

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zirabev 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 obsahuje bevacizumabum 100 mg.

Jedna injekční lahvička se 16 ml 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.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička se 4 ml obsahuje 3,0 mg sodíku a 0,8 mg polysorbátu 80.

Jedna injekční lahvička se 16 ml obsahuje 12,1 mg sodíku a 3,2 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirá až lehce opalescentní, bezbarvá až světle hnědá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zirabev v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem.

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

Přípravek Zirabev v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně taxanů nebo antracyklinů, nepovažuje za vhodnou. Pacienti, kteří byli v posledních 12 měsících léčeni režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání nemají být léčeni kombinací Zirabev + kapecitabin. Další informace týkající se HER2 jsou uvedeny v bodě 5.1.

Přípravek Zirabev přidáný k chemoterapii na bázi platiny je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk.

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

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

Přípravek Zirabev v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě dospělých pacientek s pokročilým (stádia 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).

Přípravek Zirabev 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.

Přípravek Zirabev v kombinaci s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem je indikován k léčbě dospělých pacientek s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice rezistentního k platině, které nebyly léčeny více než dvěma předchozími režimy chemoterapie a které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibitorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF (viz bod 5.1).

Přípravek Zirabev v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou nebo alternativně u pacientek, kterým nemůže být podaná léčba platinou, s paklitaxelem a topotekanem 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 Zirabev musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s podáváním cytostatických léčivých přípravků.

Dávkování

Metastazující kolorektální karcinom (metastatic carcinoma of the colon or rectum, mCRC)

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

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

Metastazující karcinom prsu (metastatic breast cancer, mBC)

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

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

Nemalobuněčné karcinom plic (non-small cell lung cancer, NSCLC)

První linie léčby nedlaždicového NSCLC v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny

Přípravek Zirabev se podává spolu s chemoterapií na bázi platiny, a to až po 6 léčebných cyklů, po nichž se podává přípravek Zirabev samotný až do progresu onemocnění.

Doporučená dávka přípravku Zirabev je 7,5 mg/kg nebo 15 mg/kg tělesné hmotnosti každé 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 NSCLC s aktivující mutací EGFR v kombinaci s erlotinibem

Před zahájením léčby přípravkem Zirabev v kombinaci s erlotinibem má být proveden test na přítomnost mutace EGFR. Je důležité, aby byla vybrána správně validovaná a robustní metodologie a tím se zabránilo falešně negativnímu nebo falešně pozitivnímu stanovení.

Doporučená dávka přípravku Zirabev podávaného spolu s erlotinibem je 15 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny podávaná ve formě intravenózní infuze.

Doporučuje se, aby léčba přípravkem Zirabev spolu s erlotinibem pokračovala až do progresu onemocnění.

Kompletní informace o dávkování a způsobu podání erlotinibu naleznete v Souhrnu údajů o přípravku pro erlotinib.

Pokročilý a/nebo metastazující karcinom ledvin (metastatic renal cell cancer, mRCC)

Doporučená dávka přípravku Zirabev je 10 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny podávaná ve formě intravenózní infuze.

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

Epitelový nádor vaječníků, vejcovodů a primární nádor pobřišnice

Primární léčba: Přípravek Zirabev se podává spolu s karboplatinou a paklitaxelem, a to až po 6 léčebných cyklů, a následně se pokračuje v samostatné léčbě přípravkem Zirabev do progresu nemoci nebo maximálně po dobu 15 měsíců nebo do nepřijatelné toxicity, dle toho, co nastane nejdříve. Doporučená dávka přípravku Zirabev je 15 mg/kg tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 3 týdny ve formě intravenózní infuze.

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

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

Karcinom děložního čípku

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

Doporučená dávka přípravku Zirabev je 15 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny podávaná ve

formě intravenózní infuze.

Doporučuje se, aby léčba pokračovala až do progresu základního onemocnění nebo do nepříjemné toxicity (viz bod 5.1).

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin hodnocena (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Bezpečnost a účinnost nebyla u pacientů s poruchou funkce jater hodnocena (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Použití bevacizumabu v indikaci k léčbě nádorových onemocnění tlustého střeva, rekta, prsu, plic, vaječníků, vejcovodů, pobřišnice, děložního čípku a ledvin u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Zirabev je určen k intravenóznímu podání. První dávka se má podat 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 intravenózní bolus.

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

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

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na látky produkovány 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

Zpětná zjištělost

Z důvodu snadnější zpětné zjištělosti biologických léčivých přípravků mají být název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány.

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

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

GI-vaginální píštěle ve studii GOG-0240

Při léčbě bevacizumabem mají pacientky, které jsou léčeny z důvodu přetrvávajícího, rekurentního nebo metastazujícího karcinomu děložního čípku, zvýšené riziko vzniku píštělí mezi vaginou a jakoukoli částí GI traktu (gastrointestinálně-vaginální píštěle). Dříve provedená radiace je významným rizikovým faktorem vzniku GI-vaginální píštěle a všechny pacientky s GI-vaginální píštělí podstoupily předchozí radiaci. Rekurence nádorového onemocnění v oblasti předchozí radiace je dalším významným rizikovým faktorem pro vznik GI-vaginální píštěle.

Non-GI píštěle (viz bod 4.8)

Při léčbě bevacizumabem mohou mít pacienti zvýšené riziko vzniku píštěle. U pacientů s tracheoesofageální píštělí nebo jakoukoli píštělí stupně 4 [dle Obecných terminologických kritérií nežádoucích příhod amerického Národního ústavu pro zhoubné nádory – „US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (NCI-CTCAE v.3)] trvale ukončete léčbu přípravkem Zirabev. O pokračujícím použití bevacizumabu u pacientů s jinými píštělemi jsou k dispozici jen omezené údaje.

V případě vnitřní píštěle nepocházející z gastrointestinálního traktu je nutno zvážit ukončení léčby přípravkem Zirabev.

Komplikace při hojení ran (viz bod 4.8)

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

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

Hypertenze (viz bod 4.8)

U pacientů léčených bevacizumabem byla zaznamenána zvýšená incidence hypertenze. Klinické údaje vztahující se k bezpečnosti naznačují, že incidence hypertenze pravděpodobně závisí na dávce. Preexistující hypertenze má být před zahájením léčby přípravkem Zirabev adekvátně korigována. Nejsou k dispozici žádné informace týkající se účinku bevacizumabu u pacientů s neléčenou hypertenzí na začátku léčby.

Během léčby se všeobecně doporučuje sledovat krevní tlak.

Ve většině případů byla hypertenze upravena za použití standardní antihypertenzní léčby s ohledem

na individuální stav postiženého pacienta. Použití diuretik k léčbě hypertenze se nedoporučuje u pacientů léčených režimem chemoterapie na bázi cisplatin. Podávání přípravku Zirabev má být trvale ukončeno v případě, že zdravotně významnou hypertenzi nelze dostatečně zvládnout antihypertenzní léčbou nebo jestliže se u pacienta objeví hypertenzní krize nebo hypertenzní encefalopatie.

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 Zirabev toto riziko pečlivě zvážit.

Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) (viz bod 4.8)

U pacientů léčených bevacizumabem byly vzácně hlášeny známky a příznaky odpovídající syndromu PRES, vzácně se vyskytující neurologické poruchy, která se mimo jiné může projevovat těmito známkami a příznaky: epileptické záchvaty, bolest hlavy, změny duševního stavu, porucha zraku nebo kortikální slepota, společně s hypertenzí nebo bez hypertenze. K potvrzení diagnózy syndromu PRES je nutné provedení zobrazovacího vyšetření mozku, přednostně pomocí magnetické rezonance (MRI). U pacientů, u nichž se rozvine syndrom PRES, se doporučuje ukončení terapie přípravkem Zirabev a léčba specifických příznaků včetně kontroly hypertenze. Bezpečnost opětovného zahájení terapie bevacizumabem u pacientů s předchozím výskytem syndromu PRES není známa.

Proteinurie (viz bod 4.8)

Pacienti s hypertenzí v anamnéze mohou mít během léčby bevacizumabem zvýšené riziko vzniku proteinurie. Bylo prokázáno, že proteinurie všech stupňů [dle Obecných terminologických kritérií nežádoucích příhod amerického Národního ústavu pro zhoubné nádory – „US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (NCI-CTCAE v.3)] může souviset s dávkou. Před zahájením léčby a během léčby se doporučuje monitorovat proteinurii provedením rozboru moči testovacím proužkem. Proteinurie stupně 4 (nefrotický syndrom) byla pozorována až u 1,4 % pacientů léčených bevacizumabem. U pacientů, u kterých se vyskytne nefrotický syndrom (NCI-CTCAE v.3), je nutno léčbu trvale ukončit.

Arteriální tromboembolie (viz bod 4.8)

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

Pacienti léčení bevacizumabem plus chemoterapií, kteří mají v anamnéze arteriální tromboembolii, diabetes nebo jsou starší než 65 let, mají v průběhu léčby zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických reakcí. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem Zirabev zvýšenou pozornost.

U pacientů, u kterých se vyskytnou arteriální tromboembolické reakce, je nutné léčbu trvale ukončit.

Žilní tromboembolie (viz bod 4.8)

Při léčbě bevacizumabem může být u pacientů riziko vzniku žilních tromboembolických reakcí včetně plicní embolie.

Pacientky, které jsou léčeny bevacizumabem v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou z důvodu přetrvávajícího, rekurentního nebo metastazujícího karcinomu děložního čípku, mohou mít zvýšené riziko žilních tromboembolických příhod.

