen v závislosti na chemoterapii v první linii) s bevacizumabem nebo bez bevacizumabu. Léčba byla podávána až do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití, které bylo definováno jako doba od randomizace do úmrtí bez ohledu na příčinu.

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 = soubor ITT) (viz tabulka 9).

**Tabulka 9. Výsledky účinnosti ve studii ML18147 (soubor ITT)**

|                                              | <b>ML18147</b>                                                                              |                                                                                                                       |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | <b>Chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu/irinotekanu nebo fluoropyrimidinu/oxaliplatinu</b> | <b>Chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu/irinotekanu nebo fluoropyrimidinu/oxaliplatinu + bevacizumab<sup>a</sup></b> |
| Počet pacientů                               | 410                                                                                         | 409                                                                                                                   |
| Celková doba přežití                         |                                                                                             |                                                                                                                       |
| Medián (měsíce)                              | 9,8                                                                                         | 11,2                                                                                                                  |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)     | 0,81 (0,69; 0,94)<br>(p = 0,0062)                                                           |                                                                                                                       |
| Přežití bez známek progresu (PFS)            |                                                                                             |                                                                                                                       |
| Medián (měsíce)                              | 4,1                                                                                         | 5,7                                                                                                                   |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)     | 0,68 (0,59; 0,78)<br>(p < 0,0001)                                                           |                                                                                                                       |
| Četnost pacientů s objektivní odpovědí (ORR) |                                                                                             |                                                                                                                       |
| Pacienti zahrnutí do analýzy                 | 406                                                                                         | 404                                                                                                                   |
| Četnost                                      | 3,9 %                                                                                       | 5,4 %                                                                                                                 |
|                                              | (p = 0,3113)                                                                                |                                                                                                                       |

<sup>a</sup> 5,0 mg/kg jednou za 2 týdny, nebo 7,5 mg/kg jednou za 3 týdny.

Bylo zaznamenáno rovněž statisticky významné zlepšení přežití bez známek progresu. Četnost pacientů s objektivní odpovědí byla v obou léčebných ramenech nízká a rozdíl nebyl statisticky významný.

Ve studii E3200 byl u pacientů, kteří bevacizumab do té doby nepoužívali, bevacizumab podáván v dávce odpovídající ekvivalentu 5 mg/kg/týden, zatímco ve studii ML18147 u pacientů, kteří už bevacizumab v minulosti používali, byl bevacizumab podáván v dávce odpovídající ekvivalentu 2,5 mg/kg/týden. Možnost vzájemného srovnání údajů o účinnosti a bezpečnosti mezi studiemi 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 studií ML18147 byla ve studii E3200 celkově vyšší incidence výskytu nežádoucích účinků stupně závažnosti 3–5.

#### Metastazující karcinom prsu (mBC)

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

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

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

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

#### ECOG E2100

Studie E2100 byla otevřená, randomizovaná multicentrická klinická studie kontrolovaná účinným srovnávacím přípravkem posuzující bevacizumab 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 (90 mg/m<sup>2</sup> i.v. infuze trvající 1 hodinu, podávaná jednou týdně 3 týdny po sobě s přestávkou 4. týden), nebo v kombinaci s bevacizumabem (10 mg/kg i.v. infuze jednou za 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 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 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 ukončit chemoterapii předčasně, podávání bevacizumabu samotného pokračovalo až do progresu onemocnění. Charakteristiky pacientek byly obdobné v obou léčebných skupinách. Primárním cílovým parametrem tohoto klinického hodnocení byla doba přežití bez známek progresu (PFS), definovaná na základě vyhodnocení progresu onemocnění zkoušejícími. Kromě toho bylo provedeno rovněž nezávislé vyhodnocení cílového parametru. Výsledky klinického hodnocení jsou uvedeny v tabulce 10.

**Tabulka 10. Výsledky účinnosti v klinickém hodnocení E2100**

| Přežití bez známek progresu (PFS)       |                         |                                     |                             |                                     |
|-----------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
|                                         | Hodnocení zkoušejícími* |                                     | Hodnocení nezávislou komisí |                                     |
|                                         | paklitaxel<br>(n = 354) | paklitaxel/bevacizumab<br>(n = 368) | paklitaxel<br>(n = 354)     | paklitaxel/bevacizumab<br>(n = 368) |
| Medián PFS<br>(měsíce)                  | 5,8                     | 11,4                                | 5,8                         | 11,3                                |
| Poměr rizik<br>(interval<br>spol. 95 %) | 0,421<br>(0,343; 0,516) |                                     | 0,483<br>(0,385; 0,607)     |                                     |
| Hodnota p                               | < 0,0001                |                                     | < 0,0001                    |                                     |



| Četnost odpovědí (pacienti s měřitelným onemocněním) |                         |                                     |                             |                                     |
|------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
|                                                      | Hodnocení zkoušejícími  |                                     | Hodnocení nezávislou komisí |                                     |
|                                                      | paklitaxel<br>(n = 273) | paklitaxel/bevacizumab<br>(n = 252) | paklitaxel<br>(n = 243)     | paklitaxel/bevacizumab<br>(n = 229) |
| % pacientů s objektivní odpovědí                     | 23,4                    | 48,0                                | 22,2                        | 49,8                                |
| Hodnota p                                            | < 0,0001                |                                     | < 0,0001                    |                                     |

\* Hlavní analýzy

| Celková doba přežití                 |                         |                                         |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
|                                      | paklitaxel<br>(n = 354) | paklitaxel/<br>bevacizumab<br>(n = 368) |
| Medián OS (měsíce)                   | 24,8                    | 26,5                                    |
| Poměr rizik<br>(interval spol. 95 %) | 0,869<br>(0,722; 1,046) |                                         |
| Hodnota p                            | 0,1374                  |                                         |

Klinický přínos léčby bevacizumabem měřený podle PFS byl pozorován ve všech předem specifikovaných testovaných podskupinách (včetně intervalu bez známek onemocnění, počtu ložisek metastáz, podstoupené adjuvantní chemoterapie a stavování receptoru pro estrogen (ER)).

#### AVF3694g

Studie AVF3694g byla multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III, jejímž cílem bylo vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s chemoterapií plus placebo 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, 5-fluorouracil/doxorubicin/cyklofosfamid, 5-fluorouracil/epirubicin/cyklofosfamid) podávané jednou za 3 týdny. Bevacizumab nebo placebo byly podávány v dávce 15 mg/kg jednou za 3 týdny.

Tato studie se skládala ze zaslepené léčebné fáze, volitelné nezaslepené fáze po progresi a fáze sledování přežití. V zaslepené léčebné fázi pacienti dostávali chemoterapii a hodnocený přípravek (bevacizumab nebo placebo) jednou za 3 týdny až do progresu onemocnění, toxicity omezující léčbu nebo úmrtí. Po zdokumentované progresi onemocnění, mohli být pacienti, kteří vstoupili do volitelné otevřené fáze studie, léčeni nezaslepeným bevacizumabem společně se širokým spektrem léčby druhé linie.

Statistické analýzy byly provedeny nezávisle pro 1) pacienty, kteří dostávali kapecitabin v kombinaci s bevacizumabem nebo placebem; 2) pacienty, kteří dostávali chemoterapeutický režim s taxanem nebo antracyklinem v kombinaci s bevacizumabem nebo placebem. Primárním cílovým parametrem účinnosti této studie bylo stanovení doby přežití bez známek progresu podle zkoušejících. Primární cílový parametr byl hodnocen také nezávislou komisí.

Výsledky analýz této studie definovaných ve finální verzi protokolu pro přežití bez známek progresu a četnost odpovědí v kohortě studie AVF3694g s kapecitabinem s nezávislou

statistickou silou testu jsou uvedeny v tabulce 11. Uvedeny jsou rovněž výsledky explorativní analýzy celkového přežití, které zahrnují dalších 7 měsíců sledování (zemřelo přibližně 46 % pacientů). V otevřené fázi studie dostávalo bevacizumab 62,1 % pacientů v ramenu kapecitabin + placebo a 49,9 % pacientů v ramenu kapecitabin + bevacizumab.