U pacientů s život ohrožující (stupeň 4) tromboembolickou reakcí, včetně plicní embolie (NCI-CTCAE v.3), má být léčba přípravkem Zirabev ukončena. Pacienty s tromboembolickou reakcí stupně ≤ 3 (NCI-CTCAE v.3) je třeba pečlivě sledovat.

Krvácení

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

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

Nejsou k dispozici žádné informace týkající se bezpečnostního profilu bevacizumabu u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou nebo získanou koagulopatií nebo u pacientů, kterým se podává plná dávka antikoagulancií k léčbě tromboembolie před zahájením léčby bevacizumabem, neboť tito pacienti byli z klinických studií vyloučeni. Proto je u těchto pacientů nutné postupovat před zahájením léčby opatrně. Avšak u pacientů, u kterých se během léčby objevila žilní trombóza, nebyla při současném podávání plné dávky warfarinu a bevacizumabu zaznamenána zvýšená četnost krvácení stupně 3 nebo vyššího (NCI-CTCAE v.3).

Plicní krvácení/hemoptýza

Pacienti s nemalobuněčným karcinomem plic léčení bevacizumabem mohou mít riziko závažného a v některých případech fatálního plicního krvácení/hemoptýzy. Pacienti s nedávným plicním krvácením/hemoptýzou (> 2,5 ml červené krve) nemají být přípravkem Zirabev léčení.

Městnavé srdeční selhání (congestive heart failure, CHF) (viz bod 4.8)

V klinických studiích byly zaznamenány reakce odpovídající CHF. Nálezy se pohybovaly od asymptomatického poklesu ejekční frakce levé komory po symptomatické CHF vyžadující léčbu nebo hospitalizaci. Opatrnost je nutná při léčbě přípravkem Zirabev u pacientů s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním, jako jsou preexistující koronární nemoc nebo městnavé srdeční selhání.

Většina pacientů, u kterých se CHF vyskytlo, měla metastazující karcinom prsu a byla dříve léčena antracykliny či radioterapií levé poloviny hrudníku, nebo měla další rizikové faktory vzniku CHF.

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

Neutropenie a infekce (viz bod 4.8)

U pacientů léčených některými myelotoxickými režimy chemoterapie a bevacizumabem byla ve srovnání se samotnou chemoterapií pozorována zvýšená četnost těžké neutropenie, febrilní neutropenie nebo infekce se těžkou neutropenií nebo bez těžké neutropenie (včetně některých fatálních případů). Bylo to pozorováno zejména při léčbě v kombinaci s terapií na bázi platiny nebo

taxanů u NSCLC nebo mBC a při léčbě v kombinaci s paklitaxelem a topotekanem u přetrvávajícího, rekurentního nebo metastazující karcinomu děložního čípku.

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

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

Osteonekróza čelisti (osteonecrosis of the jaw, ONJ) (viz bod 4.8)

U onkologických pacientů léčených bevacizumabem byly hlášeny případy ONJ. Většina těchto pacientů byla dříve nebo současně léčena intravenózními bisfosfonáty, u kterých je ONJ známým rizikem. Při současném nebo následném podávání přípravku Zirabev a intravenózních bisfosfonátů je nutná zvýšená opatrnost.

Známým rizikovým faktorem jsou také invazivní stomatologické zákroky. Před zahájením léčby přípravkem Zirabev má být zváženo stomatologické vyšetření a přiměřené preventivní stomatologické ošetření. U pacientů, kteří dříve byli nebo jsou léčeni intravenózními bisfosfonáty, by pokud možno neměly být prováděny invazivní stomatologické zákroky.

Intravitreální podání

Léková forma přípravku Zirabev není určena k intravitreálnímu podání.

Poruchy oka

Po neschváleném intravitreálním podání bevacizumabu připraveného z injekčních lahviček schválených k intravenóznímu podání onkologickým pacientům byly hlášeny jednotlivé i vícečetné případy závažných očních nežádoucích účinků. Tyto účinky zahrnovaly infekční endoftalmitidu, nitrooční záněty, jako jsou sterilní endoftalmitida, uveitida a vitritida, odchlípení sítnice, trhliny pigmentového epitelu sítnice, zvýšený nitrooční tlak, nitrooční krvácení jako sklivcové krvácení nebo retinální krvácení a krvácení spojivky. Některé z těchto účinků vyústily ve ztrátu zraku různého stupně včetně trvalé slepoty.

Systémové účinky po intravitreálním podání

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

Selhání vaječníků/fertilita

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

Pomocné látky

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,0 mg sodíku v 4 ml, což odpovídá 0,15 % maximálního doporučeného denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 12,1 mg sodíku v 16 ml, což odpovídá 0,61 % maximálního doporučeného denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce o obsahu 100 mg/4 ml a 3,2 mg v jedné injekční lahvičce o obsahu 400 mg/16 ml, což odpovídá 0,2 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv cytostatik na farmakokinetiku bevacizumabu

Výsledky populačních farmakokinetických analýz neukázaly žádné klinicky relevantní interakce současně podávané chemoterapie na farmakokinetiku bevacizumabu. Nebyly ani statisticky významné, ani klinicky relevantní rozdíly v clearance bevacizumabu u pacientů léčených bevacizumabem v monoterapii při srovnání s pacienty, kteří dostali bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa-2a, erlotinibem nebo chemoterapií (IFL, 5-FU/LV, karboplatinou/paklitaxelem, kapecitabinem, doxorubicinem nebo cisplatinou/gemcitabinem).

Vliv bevacizumabu na farmakokinetiku jiných cytostatik

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

Kombinace bevacizumabu a sunitinib-malátu

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

MAHA je hemolytická porucha, která se může projevit fragmentací erytrocytů, anémií a trombocytopenií. U některých z těchto pacientů byly kromě toho pozorovány hypertenze (včetně hypertenzní krize), zvýšená hladina kreatininu a neurologické symptomy. Všechny tyto nálezy byly po ukončení léčby bevacizumabem a sunitinib-malátem reverzibilní (viz hypertenze, proteinurie, syndrom PRES v bodě 4.4).

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

Zvýšená četnost těžké neutropenie, febrilní neutropenie nebo infekce s těžkou neutropenií nebo bez ní (včetně několika fatálních případů) byla pozorována zejména u pacientů léčených kvůli NSCLC nebo mBC terapiemi na bázi platiny nebo taxanů.

Radioterapie

Bezpečnost a účinnost při současné léčbě radioterapií a bevacizumabem nebyla stanovena.

Monoklonální protilátky proti EGFR v kombinaci s režimy chemoterapie s bevacizumabem

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Monoklonální protilátky proti EGFR nemají být podávány k léčbě mCRC v kombinaci s chemoterapií zahrnující bevacizumab. Výsledky randomizovaných studií fáze III PACCE a CAIRO-2 u pacientů s mCRC naznačují, že použití anti-EGFR monoklonálních protilátek panitumumabu a cetuximabu v kombinaci s bevacizumabem a chemoterapií je ve srovnání se samotným bevacizumabem plus chemoterapií spojeno s poklesem přežití bez progresu a/nebo celkového přežití a se zvýšenou toxicitou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

Údaje z klinických studií týkající se podávání bevacizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, včetně malformací (viz bod 5.3). Je známo, že IgG prostupují placentou. Předpokládá se, že bevacizumab inhibuje angiogenezi u plodu, a proto existuje podezření, že při podávání v těhotenství může způsobit závažné vrozené vady. Po uvedení přípravku na trh byly u žen léčených bevacizumabem samotným nebo v kombinaci se známými embryotoxickými chemoterapeutiky pozorovány případy fetálních abnormalit (viz bod 4.8). Bevacizumab je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

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

Fertilita

Studie toxicity po opakovaném podávání u zvířat ukázaly, že bevacizumab může mít nežádoucí účinek na fertilitu žen (viz bod 5.3). V hodnocení fáze III s adjuvantní léčbou pacientů s karcinomem tlustého střeva prokázala substudie u premenopauzálních žen vyšší incidenci nových případů ovariálního selhání ve skupině s bevacizumabem v porovnání s kontrolní skupinou. Po ukončení léčby bevacizumabem se u většiny pacientek funkce vaječníků upravila. Dlouhodobé účinky léčby bevacizumabem na fertilitu nejsou známy.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Nejzávažnější nežádoucí účinky byly:

- gastrointestinální perforace (viz bod 4.4),
- krvácení, včetně plicního krvácení / hemoptýzy, které je častější u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (viz bod 4.4),
- arteriální tromboembolie (viz bod 4.4).

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

Analýzy klinických údajů vztahujících se k bezpečnosti naznačují, že výskyt hypertenze a proteinurie při léčbě bevacizumabem je pravděpodobně závislý na dávce.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tomto bodě spadají do následujících kategorií frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

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

- porovnáním incidencí zaznamenaných mezi léčebnými rameny klinických studií (s alespoň 10% rozdílem oproti kontrolnímu rameni u účinků stupně 1–5 dle NCI-CTCAE, nebo s alespoň 2% rozdílem oproti kontrolnímu rameni u účinků stupně 3–5 dle NCI-CTCAE),
- v poregistračních studiích bezpečnosti,
- ve spontánních hlášeních,
- v epidemiologických studiích / neinterventních nebo observačních studiích,
- nebo hodnocením hlášení o jednotlivých případech.