**Tabulka 11 Výsledky účinnosti ve studii AVF3694g: – Kapecitabin<sup>a</sup> a bevacizumab/placebo (Cap + bevacizumab/pl)**

| Přežití bez známek progresí <sup>b</sup>                          |                                 |                                     |                                     |                                     |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                                   | Hodnocení zkoušejícími          |                                     | Hodnocení nezávislou komisí         |                                     |
|                                                                   | kapecitabin + placebo (n = 206) | kapecitabin + bevacizumab (n = 409) | kapecitabin + placebo (n = 206)     | kapecitabin + bevacizumab (n = 409) |
| Medián PFS (měsíce)                                               | 5,7                             | 8,6                                 | 6,2                                 | 9,8                                 |
| Poměr rizik oproti ramenu s placebem (95% interval spolehlivosti) | 0,69 (0,56; 0,84)               |                                     | 0,68 (0,54; 0,86)                   |                                     |
| Hodnota p                                                         | 0,0002                          |                                     | 0,0011                              |                                     |
| Četnost odpovědí (pacienti s měřitelným onemocněním) <sup>b</sup> |                                 |                                     |                                     |                                     |
|                                                                   | kapecitabin + placebo (n = 161) |                                     | kapecitabin + bevacizumab (n = 325) |                                     |
| % pacientů s objektivní odpovědí                                  | 23,6                            |                                     | 35,4                                |                                     |
| Hodnota p                                                         |                                 |                                     | 0,0097                              |                                     |
| Celková doba přežití <sup>b</sup>                                 |                                 |                                     |                                     |                                     |
| Poměr rizik (interval spol. 95 %)                                 |                                 |                                     | 0,88 (0,69; 1,13)                   |                                     |
| Hodnota p (explorativní)                                          |                                 |                                     | 0,33                                |                                     |

<sup>a</sup>1000 mg/m<sup>2</sup> perorálně dvakrát denně po dobu 14 dnů jednou za 3 týdny

<sup>b</sup>Stratifikovaná analýza zahrnovala všechny progresy a úmrtí s výjimkou pacientů, u kterých byla protokolem nespecifikovaná léčba zahájena před prokázáním progresy; data těchto pacientů byla cenzurována k datu posledního vyhodnocení nádoru před zahájením protokolem nespecifikované léčby.

Byla provedena nestratifikovaná analýza doby přežití bez známek progresy (hodnocená zkoušejícím) bez cenzurování dat v případech jiné než protokolem stanovené léčby před progresí onemocnění. Výsledky těchto analýz byly velmi podobné primárním výsledkům doby přežití bez známek progresy.

#### Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

##### *Léčba první linie nedlaždicobuněčného NSCLC v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny*

Ve studiích E4599 a BO17704 byla zkoumána bezpečnost a účinnost bevacizumabu podávaného v kombinaci s chemoterapeutickým režimem na bázi platiny v první linii léčby pacientů s nedlaždicobuněčným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). V klinickém hodnocení E4599 byl prokázán přínos pro celkové přežití u dávky bevacizumabu 15 mg/kg jednou za 3 týdny. Klinické hodnocení BO17704 prokázalo, že jak dávka bevacizumabu 7,5 mg/kg podávaná jednou za 3 týdny, tak dávka bevacizumabu 15 mg/kg podávaná jednou za 3 týdny, prodlužuje dobu přežití bez známek progresy a zvyšuje četnost odpovědí.

#### *E4599*

E4599 byla otevřená, randomizovaná, multicentrická klinická studie kontrolovaná účinným

srovnávacím přípravkem, hodnotící bevacizumab jako léčbu první linie u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB s maligním pleurálním výpotkem), metastazujícím nebo rekurentním NSCLC s jinou než převážně dlaždicobuněčnou histologií.

Pacienti byli randomizováni do skupiny léčby s chemoterapeutickým režimem na bázi platiny (paklitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>) a karboplatina AUC = 6,0, oba léky v i.v. infuzi (PC) vždy 1. den každého třítydenního cyklu, maximálně 6 cyklů, nebo PC v kombinaci s bevacizumabem v dávce 15 mg/kg v i.v. infuzi vždy 1. den každého třítydenního cyklu. Po dokončení šesti cyklů chemoterapie karboplatina + paklitaxel nebo v případě předčasného ukončení chemoterapie pokračovali pacienti v ramenu bevacizumab plus karboplatina + paklitaxel v léčbě bevacizumabem v monoterapii podávaným jednou za 3 týdny až do progresu. Do obou ramen bylo randomizováno celkem 878 pacientů.

V průběhu klinického hodnocení 32,2 % (136/422) z celkového počtu pacientů léčených hodnoceným přípravkem 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**

|                                            | <b>Rameno 1</b>                                            | <b>Rameno 2</b>                                                                       |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | <b>karboplatina /<br/>paklitaxel</b>                       | <b>karboplatina /<br/>paklitaxel +<br/>bevacizumab<br/>15 mg/kg jednou za 3 týdny</b> |
| Počet pacientů                             | 444                                                        | 434                                                                                   |
| Celková doba přežití                       |                                                            |                                                                                       |
| Medián (měsíce)                            | 10,3                                                       | 12,3                                                                                  |
| Poměr rizik                                | 0,80 (p = 0,003)<br>95% interval spolehlivosti (0,69–0,93) |                                                                                       |
| Přežití bez známek progresu (PFS)          |                                                            |                                                                                       |
| Medián (měsíce)                            | 4,8                                                        | 6,4                                                                                   |
| Poměr rizik                                | 0,65 (p< 0,0001)<br>95% interval spolehlivosti (0,56–0,76) |                                                                                       |
| Celkový podíl pacientů s léčebnou odpovědí |                                                            |                                                                                       |
| Četnost (procenta)                         | 12,9                                                       | 29,0 (p< 0,0001)                                                                      |

V explorativní analýze se vliv bevacizumabu na délku celkového přežití projevil méně v podskupině pacientů, kteří neměli adenokarcinom.

#### BO17704

BO17704 je randomizované, dvojité 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 známek progresu, sekundární cílový parametr klinického hodnocení zahrnoval délku celkového přežití.

Pacienti byli randomizováni do skupiny léčby s chemoterapeutickým režimem na bázi platiny,

cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> v intravenózní infuzi 1. den a gemcitabin 1250 mg/m<sup>2</sup> 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 i.v. infuzi vždy 1.den každého třítydenního cyklu. V ramenech s bevacizumabem mohli pacienti dostávat bevacizumab samotný jednou za 3 týdny až do progrese onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Výsledky klinického hodnocení ukazují, že 94 % (277 / 296) způsobilých pacientů pokračovalo v užívání bevacizumabu 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<br>+ placebo | cisplatina/gemcitabin<br>+ bevacizumab<br>7,5 mg/kg jednou za 3<br>týdny | cisplatina/gemcitabin<br>+ bevacizumab<br>15 mg/kg jednou za<br>3 týdny |
|------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Počet pacientů                           | 347                                | 345                                                                      | 351                                                                     |
| Přežití bez známek<br>progrese (PFS)     |                                    |                                                                          |                                                                         |
| Medián (měsíce)                          | 6,1                                | 6,7<br>(p = 0,75)                                                        | 6,5<br>(p = 0,0301)                                                     |
| Poměr rizik                              |                                    | [0,62;0,91]                                                              | 0,82<br>[0,68;0,98]                                                     |
| Celková četnost<br>odpovědí <sup>a</sup> | 20,1 %                             | 34,1 %<br>(p < 0,0001)                                                   | 30,4 %<br>(p = 0,0023)                                                  |

<sup>a</sup> Pacienti s měřitelným onemocněním při vstupu do studie

| Celková doba přežití |      |                      |                      |
|----------------------|------|----------------------|----------------------|
| Medián (měsíce)      | 13,1 | 13,6<br>(p = 0,4203) | 13,4<br>(p = 0,7613) |
| Poměr rizik          |      | 0,93<br>[0,78; 1,11] | 1,03<br>[0,86; 1,23] |

*Léčba první linie nedlaždicobuněčného NSCLC s mutacemi aktivujícími EGFR v kombinaci s erlotinibem*

JO25567

Studie JO25567 byla randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze II prováděná v Japonsku za účelem vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti bevacizumabu podávaného k erlotinibu pacientům s nedlaždicobuněčným NSCLC s mutacemi aktivujícími EGFR (delece exonu 19 nebo mutace exonu 21 L858R), kteří do té doby nepodstoupili systémovou léčbu onemocnění ve stadiu IIIB/IV nebo rekurentního onemocnění.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez známek progrese (PFS) podle nezávislého hodnocení. Sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití, četnost odpovědí, četnost pacientů se zvládnutým onemocněním, trvání odpovědi a bezpečnost.

Přítomnost mutace EGFR byla u každého pacienta stanovena před skríníngem pacientů a 154 pacientů bylo randomizováno buď k léčbě kombinací erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg denně perorálně + bevacizumab [15 mg/kg i.v. jednou za 3 týdny]) nebo k léčbě

erlotinibem (150 mg denně perorálně) v monoterapii do progresu nemoci nebo nepříjemné toxicity. Pokud nedošlo k progresi, nevedlo v ramenu 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 ve studii JO25567**

|                                                        | <b>erlotinib<br/>n = 77<sup>#</sup></b> | <b>erlotinib + bevacizumab<br/>n = 75<sup>#</sup></b> |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Doba přežití bez známek progresu <sup>^</sup> (měsíce) |                                         |                                                       |
| Medián                                                 | 9,7                                     | 16,0                                                  |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)               | 0,54 (0,36; 0,79)                       |                                                       |
| Hodnota p                                              | 0,0015                                  |                                                       |
| Celkový podíl pacientů s léčebnou odpovědí             |                                         |                                                       |
| Četnost (n)                                            | 63,6 % (49)                             | 69,3 % (52)                                           |
| Hodnota p                                              | 0,4951                                  |                                                       |
| Celkové přežití* (měsíce)                              |                                         |                                                       |
| Medián                                                 | 47,4                                    | 47,0                                                  |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)               | 0,81 (0,53; 1,23)                       |                                                       |
| Hodnota p                                              | 0,3267                                  |                                                       |

<sup>#</sup> Celkem bylo randomizováno 154 pacientů (stav výkonnosti podle ECOG 0 nebo 1). Dva z randomizovaných pacientů však ze studie vystoupili ještě před zahájením hodnocené léčby.