V tabulce 2 jsou dle frekvence uvedeny těžké nežádoucí účinky. Těžké účinky jsou definovány jako nežádoucí účinky stupně 3–5 dle NCI-CTCAE s alespoň 2% rozdílem oproti kontrolnímu rameni v klinických studiích. V tabulce 2 jsou také uvedeny nežádoucí účinky, které byly vyhodnoceny držitelem rozhodnutí o registraci jako klinicky významné nebo závažné.

Do obou tabulek 1 a 2, kde to bylo možné, byly zahrnuty nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh. Bližší informace o nežádoucích účincích hlášených po uvedení na trh jsou uvedeny v tabulce 3.

Nežádoucí účinky jsou v tabulkách uvedeny v příslušné kategorii frekvence dle nejvyšší incidence v kterékoli indikaci.

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

Některé z uvedených nežádoucích účinků lze často pozorovat při chemoterapii, avšak bevacizumab v kombinaci s chemoterapeutickými látkami může tyto účinky zhoršovat. To například zahrnuje syndrom palmoplantární erytrodysestezie při léčbě s pegylovaným liposomálním doxorubicinem nebo kapecitabinem, periferní senzorickou neuropatii při léčbě paklitaxelem nebo oxaliplatinou, poruchy nehtů nebo alopecii při léčbě paklitaxelem a paronychiem při léčbě erlotinibem.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky rozdělené dle frekvence

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známa
Infekce a infestace		Sepse, absces ^{b,d} , celulitida, infekce, infekce močových cest		Nekrotizující fasciitida ^a		
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie, leukopenie, neutropenie ^b , trombocytopenie	Anémie, lymfopenie				
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita, reakce na infuzi ^{a,b,d}		Anafylaktický šok ^{a,d}		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie, hypomagnezemie, hyponatremie	Dehydratace				
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie ^b , dysartrie, bolest hlavy, dysgeuzie	Cévní mozková příhoda, synkopa, somnolence		Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie ^{a,b,d}	Hypertenzní encefalopatie ^a	
Poruchy oka	Porucha oka, zvýšené slzení					
Srdeční poruchy		Městnavé srdeční selhání ^{b,d} , supraventrikulární tachykardie				
Cévní poruchy	Hypertenze ^{b,d} , tromboembolie (žilní) ^{b,d}	Tromboembolie (arteriální) ^{b,d} , krvácení ^{b,d} , hluboká žilní trombóza				Aneurysmata a arteriální disekce, renální trombotická mikroangiopatie ^{a,b}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe, rinitida, epistaxe, kašel	Plicní krvácení / hemoptýza ^{b,d} , plicní embolie, hypoxie, dysfonie ^a				Plicní hypertenze ^a , perforace nosní přepážky ^a
Gastrointestinální poruchy	Rektální krvácení, stomatitida, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha	Gastrointestinální perforace ^{b,d} , intestinální perforace, ileus, střevní obstrukce, rektovaginální píštěl ^{d,e} , gastrointestinální porucha, proktalgie				Gastrointestinální vřed ^a
Poruchy jater a žlučových cest						Perforace žlučníku ^{a,b}
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Komplikace při hojení ran ^{b,d} , exfoliativní dermatitida, suchá kůže, změny barvy kůže	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie				

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známa
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie, myalgie	Píštěl ^{b,d} , svalová slabost, bolest zad				Osteonekróza čelistí ^{a,b} Nemandibulární osteonekróza ^{a,f}
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie ^{b,d}					
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Ovariální selhání ^{b,c,d}	Bolest v oblasti pánve				
Vrozené, familiální a genetické vady						Fetální abnormality ^{a,b}
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, únava, pyrexie, bolest, zánět sliznice	Letargie				
Vyšetření	Snížená hmotnost					

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

- ^a Blížší informace naleznete v tabulce 3 „Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh“.
- ^b Pojmy zastupují skupinu příhod, které spíše popisují zdravotní koncepci než jednotlivý stav nebo preferovaný termín MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Tato skupina lékařských pojmů může zahrnovat stejnou základní patofyziologii (např. arteriální tromboembolické reakce zahrnují cévní mozkovou příhodu, infarkt myokardu, tranzitorní ischemickou ataku a další arteriální tromboembolické reakce).
- ^c Dle substudie ve studii NSABP C-08 s 295 pacienty
- ^d Další informace naleznete níže v bodě „Další informace o vybraných závažných nežádoucích účincích“.
- ^e Rektovaginální píštěle jsou nejčastěji se vyskytující píštěle v kategorii GI-vaginálních píštělí.
- ^f Pozorováno pouze u pediatrické populace.

Tabulka 2 Závažné nežádoucí účinky rozdělené dle frekvence

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známa
Infekce a infestace		Sepse, celulitida, absces ^{a,b} , infekce, infekce močových cest				Nekrotizující fasciitida ^c
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie, leukopenie, neutropenie ^a , trombocytopenie ^e	Anémie, lymfopenie				
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita, reakce na infuzi ^{a,b,c}		Anafylaktický šok ^{b,c}		
Poruchy metabolismu a výživy		Dehydratace, hyponatremie				
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie ^a	Cévní mozková příhoda, synkopa, somnolence, bolest hlavy				Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie ^{a,b,c} , hypertenzní encefalopatie ^c
Srdeční poruchy		Městnavé				

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známa
		srdeční selhání ^{a,b} , supraventrikulární tachykardie				
Cévní poruchy	Hypertenze ^{a,b}	Tromboembolie arteriální ^{a,b} , krvácení ^{a,b} , tromboembolie (žilní) ^{a,b} , hluboká žilní trombóza				Aneurysmata a arteriální disekce, renální trombotická mikroangiopatie ^{b,c}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Plicní krvácení / hemoptýza ^{a,b} , plicní embolie, epistaxe, dyspnoe, hypoxie				Plicní hypertenze ^c , perforace nosní přepážky ^c
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha	Intestinální perforace, ileus, střevní obstrukce, rektovaginální píštěl ^{c,d} , gastrointestinální porucha, stomatitida, proktalgie				Gastrointestinální perforace ^{a,b} , gastrointestinální vřed ^c , rektální krvácení
Poruchy jater a žlučových cest						Perforace žlučníku ^{b,c}
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Komplikace při hojení ran ^{a,b} , syndrom palmoplantární erytrodysestezie				
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Píštěl ^{a,b} , myalgie, artralgie, svalová slabost, bolest zad				Osteonekróza čelisti ^{b,c}
Poruchy ledvin a močových cest		Proteinurie ^{a,b}				
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Bolest v oblasti pánve				Ovariální selhání ^{a,b}
Vrozené, familiální a genetické vady						Fetální abnormality ^{a,c}
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, únava	Bolest, letargie, zánět sliznice				

V tabulce 2 jsou dle frekvence uvedeny těžké nežádoucí účinky. Těžké účinky jsou definovány jako nežádoucí účinky stupně 3–5 dle NCI-CTCAE s alespoň 2% rozdílem oproti kontrolnímu rameni v klinických studiích. V tabulce 2 jsou také uvedeny nežádoucí účinky, které byly vyhodnoceny držitelem rozhodnutí o registraci jako klinicky významné nebo těžké. Tyto klinicky významné nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích, ale účinky stupně 3–5 nesplnily hranici alespoň 2% rozdílu oproti

kontrolnímu rameni. Do tabulky 2 jsou také zahrnuty klinicky významné nežádoucí účinky, které byly pozorovány pouze po uvedení přípravku na trh, a proto frekvence ani stupeň dle NCI-CTCAE nejsou známy. Tyto klinicky významné účinky jsou proto uvedeny v tabulce 2 ve sloupci označeném „Frekvence není známa“.

- ^a Pojmy zastupují skupinu příhod, které spíše popisují zdravotní koncepci než jednotlivý stav nebo preferovaný termín MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Tato skupina lékařských pojmů může zahrnovat stejnou základní patofyziologii (např. arteriální tromboembolické reakce zahrnují cévní mozkovou příhodu, infarkt myokardu, tranzitorní ischemickou ataku a další arteriální tromboembolické reakce).
- ^b Další informace naleznete níže v bodě „Další informace o vybraných závažných nežádoucích účincích“.
- ^c Bližší informace naleznete v tabulce 3 „Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh“.
- ^d Rektovaginální píštěle jsou nejčastěji se vyskytující píštěle v kategorii GI-vaginálních píštělí.

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

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

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

GI-vaginální píštěle ve studii GOG-0240

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

Non-GI píštěle (viz bod 4.4)

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

V klinické studii u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku (GOG-0240), byly hlášeny píštěle non-gastrointestinálně-vaginální, močového

měchýře nebo ženského pohlavního ústrojí u 1,8 % patientek léčených bevacizumabem a 1,4 % patientek v kontrolní skupině.

Méně častá ($\geq 0,1$ % až < 1 %) hlášení píštělí, které postihují jiné oblasti těla než gastrointestinální trakt (například bronchopleurální a žlučové píštěle), byly zaznamenány napříč různými indikacemi. Píštěle byly hlášeny rovněž po uvedení přípravku na trh.

Účinky byly hlášeny v různých časových bodech během léčby v rozmezí od jednoho týdne až po více než 1 rok od zahájení léčby bevacizumabem, většina 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 velkou operaci v průběhu posledních 28 dnů, vyloučeni z účasti v klinických studiích fáze III.

U pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem nebylo v klinických studiích pozorováno zvýšené riziko pooperačního krvácení nebo komplikací při hojení ran u těch z nich, kteří podstoupili velkou operaci 28–60 dnů před zahájením léčby bevacizumabem. Pokud byl pacient léčen bevacizumabem v době operace, byla pozorována vyšší incidence pooperačního krvácení nebo komplikací při hojení ran v průběhu 60 dnů od velké operace. Incidence se pohybovala od 10 % (4/40) do 20 % (3/15).

Byly hlášeny závažné komplikace při hojení ran, včetně komplikací v anastomóze, některé z nich končily úmrtím.

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

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

Hypertenze (viz bod 4.4)

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

Ve studii JO25567 byla pozorována hypertenze všech stupňů u 77,3 % pacientů, kterým byl podáván bevacizumab v kombinaci s erlotinibem v první linii léčby nedlaždicového NSCLC s aktivujícími mutacemi EGFR v porovnání s 14,3 % pacientů léčených samotným erlotinibem. Hypertenze stupně 3 se vyskytla u 60,0 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s erlotinibem v porovnání s 11,7 % pacientů léčených samotným erlotinibem. Příhody hypertenze stupně 4 nebo 5 nebyly hlášeny.

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

Velmi vzácně byly hlášeny případy hypertenzní encefalopatie, z nichž některé byly fatální.

Riziko hypertenze spojené s léčbou bevacizumabem nekorelovalo se stavem pacientů v okamžiku zahájení léčby, základním onemocněním nebo konkomitantní léčbou.

Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES) (viz bod 4.4)

U pacientů léčených bevacizumabem byly vzácně hlášeny známky a příznaky odpovídající syndromu PRES, vzácně se vyskytující neurologické poruchy. Projevy mohou zahrnovat epileptické záchvaty, bolest hlavy, změny duševního stavu, poruchu zraku nebo kortikální slepotu, společně s hypertenzí nebo bez hypertenze. Klinické projevy syndromu PRES jsou často nespecifické, a proto je k potvrzení diagnózy nutné provedení zobrazovacího vyšetření mozku, přednostně pomocí MRI.

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

V klinických studiích bylo hlášeno 8 případů syndromu PRES. Dva z těchto osmi případů nebyly potvrzeny pomocí MRI.

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 po nefrotický syndrom, s velkou většinou případů klasifikovaných jako proteinurie stupně 1 (NCI-CTCAE v.3). Proteinurie stupně 3 byla hlášena až u 10,9 % léčených pacientů. Proteinurie stupně 4 (nefrotický syndrom) byla pozorována až u 1,4 % léčených pacientů. Před zahájením léčby přípravkem Zirabev se doporučuje vyšetřit proteinurii. Ve většině klinických studií vedly hladiny bílkoviny v moči ≥ 2 g/24 hodin k pozastavení podávání bevacizumabu až do úpravy na < 2 g/24 hodin.

Krvácení (viz bod 4.4)

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

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

Hemoragické reakce, které byly pozorovány v klinických studiích, byly většinou krvácení související s nádorem (viz níže) a menší mukokutánní krvácení (například epistaxe).

Krvácení související s nádorem (viz bod 4.4)

Velké nebo masivní plicní krvácení / hemoptýza bylo v klinických studiích pozorováno především u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). Mezi možné rizikové faktory patří histologický nález dlaždicových buněk, léčba antirevmatiky/antiflogistiky, léčba antikoagulancii, předchozí radioterapie, léčba bevacizumabem, anamnéza aterosklerózy, centrální lokalizace nádoru a kavitace nádorů před léčbou nebo v jejím průběhu. Jedinými proměnnými, u kterých byla prokázána statisticky významná korelace s krvácením, byly léčba bevacizumabem a histologický nález dlaždicových buněk. Pacienti s NSCLC se známým histologickým nálezem dlaždicových

buněk nebo s histologickým nálezem smíšeného typu s převahou dlaždicových buněk byli z následujících studií fáze III vyloučeni, zatímco pacienti s neznámou histologií nádoru byli zařazeni.

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

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

Krvácení související s nádorem bylo vzácně pozorováno i u jiných typů nádorů a v jiných lokalizacích nádorů, včetně případů krvácení do centrálního nervového systému (CNS) u pacientů s metastázami v CNS (viz bod 4.4).

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

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

Bylo rovněž zaznamenáno méně časté menší mukokutánní krvácení v jiných lokalitách, jako je krvácení z dásní nebo vaginální krvácení.

Tromboembolie (viz bod 4.4)

Arteriální tromboembolie

U pacientů léčených bevacizumabem byla napříč indikacemi pozorována zvýšená incidence arteriálních tromboembolických reakcí, včetně cévních mozkových příhod, infarktů myokardu, tranzitorních ischemických atak a dalších arteriálních tromboembolických reakcí.

V klinických studiích dosahovala celková incidence arteriálních tromboembolických reakcí v ramenech s bevacizumabem až 3,8 % ve srovnání s až 2,1 % v kontrolních ramenech s chemoterapií. Úmrtí bylo hlášeno u 0,8 % pacientů léčených bevacizumabem ve srovnání s 0,5 % pacientů léčených samotnou chemoterapií. Cévní mozkové příhody (včetně tranzitorních ischemických atak) byly hlášeny až u 2,7 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s až 0,5 % pacientů léčených samotnou chemoterapií. Infarkt myokardu byl hlášen až u 1,4 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s 0,7 % pacientů léčených samotnou chemoterapií.

Do klinické studie AVF2192g, která hodnotila bevacizumab v kombinaci s 5-fluoruracilem / kyselinou folinovou, byli zařazováni pacienti s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří nebyli kandidáty pro léčbu irinotekanem. V této studii byly tromboembolické reakce pozorovány u 11 % (11/100) pacientů ve srovnání s 5,8 % (6/104) v kontrolní skupině s chemoterapií.

Žilní tromboembolie

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

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

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

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

U pacientů, kteří prodělali žilní tromboembolickou reakci, může být větší riziko recidivy, pokud jsou léčeni bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií než při léčbě samotnou chemoterapií.

Městnavé srdeční selhání (CHF)

V klinických studiích s bevacizumabem bylo městnavé srdeční selhání (CHF) pozorováno u všech dosud hodnocených indikací pro nádorová onemocnění, ale vyskytovalo se především u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu. Ve čtyřech studiích fáze III (AVF2119g, E2100, BO17708 a AVF3694g) u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu bylo CHF stupně 3 nebo vyššího (NCI-CTCAE v.3) hlášeno až u 3,5 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání až s 0,9 % v kontrolních ramenech. U pacientů ve studii AVF3694g, kteří dostali antracykliny souběžně s bevacizumabem, byla incidence CHF stupně 3 nebo vyššího v příslušném rameni s bevacizumabem nebo v kontrolním rameni podobná jako v jiných studiích u metastazujícího karcinomu prsu: 2,9 % v rameni s antracyklinem + bevacizumabem a 0 % v rameni s antracyklinem + placebem. Kromě toho byla ve studii AVF3694g incidence CHF všech stupňů podobná v rameni s antracyklinem + bevacizumabem (6,2 %) a v rameni s antracyklinem + placebem (6,0 %).

U většiny pacientů, u kterých se ve studiích s mBC rozvinulo CHF, došlo po odpovídající farmakologické léčbě k úpravě příznaků a/nebo funkce levé srdeční komory.

Z většiny klinických studií s bevacizumabem byli vyloučeni pacienti s preexistujícím CHF stupně II–IV dle klasifikace NYHA (New York Heart Association), u této populace proto nejsou k dispozici žádné údaje o riziku CHF.

Předchozí expozice antracyklinům a/nebo radiace hrudní stěny mohou být možnými rizikovými faktory vzniku CHF.

Zvýšená incidence CHF byla pozorována v klinických studiích u pacientů s difúzním velkobuněčným B-lymfomem, pokud dostali bevacizumab a doxorubicin v kumulativní dávce vyšší než 300 mg/m². Toto klinické hodnocení fáze III porovnávalo rituximab/cyklofosfamid/doxorubicin/vinkristin/prednison (R-CHOP) plus bevacizumab a R-CHOP bez bevacizumabu. I když incidence CHF byla v obou ramenech vyšší, než bylo dosud pozorováno při léčbě doxorubicinem, četnost byla vyšší v rameni R-CHOP plus bevacizumab. Tyto výsledky naznačují, že je třeba u pacientů, kteří jsou vystaveni kumulativním dávkám doxorubicinu vyšším než 300 mg/m² v kombinaci s bevacizumabem, zvážit pečlivé klinické pozorování s příslušným

vyhodnocením srdečních funkcí.

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

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 těchto reakcí byla v některých klinických studiích s bevacizumabem častá (až 5 % pacientů léčených bevacizumabem).

Infekce

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

Ovariální selhání / fertilita (viz body 4.4 a 4.6)

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

Laboratorní odchylky

S léčbou bevacizumabem může souviset snížený počet neutrofilů, snížený počet leukocytů a přítomnost bílkoviny v moči.

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

Klinická hodnocení prokázala, že přechodná zvýšení kreatininu v séru (v rozsahu mezi 1,5–1,9násobku výchozí hladiny), s proteinurií i bez proteinurie, souvisejí s použitím bevacizumabu. Pozorované zvýšení kreatininu v séru nesouviselo s vyšší incidencí klinických projevů poruchy funkce ledvin u pacientů léčených bevacizumabem.