<sup>^</sup> Zaslepené nezávislé vyhodnocení (primární cíl definovaný v protokolu).

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

IS = interval spolehlivosti; HR = poměry rizik dle nestratifikované Coxovy regrese; NR = nedosaženo.

#### Pokročilý a/nebo metastazující karcinom ledviny (mRCC)

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

Tato randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze III byla provedena za účelem vyhodnocení 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 renálním karcinomem. Ve studii bylo randomizováno 649 pacientů (léčeno bylo 641) s hodnocením celkového zdravotního stavu dle Karnofského (KPS)  $\geq 70$  %, bez metastáz do centrálního nervového systému a s průměrnou funkcí orgánů. U pacientů byla provedena nefrektomie pro primární renální karcinom. Bevacizumab v dávce 10 mg/kg byl podáván jednou za 2 týdny do progresu. IFN alfa-2a byl podáván po dobu až 52 týdnů nebo do progresu v doporučené úvodní dávce 9 MIU třikrát týdně s možností redukce na 3 MIU třikrát týdně ve dvou krocích. Pacienti byli stratifikováni podle země a podle Motzerova skóre a léčebná ramena se jevila jako dobře vyvážená s ohledem na prognostické faktory.

Primárním cílovým parametrem klinického hodnocení bylo stanovení celkového přežití, sekundárním cílovým parametrem bylo přežití bez známek progresu. Přidání bevacizumabu k IFN-alfa-2a významně prodloužilo přežití bez známek progresu a četnost objektivních odpovědí nádoru. Výsledky byly potvrzeny nezávislým radiologickým přezkoumáním.

Zlepšení primárního cíle celkového přežití o 2 měsíce bylo nicméně nevýznamné (HR = 0,91). Vysoký podíl pacientů (přibližně 63 % IFN/placebo; 55 % bevacizumab/IFN) podstoupilo po studii různé druhy nespecifikované protinádorové léčby včetně podávání cytostatik, což mohlo mít vliv na analýzu celkového přežití.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 15.

**Tabulka 15. Výsledky účinnosti v klinickém hodnocení BO17705**

|                                                                        | <b>BO17705</b>                     |                                       |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                        | <b>Placebo + IFN<sup>a</sup></b>   | <b>BV<sup>b</sup>+IFN<sup>a</sup></b> |
| Počet pacientů                                                         | 322                                | 327                                   |
| Přežití bez známek progresu (PFS)                                      |                                    |                                       |
| Medián (měsíce)                                                        | 5,4                                | 10,2                                  |
| Poměr rizik<br>95% interval spolehlivosti                              | 0,63<br>0,52; 0,75<br>(p < 0,0001) |                                       |
| Četnost pacientů s objektivní odpovědí (%)<br>s měřitelným onemocněním |                                    |                                       |
| N                                                                      | 289                                | 306                                   |
|                                                                        | <b>Placebo+IFN<sup>a</sup></b>     | <b>BV<sup>b</sup>+IFN<sup>a</sup></b> |
| Podíl pacientů s léčebnou odpovědí                                     | 12,8 %                             | 31,4 %                                |
|                                                                        | (p < 0,0001)                       |                                       |

<sup>a</sup> Interferon alfa-2a 9 MIU 3krát týdně

<sup>b</sup> Bevacizumab 10 mg/kg jednou za 2 týdny.

|                       |                                    |      |
|-----------------------|------------------------------------|------|
| Celková doba přežití  |                                    |      |
| Medián (měsíce)       | 21,3                               | 23,3 |
| Poměr rizik<br>95% IS | 0,91<br>0,76; 1,10<br>(p = 0,3360) |      |

Explorativní multivariační Coxův regresní model se zpětným výběrem ukázal, že nezávisle na léčbě byly s přežitím silně spojeny následující faktory: pohlaví, počet bílých krvinek, destičky, 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% IS [0,63; 0,96], p = 0,0219), což ukazuje na 22% redukci rizika úmrtí pacientů v ramenu s bevacizumabem + IFN-alfa-2a ve srovnání s ramenem s IFN-alfa-2a.

U 97 pacientů v ramenu s IFN-alfa-2a a 131 pacientů v ramenu s bevacizumabem byla dávka IFN-alfa-2a snížena z 9 MIU na 6 nebo 3 MIU třikrát týdně, jak bylo předem stanoveno protokolem. Snížení dávky IFN-alfa-2a neovlivnilo účinnost kombinace bevacizumabu s IFN-alfa-2a podle četnosti pacientů bez příhody určující přežití bez progresu v průběhu času, jak dokládá analýza podskupin. U 131 pacientů v ramenu bevacizumab + IFN-alfa-2a, u nichž byla dávka IFN-alfa-2a snížena na 6 nebo 3 MIU a dále během klinického hodnocení zachována, byla četnost případů bez příhody pro hodnocení přežití bez progresu po 6, 12 a 18 měsících 73, 52, resp. 21 % ve srovnání s 61, 43, resp. 17 % v celé populaci léčené kombinací bevacizumab + IFN-alfa-2a.

#### AVF2938

Randomizované, dvojité zaslepené klinické hodnocení fáze II hodnotilo bevacizumab 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 renálním karcinomem. Do tohoto klinického hodnocení bylo randomizováno celkem 104 pacientů, 53 k léčbě bevacizumabem 10 mg/kg každé 2 týdny plus placebo a 51 k léčbě bevacizumabem 10 mg/kg každé 2 týdny plus erlotinibem 150 mg denně. Analýza primárního cílového parametru neprokázala rozdíl mezi ramenem bevacizumab + placebo a ramenem bevacizumab + erlotinib (medián přežití bez známek progresu 8,5 měsíce oproti 9,9 měsíce). Objektivní odpovědi bylo dosaženo u sedmi pacientů v každém ramenu. Přidání erlotinibu k bevacizumabu nevedlo k prodloužení OS (poměr rizik = 1,764;  $p = 0,1789$ ), doby trvání objektivní odpovědi (6,7 oproti 9,1 měsíce) ani doby do progresu příznaků (poměr rizik = 1,172;  $p = 0,5076$ ).

#### AVF0890

Toto klinické hodnocení fáze II porovnávalo bezpečnost a účinnost bevacizumabu oproti placebo. Celkem bylo randomizováno 116 pacientů, kteří dostávali bevacizumab 3 mg/kg jednou za 2 týdny ( $n = 39$ ), 10 mg/kg jednou za 2 týdny ( $n = 37$ ), nebo placebo ( $n = 40$ ). Předběžná analýza ukázala, že došlo k významnému prodloužení doby do progresu onemocnění ve skupině 10 mg/kg ve srovnání s placebovou skupinou (poměr rizik 2,55;  $p < 0,001$ ). Mezi skupinami s 3 mg/kg a placebem byl malý rozdíl doby do progresu 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 četnost odpovědí pro dávku 10 mg/kg byla 10 %.

#### Karcinom vaječníku, karcinom vejcovodu a primární peritoneální karcinom

##### *Primární léčba karcinomu vaječníků*

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu v primární léčbě pacientek s epitelovým nádorem vaječníku, vejcovodů nebo primárním peritoneálním nádorem pobřišnice byly zkoumány 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, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III se třemi rameny, která hodnotila vliv přidání bevacizumabu k osvědčenému režimu chemoterapie (karboplatina a paklitaxel) u pacientek s pokročilým epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním peritoneálním nádorem (stadium IIIB, IIIC a IV podle klasifikace FIGO, verze z roku 1988).

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

Do tří ramen studie bylo rovnoměrně randomizováno celkem 1873 pacientek:

- rameno CPP: Pět cyklů placebo (od 2. cyklu) v kombinaci se 6 cykly karboplatiny (AUC 6) a paklitaxelu (175 mg/m<sup>2</sup>) s následným podáváním samotného placebo po celkovou dobu až 15 měsíců léčby
- rameno CPB15: Pět cyklů bevacizumabu (15 mg/kg jednou za 3 týdny od cyklu 2) v kombinaci se 6 cykly karboplatiny (AUC 6) a paklitaxelu (175 mg/m<sup>2</sup>) s následným podáváním samotného placebo po celkovou dobu až 15 měsíců léčby.
- Rameno CPB15+: Pět cyklů bevacizumabu (15 mg/kg jednou za 3 týdny od cyklu 2. cyklem) v kombinaci se 6 cykly karboplatiny (AUC 6) a paklitaxelu (175 mg/m<sup>2</sup>) s

následným podáváním bevacizumabu (15 mg/kg jednou za 3 týdny) jako monoterapie po celkovou dobu až 15 měsíců léčby.