Další zvláštní populace

Starší pacienti

V randomizovaných klinických studiích byl věk pacienta > 65 let spojen se zvýšeným rizikem rozvoje arteriálních tromboembolických reakcí včetně cévních mozkových příhod, tranzitorních ischemických atak a infarktů myokardu. Dalšími účinky pozorovanými s vyšší frekvencí při léčbě bevacizumabem u pacientů nad 65 let než u pacientů ve věku ≤ 65 let byly leukopenie a trombocytopenie stupně 3–4 (NCI-CTCAE v.3) a neutropenie všech stupňů, průjem, nauzea, bolest hlavy a únava (viz body 4.4 a 4.8, odstavec Tromboembolie). V jednom klinickém hodnocení byla incidence hypertenze stupně ≥ 3 dvojnásobně vyšší u pacientů ve věku > 65 let než u mladší věkové skupiny (< 65 let). Ve studii u pacientek s rekurentním karcinomem vaječníků rezistentním k platině byly také hlášeny alopecie, zánět sliznice, periferní sensorická neuropatie, proteinurie

a hypertenze a jejich výskyt byl minimálně o 5 % vyšší v rameni CT + BV u pacientek ve věku ≥ 65 let léčených bevacizumabem ve srovnání s pacientkami ve věku < 65 let léčenými bevacizumabem.

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu u dětí do 18 let nebyla stanovena.

Ve studii BO25041 s bevacizumabem přidaným k postoperační radioterapii se současně podávaným temozolomidem adjuvantně u pediatrických pacientů s nově diagnostikovaným supratentoriálním, infratentoriálním, cerebelárním nebo pedunkulárním high-grade gliomem byl bezpečnostní profil srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých s jinými typy nádoru léčených bevacizumabem.

Ve studii BO20924 bevacizumabu se současnou standardní léčbou sarkomu měkké tkáně typu rabdomyosarkomu a non-rabdomyosarkomu byl bezpečnostní profil u dětí léčených bevacizumabem srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých léčených bevacizumabem.

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

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Tabulka 3 Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh

Třídy orgánových systémů (SOC)	Účinek (frekvence*)
Infekce a infestace	Nekrotizující fasciitida, obvykle po předchozích komplikacích při hojení ran, gastrointestinální perforaci nebo vzniku píštěle (vzácné) (viz také bod 4.4)
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce a reakce na infuzi (časté); s následujícími možnými souběžnými projevy: dyspnoe/ztížené dýchání, návaly horka/zrudnutí/vyrážka, hypotenze nebo hypertenze, desaturace kyslíkem, bolest na hrudi, ztuhlost a nauzea/zvracení (viz také výše bod 4.4 a Hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktického šoku)/reakce na infuzi) Anafylaktický šok (vzácné) (viz také bod 4.4)
Poruchy nervového systému	Hypertenze encefalopatie (velmi vzácné) (viz také bod 4.4 a Hypertenze v bodě 4.8) Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES), (vzácné) (viz také bod 4.4)
Cévní poruchy	Renální trombotická mikroangiopatie, která může být klinicky manifestovaná proteinurií (není známo) při současném podávání sunitinibu nebo bez něj. Další informace o proteinurii viz bod 4.4 a proteinurie v bodě 4.8.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Perforace nosní přepážky (není známo) Plicní hypertenze (není známo) Dysfonie (časté)
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální vřed (není známo)
Poruchy jater a žlučových cest	Perforace žlučníku (není známo)

Třídy orgánových systémů (SOC)	Účinek (frekvence*)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	U pacientů léčených bevacizumabem byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti (ONJ), ve většině případů u pacientů se známými rizikovými faktory ONJ, zejména expozicí intravenózním bisfosfonátům a/nebo anamnézou stomatologického onemocnění, které vyžadovalo invazivní stomatologické zákroky (viz také bod 4.4).
	U pediatrických pacientů léčených bevacizumabem byly pozorovány případy non-mandibulární 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 údajů 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

Nejvyšší dávka testovaná u člověka (20 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná intravenózně každé 2 týdny) byla u několika pacientů spojena s těžkou migrénou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Podávání bevacizumabu nebo jeho původní myši protilátky v modelech s xenotransplantáty nádorů u nahých myši mělo za následek extenzivní protinádorovou aktivitu proti lidským nádorovým onemocněním, včetně tlustého střeva, prsu, pankreatu a prostaty. Byla inhibována progresse metastazujícího onemocnění a snížena mikrovaskulární permeabilita.

Klinická účinnost a bezpečnost

Metastazující kolorektální karcinom (mCRC)

Bezpečnost a účinnost doporučené dávky (5 mg/kg tělesné hmotnosti každé dva týdny) při léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu byly hodnoceny ve třech randomizovaných klinických studiích s aktivně léčenou kontrolní skupinou v kombinaci s chemoterapií první linie na bázi fluoropyrimidinu. Bevacizumab byl kombinován se dvěma chemoterapeutickými režimy:

- AVF2107g: týdenní režim irinotekan / bolus fluoruracil / kyselina folinová (IFL) po dobu celkem 4 týdnů během každého 6týdenního cyklu (režim Saltz);
- AVF0780g: v kombinaci s bolusem fluoruracil / kyselinou folinovou (5-FU/LV) po dobu celkem 6 týdnů během každého 8týdenního cyklu (režim Roswell Park);
- AVF2192g: v kombinaci s bolusem 5-FU/FA po dobu celkem 6 týdnů během každého 8týdenního cyklu (režim Roswell Park) u pacientů, kteří nebyli optimálními kandidáty pro léčbu první linie irinotekanem.

Byly provedeny další tři studie s bevacizumabem u pacientů s mCRC: v první linii (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 dávkovacích režimech v kombinaci s FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatinou), XELOX (kapecitabin/oxaliplatinou) a fluoropyrimidinem/irinotekanem a fluoropyrimidinem/oxaliplatinou:

- 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 každé 2 týdny v kombinaci s leukovorinem plus fluoruracilem podaným jako bolus a následnou infuzí fluoruracilu a s intravenózní oxaliplatinou (FOLFOX-4);
- E3200: bevacizumab 10 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny v kombinaci s leukovorinem a fluoruracilem podaným jako bolus a následnou infuzí fluoruracilu a 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 fluoropyrimidinem/oxaliplatinou u pacientů s progresí onemocnění po léčbě bevacizumabem v první linii. Použití režimu s irinotekanem nebo oxaliplatinou bylo zvoleno v závislosti na použití oxaliplatinu nebo irinotekanu v první linii.

AVF2107g

Jednalo se o randomizované dvojité zaslepené klinické hodnocení fáze III s aktivně léčenou kontrolní skupinou hodnotící bevacizumab v kombinaci s IFL jako léčby první linie metastazujícího kolorektálního karcinomu. Osm set třináct pacientů bylo randomizováno k podávání IFL + placebo (rameno 1) nebo IFL + bevacizumabu (5 mg/kg každé 2 týdny, rameno 2). Třetí skupina 110 pacientů dostávala bolus 5-FU/FA + bevacizumab (rameno 3). Tak jak bylo stanoveno na začátku, do ramene 3 se již nezařazovali noví pacienti, jakmile byla stanovena bezpečnost léčby bevacizumabem s režimem IFL a uznána za přijatelnou. Se všemi léčbami se pokračovalo až do progresi onemocnění. Celkový průměrný věk byl 59,4 roku; stavy výkonnosti podle ECOG byl u 56,6 % pacientů 0, u 43 % měl hodnotu 1 a u 0,4 % hodnotu 2. 15,5 % pacientů podstoupilo předchozí radioterapii a 28,4 % podstoupilo předchozí chemoterapii.

Primární proměnnou účinnosti v hodnocení bylo celkové přežití. Přidání bevacizumabu k IFL způsobilo statisticky významné prodloužení celkového přežití, přežití bez progresi a celkové četnosti odpovědi (viz tabulka 4). Klinický přínos, měřeno celkovým přežitím, byl zaznamenán u všech předem specifikovaných podskupin pacientů, včetně těch definovaných podle věku, pohlaví, stavu výkonnosti, 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 ve studii hodnocení AVF2107g

	AVF2107g	
	Rameno 1 IFL + placebo	Rameno 2 IFL + bevacizumab ^a
Počet pacientů	411	402
Celkové přežití		
Medián doby (měsíce)	15,6	20,3
95% CI	14,29–16,99	18,46–24,18
Poměr rizik ^b	0,660 (p-hodnota = 0,00004)	
Přežití bez progresse		
Medián doby (měsíce)	6,2	10,6
Poměr rizik	0,54 (p-hodnota < 0,0001)	
Celková četnost odpovědi		
Četnost (%)	34,8	44,8
	(p-hodnota = 0,0036)	

^a 5 mg/kg každé 2 týdny.

^b Vzataženo ke kontrolnímu rameni.

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

AVF2192g

Jednalo se o randomizované dvojité zaslepené klinické hodnocení fáze II s aktivně léčenou kontrolní skupinou hodnotící účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s 5-FU/FA jako léčby první linie metastazujícího kolorektálního karcinomu u pacientů, kteří nebyli optimálními kandidáty k léčbě první linie irinotekanem. Sto pět pacientů bylo randomizováno do ramene s 5-FU/FA + placebem a 104 pacienti do ramene s 5-FU/FA + bevacizumabem (5 mg/kg každé 2 týdny). Se všemi léčbami se pokračovalo až do progresse onemocnění. Přidání bevacizumabu 5 mg/kg každé dva týdny k 5-FU/FA mělo za následek vyšší četnost objektivních odpovědí na léčbu, významně delší přežití bez progresse a trend k delšímu přežití v porovnání se samotnou chemoterapií 5-FU/FA.

AVF0780g

Jednalo se o randomizované otevřené klinické hodnocení fáze II s aktivně léčenou kontrolní skupinou hodnotící bevacizumab v kombinaci s 5-FU/LV jako léčbu první linie metastazujícího kolorektálního karcinomu. Medián věku byl 64 let. 19 % pacientů podstoupilo předchozí chemoterapii a 14 % předchozí radioterapii. Sedmdesát jedna pacientů bylo randomizováno k podávání 5-FU/FA ve formě bolusu, nebo 5-FU/FA + bevacizumabu (5 mg/kg každé 2 týdny). Třetí skupina 33 pacientů dostávala 5-FU/FA ve formě bolusu + bevacizumab (10 mg/kg každé 2 týdny). Pacienti byli léčeni až do progresse onemocnění. Primárními cílovými parametry studie byly četnost objektivních odpovědí na léčbu a přežití bez progresse. Přidání 5 mg/kg bevacizumabu každé dva týdny k 5-FU/FA mělo za následek vyšší četnost objektivních odpovědí na léčbu, delší dobu přežití bez progresse a trend k delšímu přežití v porovnání se samotnou chemoterapií 5-FU/FA (viz tabulka 5). Tyto výsledky týkající se účinnosti odpovídají výsledkům získaným z hodnocení AVF2107g.

Výsledky týkající se účinnosti zjištěné v rámci hodnocení AVF0780g a AVF2192g hodnotící bevacizumab v kombinaci s chemoterapií 5-FU/FA jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5 Výsledky účinnosti ve studiích AVF0780g a AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Počet pacientů	36	35	33	105	104
Celkové přežití					
Medián doby (měsíce)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95% CI				10,35–16,95	13,63–19,32
Poměr rizik ^c	–	0,52	1,01		0,79
p-hodnota		0,073	0,978		0,16
Přežití bez progresce					
Medián doby (měsíce)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Poměr rizik		0,44	0,69		0,5
p-hodnota	–	0,0049	0,217		0,0002
Celková četnost odpovědi					
Četnost (procenta)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95% CI	7,0–33,5	24,4–57,8	11,7–42,6	9,2–23,9	18,1–35,6
p-hodnota		0,029	0,43		0,055
Doba trvání odpovědi					
Medián doby (měsíce)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25.–75. percentil (měsíce)	5,5 – NR	6,1 – NR	3,8–7,8	5,59–9,17	5,88–13,01

^a 5 mg/kg každé 2 týdny.^b 10 mg/kg každé 2 týdny.^c Vztaženo ke kontrolnímu rameni.

NR = nebylo dosaženo.

NO16966

Randomizované dvojité zaslepené (pro bevacizumab) klinické hodnocení fáze III hodnotilo bevacizumab v dávce 7,5 mg/kg v kombinaci s perorálním kapecitabinem a intravenózní oxaliplatinou (XELOX) podávanými v 3týdenním režimu nebo bevacizumab v dávce 5 mg/kg v kombinaci s leukovorinem plus fluoruracilem podaným jako bolus a následnou infuzí fluoruracilu a s intravenózní oxaliplatinou (FOLFOX-4) podávanými v 2týdenním režimu. Hodnocení mělo dvě části: úvodní nezaslepenou část se 2 rameny (část I), ve které byli pacienti randomizováni do dvou různých léčebných skupin (XELOX a FOLFOX-4) a následné části 2 x 2 faktoriálové se 4 rameny (část II), v níž byli pacienti randomizováni do čtyř léčebných skupin (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). V části II bylo přiřazení léčby z hlediska bevacizumabu dvojité zaslepené.

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

Tabulka 6 Léčebné režimy ve studii NO16966 (mCRC)

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

Primárním parametrem účinnosti v tomto hodnocení byla doba přežití bez progresu. Toto hodnocení mělo dva primární cíle: prokázat, že XELOX je non-inferiorní vůči FOLFOX-4, a prokázat, že bevacizumab v kombinaci s chemoterapií FOLFOX-4 nebo XELOX je superiorní vůči chemoterapii samotné. 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 přežití bez progresu a celkového přežití u hodnotitelné populace, která dokončila studii podle protokolu.
- Superiorita ramen obsahujících bevacizumab ve srovnání s rameny se samotnou chemoterapií byla prokázána při celkovém porovnání přežití bez progresu celé ITT (Intent-to-Treat) populace (tabulka 7).

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

Tabulka 7 Klíčové výsledky účinnosti pro analýzu superiority (ITT populace, hodnocení NO16966)

Cíl (měsíce)	FOLFOX-4 nebo XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 nebo XELOX + bevacizumab (n = 699)	P-hodnota
Primární cíl			
Medián přežití bez progresu**	8,0	9,4	0,0023
Poměr rizik (97,5% CI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Sekundární cíle			
Medián přežití bez progresu (na léčbě)**	7,9	10,4	< 0,0001
Poměr rizik (97,5% CI)	0,63 (0,52–0,75)		
Celková četnost odpovědí (hodnocení zkoušejícími)**	49,2 %	46,5 %	
Medián celkového přežití*	19,9	21,2	0,0769
Poměr rizik (97,5% CI)	0,89 (0,76–1,03)		

* Analýza celkového přežití k datu ukončení sběru klinických údajů 31. ledna 2007

** Primární analýza k datu ukončení sběru klinických údajů 31. ledna 2006

^a Vztaheno ke kontrolnímu rameni.

V podskupině léčené režimem FOLFOX činil medián přežití bez progresu 8,6 měsíce při podávání placebo a 9,4 měsíce u pacientů léčených bevacizumabem, poměr rizik (HR) = 0,89, 97,5% CI = [0,73; 1,08], p-hodnota = 0,1871, odpovídající výsledky v podskupině léčené režimem XELOX byly 7,4 versus 9,3 měsíce, HR = 0,77, 97,5% CI = [0,63; 0,94], p-hodnota = 0,0026.

Medián celkového přežití činil 20,3 měsíce při podávání placebo a 21,2 měsíce u pacientů léčených bevacizumabem v podskupině s režimem FOLFOX, HR = 0,94, 97,5% CI = [0,75; 1,16], p-hodnota = 0,4937, odpovídající výsledky v podskupině s režimem XELOX jsou 19,2 versus 21,4 měsíce, HR = 0,84, 97,5% CI [0,68; 1,04], p-hodnota = 0,0698.

ECOG E3200

Toto randomizované otevřené hodnocení fáze III s aktivně léčenou kontrolní skupinou hodnotilo bevacizumab 10 mg/kg v kombinaci s leukovorinem plus fluoruracilem podaným jako bolus a následnou infuzí fluoruracilu a s intravenózní oxaliplatinou (FOLFOX-4) podávanými v 2týdenním režimu u již dříve léčených pacientů (druhá linie) s pokročilým kolorektálním karcinomem. V ramenech s chemoterapií byla použita kombinace FOLFOX-4 ve stejných dávkách a režimu, jak je uvedeno v tabulce 6 pro hodnocení NO16966.

Primárním parametrem účinnosti v tomto hodnocení bylo celkové přežití definované jako doba od randomizace do úmrtí z jakýchkoli příčin. Bylo randomizováno 829 pacientů (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 a 244 bevacizumab v monoterapii). Přidání bevacizumabu k režimu FOLFOX-4 vedlo ke statisticky významnému prodloužení přežití. Bylo pozorováno rovněž statisticky významné prodloužení přežití bez progresu a zvýšení četnosti objektivních odpovědí (viz tabulka 8).

Tabulka 8 Výsledky účinnosti ve studii E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab ^a
Počet pacientů	292	293
Celkové přežití		
Medián (měsíce)	10,8	13,0
95% CI	10,12–11,86	12,09–14,03
Poměr rizik ^b	0,751 (p-hodnota = 0,0012)	
Přežití bez progresse		
Medián (měsíce)	4,5	7,5
Poměr rizik	0,518 (p-hodnota < 0,0001)	
Četnost objektivních odpovědí		
Četnost	8,6 %	22,2 %
	(p-hodnota < 0,0001)	

^a 10 mg/kg každé 2 týdny.

^b Vzataženo ke kontrolnímu rameni.

Nebyl nalezen významný rozdíl doby celkového přežití u pacientů léčených bevacizumabem v monoterapii ve srovnání s pacienty léčenými režimem FOLFOX-4. Přežití bez progresse a četnost objektivních odpovědí byly v rameni s bevacizumabem v monoterapii inferiorní při porovnání s ramenem FOLFOX-4.

ML18147

Toto randomizované otevřené klinické hodnocení fáze III s kontrolní skupinou hodnotilo bevacizumab 5,0 mg/kg každé 2 týdny nebo 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu ve srovnání se samotnou chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu u pacientů s mCRC, u kterých došlo k progresi při první linii léčby režimem obsahujícím bevacizumab.

Pacienti s histologicky potvrzeným mCRC a s progresí onemocnění byli randomizováni v poměru 1 : 1 do 3 měsíců od ukončení léčby bevacizumabem v první linii k léčbě chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu/oxaliplatinu nebo fluorpyrimidinu/irinotekanu (chemoterapie zvolena v závislosti na chemoterapii v první linii) s bevacizumabem nebo bez bevacizumabu. Léčba byla podávána do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití, které bylo definováno jako doba od randomizace do úmrtí z jakýchkoli příčin.