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo zhodnocení doby přežití bez známek progresu podle progresu onemocnění stanovené zkoušejícím na podkladě radiologických snímků nebo hodnot CA-125 nebo symptomatického zhoršení podle protokolu. Byla také provedena předem specifikovaná analýza cenzurování dat v případě příhod progresu podle hodnoty CA-125 a také nezávislý přezkum parametru přežití bez známek progresu na základě radiologických snímků.

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 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**

| Přežití bez známek progresu <sup>1</sup> |                  |                      |                      |
|------------------------------------------|------------------|----------------------|----------------------|
|                                          | CPP<br>(n = 625) | CPB15<br>(n = 625)   | CPB15+<br>(n = 623)  |
| Medián RFS (měsíce)                      | 10,6             | 11,6                 | 14,7                 |
| Poměr rizik (95% IS) <sup>2</sup>        |                  | 0,89<br>(0,78; 1,02) | 0,70<br>(0,61, 0,81) |
| hodnota p <sup>3,4</sup>                 |                  | 0,0437               | < 0,0001             |



| Četnost pacientů s objektivní odpovědí <sup>5</sup> |                  |                    |                     |
|-----------------------------------------------------|------------------|--------------------|---------------------|
|                                                     | CPP<br>(n = 396) | CPB15 (n<br>= 393) | CPB15+<br>(n = 403) |
| % pacientů s objektivní<br>odpovědí                 | 63,4             | 66,2               | 66,0                |
| Hodnota p                                           |                  | 0,2341             | 0,2041              |
| Celková doba přežití <sup>6</sup>                   |                  |                    |                     |
|                                                     | CPP<br>(n = 625) | CPB15 (n<br>= 625) | CPB15+<br>(n = 623) |
| Medián OS (měsíce)                                  | 40,6             | 38,8               | 43,8                |
| Poměr rizik (95% IS) <sup>2</sup>                   |                  | 1,07 (0,91, 1,25)  | 0,88 (0,75; 1,04)   |
| hodnota p <sup>3</sup>                              |                  | 0,2197             | 0,0641              |

<sup>1</sup> Analýza doby přežití bez progresse hodnocená zkoušejícími podle protokolu GOG (bez cenzurování dat kvůli progresi podle hodnoty CA-125 nebo kvůli léčbě mimo protokol zahájené před progresí), k datu uzavření databáze 25. února 2010.

<sup>2</sup> Ve vztahu ke kontrolnímu ramenu; stratifikovaný poměr rizik.

<sup>3</sup> Jednostranný log-rank test hodnoty p.

<sup>4</sup> Stanovená hraniční hodnota p 0,0116.

<sup>5</sup> Pacienti s měřitelným onemocněním při vstupu do studie.

<sup>6</sup> Konečná analýza celkového přežití provedena v době, kdy zemřelo 46,9 % pacientů.

Byly provedeny předem specifikované analýzy doby přežití bez známek progresse, všechna data k 29. září 2009. Výsledky těchto předem specifikovaných analýz jsou následující:

- Protokolem specifikovaná analýza doby přežití bez progresse podle hodnocení zkoušejícími (bez cenzurování dat kvůli progresi podle hodnoty CA-125 nebo bez cenzurování dat v případě léčby mimo protokol zahájené před progresí) vykazala stratifikovaný poměr rizik 0,71 (95 % interval spolehlivosti: 0,61–0,83, jednostranný log-rank test hodnota p < 0,0001) při porovnání ramen CPB15+ a CPP a medián přežití bez známek progresse 10,4 měsíce v ramenu CPP a 14,1 měsíce v ramenu CPB 15+.
- Primární analýza doby přežití bez známek progresse podle hodnocení zkoušejících (s cenzurováním dat při progresi dle CA-125 a při léčbě mimo protokol před průkazem progresse) vykazala stratifikovaný poměr rizik 0,62 (95 % interval spolehlivosti: 0,52–0,75, jednostranný log-rank test hodnota p < 0,0001) při porovnání ramen CPB15+ a CPP a medián doby přežití bez známek progresse 12,0 měsíce v ramenu CPP a 18,2 měsíce v ramenu CPB15+.
- Analýza doby přežití bez známek progresse podle nezávislé hodnotící komise (s cenzurováním dat při léčbě mimo protokol před průkazem progresse) vykazala stratifikovaný poměr rizik 0,62 (95% interval spolehlivosti: 0,50–0,77, jednostranný log-rank test hodnoty p < 0,0001) při porovnání ramen CPB15+ a CPP a medián doby přežití bez známek progresse 13,1 měsíce v ramenu CPP a 19,1 měsíce v ramenu CPB15+.

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

**Tabulka 17. Výsledky přežití bez známek progres<sup>1</sup> v podskupinách podle stadia nemoci a rozsahu cytoredukce ve studii GOG-0218**

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

<sup>1</sup> Analýza přežití bez známek progres hodnoceného zkoušejícími podle protokolu GOG (bez cenzurování dat kvůli progresi podle hodnoty CA-125 nebo při zahájení protokolem nespecifikované léčby před progresí nemoci), datu k 25. únoru 2010.

<sup>2</sup> S makroskopickým reziduálním onemocněním.

<sup>3</sup> 3,7 % ze všech randomizovaných patientek mělo onemocnění stadia IIIB.

<sup>4</sup> Ve vztahu ke kontrolnímu ramenu.

#### 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 epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice stadia I nebo IIA podle FIGO (jen stupeň 3 nebo světlebuněčný histologický typ, n = 142) nebo stadia IIB–IV podle FIGO (všechny stupně a histologické typy, n = 1386) po předchozí operaci (NCI-CTCAE verze 3). Ve studii byla použita klasifikace FIGO, verze z roku 1988.

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 dvou ramen studie bylo rovnoměrně randomizováno celkem 1528 patientek následovně:

- rameno CP: Karboplatina (AUC 6) a paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), 6 cyklů po 3 týdnech.
- rameno CPB7,5+: Karboplatina (AUC 6) a paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), jednou za 3 týdny, 6 cyklů plus bevacizumab (7,5 mg/kg jednou za 3 týdny) po dobu až 12 měsíců (bevacizumab byl podáván od 2. cyklu chemoterapie, pokud byla léčba zahájena do 4 týdnů po operaci, nebo od 1. cyklu, pokud byla léčba zahájena později než 4 týdny po operaci).

Většina pacientek zařazených do studie byly bělošky (96 %), střední věk v obou léčebných ramenech byl 57 let, 25 % pacientek v každém léčebném ramenu bylo ve věku 65 let nebo více a přibližně 50 % pacientek mělo ECOG PS 1; 7 % pacientek v každém léčebném ramenu mělo ECOG PS 2. Většina pacientek měla karcinom vaječníků (87,7 %), následoval primární nádor pobřišnice (6,9 %) a karcinom vejcovodů (3,7 %) nebo směs 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 ramenu (74 % a 71 %) měla při vstupu do studie špatně diferencovaný (stupeň 3) primární nádor. Incidence výskytu každého histologického podtypu epitelového karcinomu vaječníků byla v obou ramenech podobná, 69 % pacientek mělo histologický typ serózního adenokarcinomu.

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

Studie splnila primární cíl prodloužení doby přežití bez známek 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 známek 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)**

| Přežití bez známek progresu (PFS)                              |                                   |                      |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
|                                                                | CP<br>(n = 764)                   | CPB7,5+<br>(n = 764) |
| Medián přežití bez<br>známek progresu<br>(měsíce) <sup>2</sup> | 16,9                              | 19,3                 |
| Poměr rizik [95% IS] <sup>2</sup>                              | 0,86 [0,75; 0,98]<br>(p = 0,0185) |                      |
| Četnost pacientek s objektivní odpovědí <sup>1</sup>           |                                   |                      |
|                                                                | CP<br>(n = 277)                   | CPB7,5+<br>(n = 272) |
| Podíl pacientek<br>s léčebnou<br>odpovědí                      | 54,9 %                            | 64,7 %               |
|                                                                | (p = 0,0188)                      |                      |
| Celková doba přežití <sup>3</sup>                              |                                   |                      |
|                                                                | CP<br>(n = 764)                   | CPB7,5+<br>(n = 764) |
| Medián přežití<br>(měsíce)                                     | 58,0                              | 57,4                 |
| Poměr rizik [95% IS]                                           | 0,99 [0,85; 1,15]<br>(p = 0,8910) |                      |

<sup>1</sup> Pacientky s měřitelným onemocněním při vstupu do studie.

<sup>2</sup> Doba přežití bez známek progresu hodnocená zkoušejícími, analýza dat k 30. listopadu 2010.

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

Primární analýza doby přežití bez známek progresu podle hodnocení zkoušejícími s daty k 28. únoru 2010 vykazuje nestratifikovaný poměr rizik 0,79 (95% interval spolehlivosti: 0,68–

0,91, oboustranný log-rank test hodnoty  $p = 0,0010$ ) s mediánem doby přežití bez známek progresu 16,0 měsíce v ramenu CP a 18,3 měsíce v ramenu CPB7,5+.