Bylo randomizováno celkem 820 pacientů. Přidání bevacizumabu k chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu vedlo ke statisticky významnému prodloužení přežití pacientů s mCRC, u kterých došlo k progresi při první linii léčby režimem obsahujícím bevacizumab (ITT = 819) (viz tabulka 9).

Tabulka 9 Výsledky účinnosti ve studii ML18147 (ITT populace)

	ML18147	
	Chemoterapie na bázi fluorpyrimidinu/irinotekanu nebo fluorpyrimidinu/oxaliplatin	Chemoterapie na bázi fluorpyrimidinu/irinotekanu nebo fluorpyrimidinu/oxaliplatin y + bevacizumab ^a
Počet pacientů	410	409
Celkové přežití		
Medián (měsíce)	9,8	11,2
Poměr rizik (95% CI)	0,81 (0,69; 0,94) (p-hodnota = 0,0062)	
Přežití bez progresse		
Medián (měsíce)	4,1	5,7
Poměr rizik (95% CI)	0,68 (0,59; 0,78) (p-hodnota < 0,0001)	
Četnost objektivních odpovědí (ORR)		
Pacienti zahrnutí do analýzy	406	404
Četnost	3,9 %	5,4 %
	(p-hodnota = 0,3113)	

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

Bylo zaznamenáno rovněž statisticky významné zlepšení přežití bez progresse. Četnost objektivních odpovědí byla v obou léčebných ramenech nízká a rozdíl nebyl významný.

Ve studii E3200 byl u pacientů bevacizumabem dosud neléčených použit bevacizumab v dávce odpovídající 5 mg/kg/týden, zatímco ve studii ML18147 u pacientů bevacizumabem již dříve léčených byl použit bevacizumab v dávce odpovídající 2,5 mg/kg/týden. Možnost vzájemného srovnání údajů o účinnosti a bezpečnosti mezi studiemi je omezena rozdíly mezi těmito studiemi, zejména rozdílnými populacemi pacientů, předchozí expozicí bevacizumabu a režimy chemoterapie. Obě dávky bevacizumabu odpovídající 5 mg/kg/týden a 2,5 mg/kg/týden vedly ke statisticky významnému přínosu v celkovém přežití (HR 0,751 ve studii E3200 a HR 0,81 ve studii ML18147) a přežití bez progresse (HR 0,518 ve studii E3200 a HR 0,68 ve studii ML18147). Co se týká bezpečnosti, ve srovnání se studií ML18147 byla ve studii E3200 vyšší celková incidence nežádoucích účinků stupně 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 progresse, což byl primární cílový parametr účinnosti těchto studií. V obou studiích bylo pozorováno klinicky a statisticky významné zlepšení přežití bez progresse.

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

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

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

ECOG E2100

Randomizované otevřené multicentrické klinické hodnocení E2100 s aktivně léčenou kontrolní skupinou hodnotilo bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem u pacientů s lokálně rekurentním nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro lokálně rekurentní a metastazující onemocnění. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené samotným paklitaxelem (90 mg/m² intravenózně po dobu 1 hodiny, jednou týdně po tři ze čtyř týdnů) nebo do skupiny léčené paklitaxelem v kombinaci s bevacizumabem (10 mg/kg intravenózní infuze každé dva týdny). Předchozí hormonální terapie metastazujícího onemocnění byla povolena. Adjuvantní léčba taxany byla přípustná, pouze pokud byla dokončena alespoň 12 měsíců před vstupem pacienta do studie. Ze 722 pacientů v hodnocení, kteří již prodělali předchozí léčbu trastuzumabem nebo u nichž nebyla léčba trastuzumabem vhodná, měla většina pacientů (90 %) HER-2 negativní onemocnění, u menšího počtu pacientů nebyla pozitivita HER-2 známa (8 %) nebo byla potvrzena (2 %). Mimo to 65 % pacientů absolvovalo také adjuvantní chemoterapii, včetně 19 % pacientů s předchozí léčbou taxany a 49 % pacientů s předchozí léčbou antracykliny. Pacienti s metastázami do centrálního nervového systému včetně pacientů s dříve léčenými nebo resekovanými lézemi mozku byli ze studie vyloučeni.

V hodnocení E2100 byli pacienti léčeni až do progresu onemocnění. Pokud bylo nutné předčasně ukončit chemoterapii, léčba samotným bevacizumabem pokračovala až do progresu onemocnění. Charakteristiky pacientů byly obdobné v obou ramenech studie. Primárním cílovým parametrem tohoto hodnocení bylo přežití bez progresu (PFS), definované na základě vyhodnocení progresu onemocnění zkoušejícími. Kromě toho bylo provedeno rovněž nezávislé zhodnocení primárního cílového parametru. Výsledky tohoto hodnocení jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10 Výsledky účinnosti ve studii E2100

Přežití bez progresu				
	Hodnocení zkoušejícím*		Hodnocení nezávislým orgánem	
	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/bevacizu mab (n = 368)	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/bevacizu mab (n = 368)
Medián PFS (měsíce)	5,8	11,4	5,8	11,3
Poměr rizik (95% CI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Četnost odpovědí (pacienti s měřitelným onemocněním)				
	Hodnocení zkoušejícím		Hodnocení nezávislým orgánem	
	Paklitaxel (n = 273)	Paklitaxel/bevacizu mab (n = 252)	Paklitaxel (n = 243)	Paklitaxel/beva cizumab (n = 229)
% pacientů s objektivní odpovědí	23,4	48,0	22,2	49,8
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	

* primární analýza

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

Klinický přínos léčby bevacizumabem měřený podle PFS byl pozorován ve všech předem specifikovaných testovaných podskupinách (včetně intervalu bez známek onemocnění, počtu

metastazujících ložisek, adjuvantní chemoterapie v předchozí době a stanovení receptorů pro estrogen (ER)).

AVF3694g

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

Chemoterapie byla zvolena řešitelem 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) podané každé 3 týdny. Bevacizumab nebo placebo byly podávány v dávce 15 mg/kg každé 3 týdny.

Tato studie sestávala ze zaslepené léčebné fáze, volitelné nezaslepené fáze po progresi a fáze sledování přežití. V zaslepené léčebné fázi pacienti dostali chemoterapii a léčivý přípravek (bevacizumab nebo placebo) každé 3 týdny do progresu nemoci, toxicity omezující léčbu nebo úmrtí. Po zdokumentované progresi nemoci, mohli pacienti, kteří vstoupili do volitelné nezaslepené fáze studie, být léčeni nezaslepeným bevacizumabem společně se širokým spektrem léčby druhé linie.

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

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

Tabulka 11 Data o účinnosti ve studii AVF3694g: - Kapecitabin a Bevacizumab/Placebo

Doba přežití bez progresesup>b				
	Hodnocení řešiteli		Nezávislé (IRC)	
	Kapecitabin + Placebo (n = 206)	Kapecitabin + Bevacizumab (n = 409)	Kapecitabin + Placebo (n =2 06)	Kapecitabin + Bevacizumab (n = 409)
Střední doba přežití bez progreses PFS (měsíce)	5,7	8,6	6,2	9,8
Poměr rizik proti rameni s placebem (95% CI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-hodnota	0,0002		0,0011	
Četnost odpovědí (pacienti s měřitelným onemocněním) ^b				
	Kapecitabin + Placebo (n = 161)		Kapecitabin + Bevacizumab (n = 325)	
% pacientů s objektivní odpovědí	23,6		35,4	
p-hodnota	0,0097			
Celkové přežití ^b				
Poměr rizik (95% CI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-hodnota (exploratorní)	0,33			

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

(b) 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 zhodnocení nádoru před zahájením protokolem nespecifikované léčby.
CI = interval spolehlivosti.

Byla provedena nestratifikovaná analýza doby přežití bez progresy (hodnocená řešitelem), kdy nebyla cenzurována pro protokolem nespecifikovanou léčbu před progresí nemoci. Výsledky těchto analýz byly velmi podobné primárním výsledkům doby přežití bez progresy.

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

První linie léčby nedlaždicového NSCLC v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu přidaného k chemoterapii na bázi platiny v první linii léčby pacientů s nedlaždicovým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) byla sledována v hodnoceních E4599 a BO17704. V hodnocení E4599, kdy byl podáván bevacizumab v dávce 15 mg/kg každé 3 týdny, bylo prokázáno delší celkové přežití. Hodnocení BO17704 prokázalo, že jak dávka 7,5 mg/kg každé tři týdny, tak dávka 15 mg/kg každé tři týdny prodlužují přežití bez progresy a zvyšují četnost odpovědí.

E4599

E4599 bylo otevřené randomizované multicentrické klinické hodnocení s aktivně léčenou kontrolní skupinou hodnotící bevacizumab v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB s maligním pleurálním výpotkem), metastazujícím nebo rekurentním NSCLC jiného histologického typu než s převahou dlaždicových buněk.

Pacienti byli randomizováni k chemoterapii na bázi platiny (paklitaxel 200 mg/m²) a karboplatině AUC = 6,0, oba léky v intravenózní infuzi (PC) podané v den 1 každého 3týdenního cyklu, po maximálně 6 cyklů nebo k PC v kombinaci s bevacizumabem v dávce 15 mg/kg v intravenózní infuzi podané v den 1 každého 3týdenního cyklu. Po dokončení šesti cyklů chemoterapie karboplatina + paklitaxel nebo v případě předčasného ukončení chemoterapie pokračovali pacienti v rameni bevacizumab plus karboplatina + paklitaxel v léčbě bevacizumabem v monoterapii podávaným každé 3 týdny až do progresu onemocnění. Do dvou ramen bylo randomizováno 878 pacientů.