Výsledky analýzy přežití bez známek progresu v podskupinách podle stadia onemocnění a rozsahu cytoredukce jsou shrnuty v tabulce 19. Tyto výsledky dokazují robustnost analýzy přežití bez známek progresu uvedené v tabulce 18.

**Tabulka 19. Výsledky přežití bez známek progresu<sup>1</sup> (PFS) v podskupinách podle stadia onemocnění a rozsahu cytoredukce ve studii BO17707 (ICON7)**

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

<sup>1</sup> Přežívání bez progresu hodnocená zkoušejícími, analýza dat k 30. listopadu 2010.

<sup>2</sup> S makroskopickým reziduálním onemocněním nebo bez něj.

<sup>3</sup> 5,8 % ze všech randomizovaných patientek mělo onemocnění stadia IIIB.

<sup>4</sup> Ve vztahu ke kontrolnímu ramenu.

#### *Rekurentní karcinom vaječníku*

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu při léčbě rekurence epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního peritoneálního nádoru byly zkoumány v klinických studiích fáze III (AVF4095g 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 recidivou epitelového nádoru vaječníku, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice citlivého na platinu.
- Studie GOG-0213 hodnotila účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem a následně bevacizumabem podávaným samostatně u patientek s rekurentním karcinomem vaječníku, vejcovodu nebo primárním peritoneálním karcinomem citlivým na platinu.

#### AVF4095g

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu v léčbě pacientek s rekurentním epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním peritoneálním nádorem citlivým na platinu, které dosud nebyly léčeny chemoterapií pro rekurentní onemocnění ani bevacizumabem, byla zkoumána v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III (AVF4095g). Studie porovnávala účinek přidání bevacizumabu ke karboplatině a gemcitabinu a následného podávání bevacizumabu samotného až do progresu oproti samotné chemoterapii karboplatina a gemcitabin.

Do studie byly zařazeny pouze pacientky s histologicky potvrzeným rekurentním epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice, 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 receptoru VEGF.

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

- Karboplatina (AUC 4, 1. den) a gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>, 1. a 8. den) a souběžně placebo jednou za 3 týdny 6 nebo až 10 cyklů a následně placebo (jednou za 3 týdny) samotného progresu nemoci nebo nepřijatelné toxicity.
- Karboplatina (AUC 4, 1. den) a gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>, 1. a 8. den) a souběžně bevacizumab (15 mg/kg 1. den) jednou za 3 týdny 6 nebo až 10 cyklů a následně bevacizumab (15 mg/kg jednou za 3 týdny) samotný do progresu nemoci nebo nepřijatelné toxicity.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo vyhodnocení přežití bez známek progresu podle zkoušejících použitím modifikovaných kritérií RECIST 1.0. Další parametry zahrnovaly objektivní odpověď, trvání odpovědi, celkové přežití a bezpečnost. Bylo provedeno rovněž nezávislé vyhodnocení primárního cílového parametru.

Výsledky této studie jsou shrnuty v tabulce 20.

**Tabulka 20. Výsledky účinnosti ve studii AVF4095g**

| Přežití bez známek progresu (PFS)                           |                                                        |                                                            |                                                        |                                                            |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                                             | Hodnocení zkoušejícími                                 |                                                            | Hodnocení nezávislou komisí                            |                                                            |
|                                                             | placebo +<br>karboplatina /<br>gemcitabin (n =<br>242) | bevacizumab +<br>karboplatina /<br>gemcitabin<br>(n = 242) | placebo +<br>karboplatina /<br>gemcitabin<br>(n = 242) | bevacizumab +<br>karboplatina /<br>gemcitabin<br>(n = 242) |
| Bez cenzury při<br>léčbě mimo<br>protokol                   |                                                        |                                                            |                                                        |                                                            |
| Medián přežití<br>bez známek<br>progrese<br>(měsíce)        | 8,4                                                    | 12,4                                                       | 8,6                                                    | 12,3                                                       |
| Poměr rizik<br>(95% interval<br>spolehlivosti)              | 0,524 [0,425; 0,645]                                   |                                                            | 0,480 [0,377; 0,613]                                   |                                                            |
| Hodnota p                                                   | < 0,0001                                               |                                                            | < 0,0001                                               |                                                            |
| Cenzurované<br>výsledky v případě<br>léčby mimo<br>protokol |                                                        |                                                            |                                                        |                                                            |

|                                          |                                               |                                                   |                                                 |                                                   |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Medián 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]                            |                                                   |
| Hodnota p                                | < 0,0001                                      |                                                   | < 0,0001                                        |                                                   |
| Četnost objektivní odpovědi              |                                               |                                                   |                                                 |                                                   |
|                                          | Hodnocení zkoušejícími                        |                                                   | Hodnocení nezávislou komisí                     |                                                   |
|                                          | placebo + karboplatina / gemcitabin (n = 242) | bevacizumab + karboplatina / gemcitabin (n = 242) | placebo + karboplatina / gemcitabin (n = 242)   | bevacizumab + karboplatina / gemcitabin (n = 242) |
| % patientek s objektivní odpovědí        | 57,4 %                                        | 78,5 %                                            | 53,7 %                                          | 74,8 %                                            |
| Hodnota p                                | < 0,0001                                      |                                                   | < 0,0001                                        |                                                   |
| Celkové přežití                          |                                               |                                                   |                                                 |                                                   |
|                                          | placebo + karboplatina/gemcitabin (n = 242)   |                                                   | bevacizumab + karboplatina/gemcitabin (n = 242) |                                                   |
| Medián celkového přežití (měsíce)        | 32,9                                          |                                                   | 33,6                                            |                                                   |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,952[0,771; 1,176]                           |                                                   |                                                 |                                                   |
| Hodnota p                                | 0,6479                                        |                                                   |                                                 |                                                   |

Analýzy přežití bez známek progresu v podskupinách podle recidivy od poslední chemoterapie na bázi platiny jsou shrnuty v tabulce 21.

**Tabulka 21. Přežití bez známek progresu v čase od poslední chemoterapie na bázi platiny do recidivy**

| Doba od poslední chemoterapie na bázi platiny do recidivy | Hodnocení zkoušejícími  |                             |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
|                                                           | placebo + K/G (n = 242) | bevacizumab + K/G (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)        |                             |

#### GOG-0213

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu v léčbě patientek s rekurentním epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním peritoneálním nádorem citlivým na platinu, které dosud nebyly léčeny chemoterapií pro rekurentní onemocnění ani bevacizumabem, byla zkoumána v randomizované, kontrolované, otevřené klinické studii GOG-0213. Předchozí anti-angiogenní terapie nebyla vylučujícím kritériem. Studie hodnotila účinek přidání bevacizumabu ke kombinaci karboplatiny a paklitaxelu s následnou monoterapií bevacizumabem do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity ve srovnání se samotnou kombinací karboplatiny a

paklitaxelu.

Do dvou ramen studie bylo rovnoměrně randomizováno celkem 673 pacientek:

- rameno KP: Karboplatina (AUC5) a paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> i.v.) jednou za 3 týdny po dobu 6 až 8 cyklů.
- Rameno KPB: Karboplatina (AUC 5) a paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> i.v.) a souběžně bevacizumab (15 mg/kg) jednou za 3 týdny 6 nebo až 8 cyklů a následně bevacizumab (15 mg/kg jednou za 3 týdny) samotný do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity.

Většina pacientek v ramenu KP (80,4 %) a ramenu KPB (78,9 %) byly bělošky. Medián věku byl 60,0 let v ramenu KP a 59,0 let v ramenu KPB. Většina pacientek (KP: 64,6 %; KPB: 68,8 %) spadala do věkové kategorie < 65 let. Výchozí GOG PS byl u většiny pacientek v obou léčebných ramenech 0 (KP: 82,4 %; KPB: 80,7 %) nebo 1 (KP: 16,7 %; KPB: 18,1 %). Výchozí GOG PS 2 byl hlášen u 0,9 % pacientek v ramenu KP a u 1,2 % pacientek v ramenu KPB.

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. Výsledky účinnosti<sup>1,2</sup> ve studii GOG-0213**

| Primární cílový parametr                                    |                          |                  |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------|
| Celkové přežití (OS)                                        | CP<br>(n = 336)          | KPB<br>(n = 337) |
| Medián OS (měsíce)                                          | 37,3                     | 42,6             |
| Poměr rizik (95% CI)<br>(eCRF) <sup>a</sup>                 | 0,823 [IS: 0,680; 0,996] |                  |
| Hodnota p                                                   | 0,0447                   |                  |
| Poměr rizik (95% IS)<br>(registrační formulář) <sup>b</sup> | 0,838 [IS: 0,693; 1,014] |                  |
| Hodnota p                                                   | 0,0683                   |                  |
| Sekundární cílový parametr                                  |                          |                  |
| Přežití bez známek progresu<br>(PFS)                        | CP<br>(n = 336)          | KPB<br>(n = 337) |
| Medián PFS (měsíce)                                         | 10,2                     | 13,8             |
| Poměr rizik (95% interval<br>spolehlivosti)                 | 0,613 [IS: 0,521; 0,721] |                  |
| Hodnota p                                                   | < 0.0001                 |                  |

<sup>1</sup> Závěrečná analýza

<sup>2</sup> Hodnocení nádoru a hodnocení odpovědi prováděli zkoušející lékaři podle GOG RECIST (Revised RECIST guideline (verze 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

<sup>a</sup> Poměr rizik byl odhadnut na základě Coxových modelů relativního rizika stratifikovaných podle doby bez chemoterapie na bázi platiny před zařazením do této studie podle údajů v eCRF (elektronickém záznamu subjektu hodnocení) a podle stavu sekundární chirurgické cytoredukce ano, nebo ne (ano = randomizace do skupiny s plánovanou cytoredukcí nebo po cytoredukcí, ne = cytoredukce není vhodná nebo s ní pacientka nesouhlasí),

<sup>b</sup> se stratifikací podle doby bez léčby před zařazením do této studie podle registračního formuláře a podle stavu sekundární chirurgické cytoredukce (ano/ne).

Studie splnila primární cíl zlepšení v parametru OS. Léčba bevacizumabem 15 mg/kg jednou za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií (karboplatina a paklitaxel) v 6 až 8 cyklech s následnou monoterapií bevacizumabem do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity vedla podle údajů získaných z eCRF ke klinicky a statisticky významnému zlepšení OS ve

srovnání s léčbou samotnou kombinací karboplatiny a paklitaxelu.

### Karcinom děložního čípku

#### *GOG-0240*

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

Celkem 452 pacientek bylo randomizováno do jednoho z ramen:

- paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 24 hodin 1. den a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně 2. den jednou za 3 týdny, nebo  
paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin 1. den a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně 2. den (jednou za 3 týdny), nebo  
paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin 1. den a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně 1. den (jednou za 3 týdny)
- paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 24 hodin 1. den a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně 2. den plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně 2. den (jednou za 3 týdny), nebo  
paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin 1. den a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně 2. den plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně 2. den (jednou za 3 týdny), nebo  
paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin 1. den a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně 1. den plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně 1. den (jednou za 3 týdny)
- Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin 1. den a topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 30 minut 1. až 3. den (jednou za 3 týdny)
- Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin 1. den a topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 30 minut 1. až 3. den plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně 1. den (jednou za 3 týdny)

Vhodné 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 receptorů VEGF.

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

Ze 452 pacientek randomizovaných při vstupu do studie byla většina bělošek (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 lokality (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 ≥ 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 známek progresu a četnost objektivních odpovědí. Výsledky primární a následné analýzy jsou uvedeny v tabulce 23 (podle léčby bevacizumabem) a v tabulce 24 (podle léčby v klinické studii).

**Tabulka 23. Výsledky účinnosti ve studii GOG-0240 podle léčby bevacizumabem**

|                                                                           | Chemoterapie<br>(n = 225)                         | Chemoterapie + bevacizumab<br>(n = 227) |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Primární cílový parametr                                                  |                                                   |                                         |
| Celkové přežití – primární analýza <sup>6</sup>                           |                                                   |                                         |
| Medián (měsíce) <sup>1</sup>                                              | 12,9                                              | 16,8                                    |
| Poměr rizik [95% IS]                                                      | 0,74 [0,58; 0,94]<br>(p <sup>5</sup> = 0,0132)    |                                         |
| Celkové přežití – následná analýza <sup>7</sup>                           |                                                   |                                         |
| Medián (měsíce) <sup>1</sup>                                              | 13,3                                              | 16,8                                    |
| Poměr rizik [95% IS]                                                      | 0,76 [0,62, 0,94]<br>(p <sup>5, 8</sup> = 0,0126) |                                         |
| Sekundární cílové parametry                                               |                                                   |                                         |
| Přežití bez známek progresu – primární analýza <sup>6</sup>               |                                                   |                                         |
| Medián přežití bez známek<br>progrese (měsíce) <sup>1</sup>               | 6,0                                               | 8,3                                     |
| Poměr rizik [95% IS]                                                      | 0,66 [0,54; 0,81]<br>(p <sup>5</sup> < 0,0001)    |                                         |
| Nejlepší celková odpověď – primární analýza <sup>6</sup>                  |                                                   |                                         |
| Pacientky s odpovědí (četnost odpovědí <sup>2</sup> )                     | 76 (33,8 %)                                       | 103 (45,4 %)                            |
| 95% interval spolehlivosti pro četnost<br>odpovědí <sup>3</sup>           | [27,6 %; 40,4 %]                                  | [38,8 %; 52,1 %]                        |
| Rozdíl v četnosti odpovědí                                                | 11,60 %                                           |                                         |
| 95% interval spolehlivosti pro<br>rozdíl v četnosti odpovědí <sup>4</sup> | [2,4 %; 20,8 %]                                   |                                         |
| Hodnota p (chí-kvadrát<br>test)                                           | 0,0117                                            |                                         |

<sup>1</sup> Kaplanovy-Meierovy odhady.

<sup>2</sup> Pacientky a procento pacientek s nejlepší celkovou odpovědí zahrnující potvrzenou kompletní nebo částečnou odpověď; procento vypočítané u pacientek s onemocněním měřitelným při vstupu do studie.

<sup>3</sup> 95% interval spolehlivosti pro jeden vzorek za použití binomické Pearsonovy-Clopperovy metody

<sup>4</sup> Přibližný 95% interval spolehlivosti rozdílu dvou četností za použití Hauckovy-Andersonovy metody.

<sup>5</sup> log-rank test (stratifikovaný)

<sup>6</sup> Primární analýza byla provedena k datu 12. prosince 2012 a je považována za konečnou analýzu.

<sup>7</sup> Následná analýza byla provedena k datu 7. března 2014.

<sup>8</sup> Hodnota p je uváděna pouze pro popisné účely.

**Tabulka 24. Celkové výsledky přežití ve studii GOG-0240 podle hodnocené léčby**

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

<sup>1</sup> Primární analýza byla provedena k datu 12. prosince 2012 a je považována za konečnou analýzu.

<sup>2</sup> Následná analýza byla provedena k datu 7. března 2014. Všechny hodnoty p jsou uváděny pouze pro popisné účely.

#### 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 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 mimo pons (z toho 8 s glioblastomem [WHO stupeň IV], 9 s anaplastickým astrocytomem [stupeň III] a 1 s anaplastickým oligodendrogliomem [stupeň III]) léčeno bevacizumabem (10 mg/kg) v odstavu dvou týdnů a následně bevacizumabem v kombinaci s CPT-11 (125-350 mg/m<sup>2</sup>) 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 (3 s WHO stupněm IV a 9 se stupněm III) léčeno bevacizumabem (10 mg/kg) a irinotekanem (125 mg/m<sup>2</sup>) každé 2 týdny. Nebylo dosaženo žádné úplné odpovědi a byly pozorovány

## 2 částečné odpovědi (kritéria podle 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 postoperativní radioterapií (RT) a temozolomidem (T) adjuvantně s bevacizumabem nebo bez bevacizumabu: 10 mg/kg každé 2 týdny i.v.

Studie nedosáhla primárního cílového parametru představujícího významné zlepšení přežití bez příhod (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 přípravku 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  $\geq 6$  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. V době závěrečné primární analýzy se u primárního cílového parametru 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; hodnota  $p = 0,72$ ). 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 ramenu s chemoterapií a 34/63 pacientů (54,0 %; 95% interval spolehlivosti: 40,9 %; 66,6 %) v rameni s bevacizumabem+chemoterapií. Závěrečná analýza celkového přežití neprokázala u této populace pacientů žádný významný klinický přínos přidání bevacizumabu k chemoterapii.

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

Incidence nežádoucích příhod včetně nežádoucích příhod stupně závažnosti  $\geq 3$  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 přidání bevacizumabu k multimodální standardní léčbě snášela.

## 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 i.v. 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 i.v. podání  $^{125}\text{I}$ -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 se středními hodnotami albuminu a celkového objemu nádoru.

### Farmakokinetika u speciálních populací

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.

### Porucha 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.

### Porucha 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 17 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 rodu *Cynomolgus*, byla pozorována dysplazie epifýz dlouhých kostí u mladých zvířat s otevřenými růstovými šterbinami, 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 plně reverzibilní.

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

Nebyly provedeny žádné specifické pokusy 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 dělohy, 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 nejnížší 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 bevacizumabu na trh jsou uvedeny v bodech 4.6 a 4.8.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-hydrogen-glutamát  
Sorbitol (E420)  
Polysorbát 80  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)  
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 bevacizumabu v závislosti na koncentraci byl zaznamenán v případě ředění 5% roztokem glukózy.

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Neotevřená injekční lahvička

3 roky

#### Naředěný léčivý přípravek

Chemická a fyzikální stabilita přípravku rozředěného v roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) byla prokázána na dobu 32 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 by doba neměla být 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 krabici, 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

Aby byla zajištěna sterilita připravovaného roztoku, musí Equidacent připravovat zdravotničtí pracovníci za použití aseptické techniky. K přípravě přípravku Equidacent má být použita sterilní jehla a injekční stříkačka.

Má se odebrat potřebné množství bevacizumabu a naředit v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na množství potřebné pro podání. Koncentrace finálního roztoku bevacizumabu se má pohybovat od 1,4 mg/ml do 16,5 mg/ml. Potřebné množství bevacizumabu se ve většině případů může zředit 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného na injekci na celkový objem 100 ml.

Lék k parenterálnímu podání musí být ještě před aplikací vizuálně zkontrolován z hlediska obsahu pevných částic a změny barvy.

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

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Centus Biotherapeutics Europe Limited  
South Bank House, Barrow Street  
Dublin 4

Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/20/1472/001  
EU/1/20/1472/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 24. září 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

Léčivý přípravek již není registrován

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ  
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK 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/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Kyowa Kirin Co., Ltd.  
Takasaki Plant, 100-1 Hagiwara-machi,  
Takasaki, Gunma, 370-0013,  
Japonsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

PNR Pharma Services Limited  
Skybridge House, Corballis Road North, Dublin Airport,  
Swords, Co. Dublin, K67 P6K2,  
Irsko

**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 významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Léčivý přípravek již není registrován

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Léčivý přípravek již není registrován

#### **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Equidacent 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.  
bevacizumabum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna injekční lahvička obsahuje bevacizumabum 100 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje: natrium-hydrogen-glutamát, sorbitol (E420), polysorbát 80, kyselinu chlorovodíkovou, vodu 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**

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.  
Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte 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**

Centus Biotherapeutics Europe Limited  
South Bank House, Barrow Street  
Dublin 4  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1472/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU MALÉ VELIKOSTI**  
**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Equidacent 25 mg/ml sterilní koncentrát  
bevacizumabum  
i.v.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

i.v. 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

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Equidacent 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.  
bevacizumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje bevacizumabum 400 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: natrium-hydrogen-glutamát, sorbitol (E420), polysorbát 80, kyselinu chlorovodíkovou, vodu 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

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.  
Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte 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**

Centus Biotherapeutics Europe Limited  
South Bank House, Barrow Street  
Dublin 4  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1472/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU MALÉ VELIKOSTI**  
**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Equidacent 25 mg/ml sterilní koncentrát  
bevacizumabum  
i.v.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

i.v. 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**

Léčivý přípravek již není registrován

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Equidacent 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok bevacizumabum**

▼ 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 Equidacent a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Equidacent používat
3. Jak se přípravek Equidacent používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Equidacent uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Equidacent a k čemu se používá**

Přípravek Equidacent obsahuje léčivou látku bevacizumab, což je humanizovaná monoklonální protilátka (typ bílkoviny, která je normálně tvořena 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.

#### **Pokročilá rakovina tlustého střeva a konečníku**

Přípravek Equidacent je lék používaný k léčbě dospělých pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním tlustého střeva nebo konečníku. Přípravek Equidacent bude podáván v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin.

#### **Rakovina prsu, která se šíří dál (metastazuje)**

Přípravek Equidacent 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.

#### **Pokročilý nemalobuněčný karcinom plic**

Přípravek Equidacent se používá rovněž k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic. Přípravek Equidacent bude podáván spolu s chemoterapeutickým režimem obsahujícím platinu.

Přípravek Equidacent se používá rovněž k léčbě dospělých pacientů s pokročilým

nemalobuněčným karcinomem plic, pokud u buněk karcinomu dochází ke specifické mutaci proteinu nazývaného receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Přípravek Equidacent bude podáván v kombinaci s erlotinibem.

### **Pokročilý karcinom ledviny**

Přípravek Equidacent se používá rovněž k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem ledviny. Při léčbě pacientů s karcinomem ledviny je podáván s dalším lékem nazývaným interferon.

### **Pokročilá rakovina vaječníku, vejcovodu nebo primární nádor pobřišnice**

Přípravek Equidacent se používá rovněž k léčbě dospělých patientek s pokročilou rakovinou vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice. Při léčbě patientek s rakovinou vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice je podáván v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem.

Při léčbě dospělých patientek s pokročilou rakovinou 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 Equidacent podává v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem nebo v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem.

### **Karcinom děložního čípku, který neustupuje, vrací se nebo se šíří dál**

Přípravek Equidacent se také používá k léčbě dospělých patientek s přetrvávajícím, vracejícím se nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku. Přípravek Equidacent se podává v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou, případně u patientek, které nemohou být léčeny platinou, s paklitaxelem a topotekanem.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Equidacent používat**

### **Nepoužívejte přípravek Equidacent:**

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

### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Equidacent se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- Je možné, že léčba přípravkem Equidacent může zvýšit riziko proděravění střevní stěny. Jestliže trpíte zánětlivým břišním onemocněním (např. máte-li zánět střevních divertiklů, žaludeční vředy, zánět střeva způsobené chemoterapií), informujte, prosím, svého lékaře.
- Přípravek Equidacent 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 spojení mezi pochvou a různými částmi střeva.
- Přípravek Equidacent 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, nemáte tento přípravek používat.

- Přípravek Equidacent může zvýšit riziko závažné infekce kůže nebo hlubších vrstev tkání pod kůží, především pokud se u Vás vyskytlo prodláždění střešní stěny nebo problémy s hojením ran,
- Přípravek Equidacent může zvýšit riziko vzniku vysokého krevního tlaku. Jestliže máte vysoký krevní tlak, který není upraven léky na k léčbě vysokého krevního tlaku, poraďte se se svým lékařem. Je důležité se před zahájením léčby přípravkem Equidacent přesvědčit, že Váš krevní tlak je pod kontrolou.
- Pokud máte nebo jste měl(a) aneurysma (výduť, rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlínu ve stěně cévy.
- Přípravek Equidacent 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 záchvat a cévní mozkovou příhodu.
- Přípravek Equidacent může zvyšovat rovněž riziko vzniku krevních sraženin v žilách (druh krevních cév).
- Tento přípravek může způsobit krvácení, zejména krvácení z nádoru. Informujte, prosím, svého lékaře, pokud Vy nebo Vaši blízcí příbuzní mají potíže s krvácením nebo pokud užíváte z jakéhokoli důvodu léky na „zředění krve“.
- Je možné, že přípravek Equidacent může způsobit krvácení do mozku nebo jeho okolí. Informujte svého lékaře, pokud máte metastázy nádoru v mozku.
- Je možné, že přípravek Equidacent může zvýšit riziko krvácení v plicích, včetně vykašlávání krve nebo příměsí krve ve slinách. Poraďte se, prosím, se svým lékařem, i když jste některý z těchto výše zmíněných projevů zaznamenal(a) pouze v minulosti.
- Přípravek Equidacent může zvýšit riziko oslabení srdeční činnosti. Je důležité, aby byl lékař informován, že jste někdy užíval(a) antracykliny (např. doxorubicin, určitý druh chemoterapie používaný při léčbě některých nádorů) nebo jste podstoupil(a) radioterapii v oblasti hrudníku nebo máte onemocnění srdce.
- Tento přípravek může způsobit infekce a snížení počtu neutrofilů (druh krvinek, které jsou důležité v boji proti bakteriím).
- Je možné, že přípravek Equidacent může vést k přecitlivělosti a/nebo reakci na infuzi (reakce v souvislosti s podáním injekce přípravku). Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud jste již dříve měl(a) problémy spojené s podáním injekce, např. závratě, pocit slabosti (pocit na omdlení), dušnost, otoky nebo kožní vyrážku.
- S léčbou přípravkem Equidacent je spojován také vzácný neurologický nežádoucí účinek nazývaný syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES). Jestliže máte bolest hlavy, poruchy vidění, jste zmatený(á) nebo máte záchvaty nebo křeče s vysokým krevním tlakem nebo bez vysokého krevního tlaku, poraďte se se svým lékařem.

Poraďte se se svým lékařem, i když jste některý z těchto výše zmíněných projevů.

Před zahájením léčby přípravkem Equidacent 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 bolestivé místo v ústech, necitlivost nebo pocit tlaku v čelisti, nebo Vám vypadl zub.
- pokud máte podstoupit invazivní ošetření zubů nebo chirurgický výkon v ústech, informujte svého zubního lékaře, že jste léčen(a) přípravkem Equidacent, a to zejména, pokud jste nebo jste byl(a) léčen(a) bisfosfonáty podávanými do žíly.

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

### **Děti a dospívající**

Použití přípravku Equidacent u dětí a dospívajících do 18 let se nedoporučuje, protože u této skupiny pacientů bezpečnost a prospěšnost léčby 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 Equidacent**

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 Equidacent s dalším lékem nazývaným sunitinib-malát (používaným k léčbě nádorů ledvin a trávicího ústrojí) může způsobit závažné nežádoucí účinky. Poradte se se svým lékařem, aby bylo jisté, že tyto dva léky nebudou použity společně.

Informujte svého lékaře, pokud jste léčen(a) režimem s platinou nebo taxany pro nádor plic nebo metastazující rakovinu prsu. Společné podávání přípravku Equidacent s těmito léky může zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků.

Informujte svého lékaře, pokud jste v poslední době podstoupil(a) radioterapii nebo ji právě podstupujete.

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

Jestliže jste těhotná, nesmíte tento lék používat. Přípravek Equidacent může poškodit Vaše nenarozené dítě, jelikož může zabránit tvorbě nových krevních cév.

- Lékař Vám doporučí používat vhodnou antikoncepci během léčby přípravkem Equidacent, a také po dobu následujících šesti měsíců po podání poslední dávky přípravku Equidacent.

Jestliže jste těhotná nebo během léčby tímto přípravkem otěhotníte nebo těhotenství v brzké době plánujete, ihned to oznamte svému lékaři.

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

Přípravek Equidacent může ovlivnit plodnost žen. Podrobnější informace Vám poskytne lékař.

Poradte 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 Equidacent snižoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Byly však hlášeny stavy ospalosti a mdlob při používání přípravku Equidacent. Pokud se u Vás vyskytnou příznaky, které ovlivní Váš zrak nebo koncentraci nebo schopnost reagovat, neřidte ani neobsluhujte stroje, dokud příznaky nevymizí.

### **Přípravek Equidacent obsahuje sorbitol**

Jedna injekční lahvička přípravku Equidacent se 4 ml koncentrátu obsahuje 191 mg sorbitolu a jedna injekční lahvička přípravku Equidacent se 16 ml koncentrátu obsahuje 764 mg sorbitolu. Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud máte vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, nesmí Vám být tento přípravek podán. Pacienti s vrozenou nesnášenlivostí fruktózy nejsou schopni rozložit fruktózu, což může způsobit závažné nežádoucí účinky. Informujte lékaře před zahájením léčby tímto přípravkem, pokud máte vrozenou nesnášenlivost fruktózy.

### **Důležité údaje o některých složkách přípravku Equidacent**

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 Equidacent používá**

### **Dávkování a četnost podání**

Potřebné dávky přípravku Equidacent závisí na Vaší tělesné hmotnosti a typu nádorového onemocnění, které je třeba léčit.

- Doporučovaná dávka je 5 mg, 7,5 mg, 10 mg nebo 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti. Lékař Vám předepíše dávky přípravku Equidacent, které budou pro Vás vhodné.
- Přípravek Equidacent Vám bude podáván jednou za 2 nebo 3 týdny.
- Počet infuzí, které Vám budou podány, bude záviset na tom, jak na Vás bude léčba působit; máte tento přípravek používat tak dlouho, dokud bude přípravek Equidacent bránit dalšímu růstu nádoru.
- Podrobněji Vám to vysvětlí lékař.

### **Způsob a cesta/cesty podání**

Přípravek Equidacent je koncentrát pro infuzní roztok. V závislosti na dávce, kterou Vám lékař předepíše, bude část nebo celý obsah injekční lahvičky přípravku Equidacent před použitím zředěn roztokem chloridu sodného. Lékař nebo zdravotní sestra Vám podá zředěný roztok přípravku Equidacent ve formě nitrožilní infuze (kapačkou do žíly).

- První infuze Vám bude podávána po dobu 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 Equidacent musí být dočasně přerušeno, jestliže**

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

### **Podávání přípravku Equidacent 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) ve střevech,
- abnormální propojení 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 jste použil(a) více přípravku Equidacent, než jste měl(a)**

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

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Equidacent**

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

#### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Equidacent**

Přerušení léčby přípravkem Equidacent může zastavit účinek proti růstu nádoru. Léčbu přípravkem Equidacent 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 Equidacent společně s chemoterapií se projevily níže uvedené nežádoucí účinky. To ovšem nemusí nutně znamenat, že byly způsobeny výhradně přípravkem Equidacent.

#### **Alergické reakce**

Pokud budete mít alergickou reakci, informujte okamžitě lékaře nebo jiný zdravotnický personál. K známkám mohou patřit: obtíže při dýchání, nebo bolest na hrudi. Můžete pozorovat rovněž návaly horka, zarudnutí kůže nebo vyrážku, zimnici a třesavku, pocit na zvracení nebo zvracení.

#### **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 z 10), patří:

- perforace (proděravění) střev,
- krvácení, včetně krvácení v plicích u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic,
- ucpaní tepen krevní sraženinou,
- ucpaní žil krevní sraženinou,
- ucpaní cév v plicích krevní sraženinou,
- ucpaní žil v dolních končetinách krevní sraženinou,
- selhávání srdce,
- problémy s hojením ran po větších chirurgických výkonech,
- zarudnutí, olupování, citlivost, bolest nebo tvorba 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 s žízní a/nebo sníženým množstvím moči nebo tmavě zabarvená moč,
- zánět sliznice úst a střev, plic a dýchacích cest, reprodukčních a močových cest,
- bolest v ústech a v jícnu, která může být bodavá 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 mozková příhoda,
- ospalost,
- krvácení z nosu,
- zvýšený tep srdce (puls),
- neprůchodnost střev,
- změny nález při vyšetření moči (bílkovina v moči),
- zadýchávání nebo nízká koncentrace kyslíku v krvi
- infekce kůže nebo hlubších vrstev pod kůží,
- píštěl: abnormální propojení 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.

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

- závažné infekce kůže nebo hlubších vrstev tkání pod kůží, především pokud se u Vás vyskytlo proděravění střevní stěny nebo problémy s hojením ran,
- alergické reakce (známky mohou zahrnovat potíže s dýcháním, zarudnutí obličeje, vyrážku, nízký krevní tlak nebo vysoký krevní tlak, nízkou koncentraci kyslíku v krvi, bolest na hrudi nebo pocit na zvracení/zvracení),
- 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 (bolesti hlavy, poruchy vidění, zmatenost nebo záchvaty) a vysoký krevní tlak,

- rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhлина 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 (známky mohou zahrnovat bolest břicha, pocit plnosti, černou dehtovitou stolicí nebo krev ve stolici nebo ve zvracích),
- krvácení z dolní části tlustého střeva,
- poškození dásní s odkrytou čelistní kostí, které se nehojí a může být spojeno 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).

**Pokud se u Vás projeví kterýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků, vyhledejte co nejdříve lékařskou pomoc.**

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

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

**Mezi časté** (mohou postihnout až 1 pacienta z 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 cévách, které mohou způsobit mozkovou mrtvici nebo srdeční infarkt,
- pokles počtu bílých krvinek a krevních destiček, které napomáhají srážení krve,
- průjem,
- nevolnost,
- bolest hlavy,
- únava.
- vysoký krevní tlak,

Přípravek Equidacent může také ovlivnit výsledky laboratorních rozborů, které bude lékař provádět. 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, zubech a/nebo čelisti, zduření nebo bolavé místo v ústech, necitlivost nebo

pocit tlaku v čelisti, nebo Vám vypadl zub. To mohou být známky a příznaky poškození kosti 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, promluvte si se svým lékařem před zahájením léčby.

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

- infekce nebo záněty oční bulvy,
- zarudnutí oka, malé částčky nebo skvrny v zorném poli (plovoucí tělíka), bolest oka,
- záblesky světla se zákalky vedoucí k částečné ztrátě 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 Equidacent uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku na injekční lahvičce za zkratkou „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.

Infuzní roztoky je třeba použít ihned po jejich naředění. Nejsou-li použity okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud infuzní roztoky nebyly připraveny ve sterilním prostředí. Pokud ředění proběhlo ve sterilním prostředí, přípravek Equidacent je stabilní po dobu 32 dní při 2 °C – 8 °C a navíc po dobu dalších 48 hodin při 2 °C – 30 °C.

Nepoužívejte přípravek Equidacent, pokud si všimnete přítomnosti 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 Equidacent obsahuje

- Léčivou látkou je bevacizumabum. Jeden mililitr koncentrátu obsahuje bevacizumabum 25 mg, při doporučeném naředění vzniká roztok o koncentraci 1,4 až 16,5 mg/ml.  
Jedna injekční lahvička se 4 ml obsahuje bevacizumabum 100 mg, což při doporučeném naředění odpovídá 1,4 mg/ml.  
Jedna injekční lahvička se 16 ml obsahuje bevacizumabum 400 mg, což při doporučeném naředění odpovídá 16,5 mg/ml.
- Další složkou/dalšími složkami jsou natrium-hydrogen-glutamát, sorbitol (E420), polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda pro injekci.

### Jak přípravek Equidacent vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Equidacent je koncentrát pro infuzní roztok. Koncentrát je čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutohnědý roztok 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 Equidacent obsahuje jednu injekční lahvičku.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Centus Biotherapeutics Europe Limited  
South Bank House, Barrow Street  
Dublin 4  
Irsko

### Výrobce

PNR Pharma Services Limited  
Skybridge House, Corballis Road North, Dublin Airport,  
Swords, Co. Dublin, K67 P6K2,  
Irsko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována v**

### Další zdroje informací

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