V průběhu hodnocení 32,2 % (136/422) pacientů léčených hodnocenou léčbou dostalo 7–12 dávek bevacizumabu a 21,1 % (89/422) pacientů dostalo 13 nebo více dávek bevacizumabu.

Primárním cílovým parametrem byla doba přežití. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12 Výsledky účinnosti ve studii E4599

	Rameno 1	Rameno 2
	Karboplatina/paklitaxel	Karboplatina/paklitaxel + bevacizumab 15 mg/kg každé 3 týdny
Počet pacientů	444	434
Celkové přežití		
Medián (měsíce)	10,3	12,3
Poměr rizik	0,80 (p = 0,003) 95% CI (0,69; 0,93)	
Přežití bez progresu		
Medián (měsíce)	4,8	6,4
Poměr rizik	0,65 (p < 0,0001) 95% CI (0,56; 0,76)	
Celková četnost odpovědi		
Četnost (procenta)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

V explorativní analýze byla míra přínosu bevacizumabu na celkové přežití méně zřetelná v podskupině pacientů, kteří neměli histologický nález adenokarcinomu.

BOI7704

BOI7704 je randomizované dvojité zaslepené hodnocení fáze III s bevacizumabem přidaným k cisplatině a gemcitabinu versus placebo, cisplatina a gemcitabin u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIb s metastázami do supraklavikulárních lymfatických uzlin nebo maligním pleurálním či perikardiálním výpotkem), metastazujícím nebo rekurentním nedlaždicovým NSCLC, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií. Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu, sekundární cílové parametry zahrnovaly délku celkového přežití.

Pacienti byli randomizováni k chemoterapii na bázi platiny, cisplatina 80 mg/m² v intravenózní infuzi v den 1 a gemcitabin 1250 mg/m² v intravenózní infuzi v den 1 a den 8 každého 3týdenního cyklu po dobu maximálně 6 cyklů (CG) s placebem nebo k CG s bevacizumabem v dávce 7,5 nebo 15 mg/kg v intravenózní infuzi v den 1 každého 3týdenního cyklu. Pacienti v ramenech obsahujících bevacizumab mohli dostávat bevacizumab v monoterapii každé 3 týdny až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Výsledky hodnocení ukazují, že 94 % (277/296) kvalifikovaných pacientů pokračovalo v léčbě bevacizumabem v monoterapii v 7. cyklu. Vysoký podíl pacientů (přibližně 62 %) nadále dostával různou, protokolem nespecifikovanou protinádorovou léčbu, což mohlo ovlivnit analýzu celkového přežití.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13 Výsledky účinnosti ve studii BO17704

	Cisplatina/gemcitabin + placebo	Cisplatina/gemcitabin + bevacizumab 7,5 mg/kg každé 3 týdny	Cisplatina/gemcitabin + bevacizumab 15 mg/kg každé 3 týdny
Počet pacientů	347	345	351
Přežití bez progresse			
Medián (měsíce)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Poměr rizik		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Nejlepší celková četnost odpovědi ^a	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)
Celkové přežití			
Medián (měsíce)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Poměr rizik		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

^a Pacienti s měřitelným onemocněním při vstupu do studie.

První linie léčby nedlaždicového NSCLC s aktivující mutací EGFR v kombinaci s erlotinibem

JO25567

Studie JO25567 byla randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze II provedená v Japonsku za účelem zhodnocení účinnosti a bezpečnosti bevacizumabu podávaného spolu s erlotinibem u pacientů s nedlaždicovým NSCLC s aktivující mutací EGFR (delece exonu 19 nebo mutace exonu 21 L858R), kteří dosud nebyli léčeni systémovou terapií pro onemocnění stádia IIIB/IV nebo rekurentní onemocnění.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresse (PFS) založené na nezávislém hodnocení. Sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití, míru odpovědi, míru kontroly onemocnění, trvání odpovědi a bezpečnost.

Přítomnost mutace EGFR byla u každého pacienta stanovena před screeningem a 154 pacientů bylo randomizováno buď k léčbě kombinací erlotinibu s bevacizumabem (erlotinib v dávce 150 mg podávané perorálně každý den + bevacizumab [v dávce 15 mg/kg podávané intravenózně každé 3 týdny]), nebo k léčbě erlotinibem v monoterapii (v dávce 150 mg podávané perorálně každý den) až do progresse základního onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Pokud nedošlo k progresi základního onemocnění, ukončení podávání jedné složky hodnocené léčby v případě kombinace erlotinibu s bevacizumabem nevedlo k ukončení podávání i druhé složky, jak bylo specifikováno v protokolu studie.

Výsledky účinnosti na základě této studie jsou uvedeny v tabulce 14.

Tabulka 14 Výsledky účinnosti ve studii JO25567

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

[#] Celkem bylo randomizováno 154 pacientů (ECOG Performance Status roven 0 nebo 1), avšak dva z randomizovaných pacientů vystoupili ze studie dříve, než jim byla podána jakákoli hodnocená léčba.

[^] Zaslepené nezávislé hodnocení (primární analýza definovaná v rámci protokolu).

^{*} Explorativní analýza: konečné celkové přežití s klinickými daty získanými k 31. říjnu 2017, kdy zemřelo přibližně 59 % pacientů.

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

Pokročilý a/nebo metastazující renální karcinom (mRCC)

Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa-2a v první linii léčby pokročilého a/nebo metastazujícího karcinomu ledvin (BO17705)

Toto randomizované dvojité zaslepené hodnocení fáze III bylo provedeno za účelem zhodnocení účinnosti a bezpečnosti bevacizumabu v kombinaci s interferonem (IFN) alfa-2a ve srovnání se samotným IFN alfa-2a v první linii léčby mRCC. Bylo randomizováno 649 pacientů (léčeno bylo 641) s výkonností dle Karnofského ≥ 70 %, bez metastáz do CNS a s přiměřenou funkcí orgánů. U pacientů byla provedena nefrektomie pro primární karcinom ledvin. Bevacizumab v dávce 10 mg/kg byl podáván každé 2 týdny až do progresu onemocnění. IFN alfa-2a byl podáván po dobu až 52 týdnů nebo do progresu onemocnění v doporučené úvodní dávce 9 MIU třikrát týdně s možností snížení dávky na 3 MIU třikrát týdně ve 2 krocích. Pacienti byli stratifikováni dle země a Motzerova skóre a léčebná ramena byla s ohledem na prognostické faktory dobře vyvážena.

Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití, sekundární cílové parametry zahrnovaly přežití bez progresu. Přidání bevacizumabu k IFN-alfa-2a významně zvýšilo PFS a četnost objektivních odpovědí nádoru. Tyto výsledky byly potvrzeny nezávislým radiologickým přezkoumáním. Zlepšení primárního cílového parametru celkového přežití o 2 měsíce bylo nicméně nevýznamné (HR = 0,91). Velký podíl pacientů (přibližně 63 % v rameni IFN/placebo a 55 % v rameni bevacizumab/IFN) byl po hodnocení léčen řadou nespecifikovaných protinádorových léků, včetně cytostatik, což mohlo ovlivnit analýzu celkového přežití.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 15.

Tabulka 15 Výsledky účinnosti ve studii BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Počet pacientů	322	327
Přežití bez progresce		
Medián (měsíce)	5,4	10,2
Poměr rizik	0,63	
95% CI	0,52, 0,75	
	(p-hodnota < 0,0001)	
Četnost objektivních odpovědí (%) u pacientů s měřitelným onemocněním		
N	289	306
Četnost odpovědí	12,8 %	31,4 %
	(p-hodnota < 0,0001)	

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

^a Interferon alfa-2a 9 MIU 3x týdně.

^b Bevacizumab 10 mg/kg každé 2 týdny.

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

U 97 pacientů v rameni s IFN-alfa-2a a 131 pacientů v rameni s bevacizumabem byla dávka IFN-alfa-2a redukována 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 hodnocené dle četnosti případů bez příhody PFS v průběhu času, jak dokládá analýza podskupin.

U 131 pacientů v rameni bevacizumabu + IFN-alfa-2a, u nichž byla dávka IFN-alfa-2a redukována na 6 nebo 3 MIU a dále během hodnocení zachována, byla četnost případů bez příhody PFS po 6, 12 a 18 měsících 73, 52 respektive 21 % ve srovnání s 61, 43 a 17 % v celé populaci pacientů léčené bevacizumabem + IFN-alfa-2a.

AVF2938

Randomizované dvojité zaslepené klinické hodnocení fáze II hodnotilo bevacizumab 10 mg/kg v 2týdenním režimu se stejnou dávkou bevacizumabu v kombinaci s erlotinibem v dávce 150 mg denně u pacientů s metastazujícím světlebuněčným RCC. Do tohoto 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 erlotinib 150 mg denně. Analýza primárního cílového parametru neprokázala rozdíl mezi ramenem bevacizumab + placebo a ramenem bevacizumab + erlotinib (medián PFS 8,5 versus 9,9 měsíce). Objektivní odpovědi bylo dosaženo u sedmi pacientů v každém rameni. Přidání erlotinibu k bevacizumabu nevedlo k prodloužení celkového přežití ($HR = 1,764$, $p = 0,1789$), doby trvání objektivní odpovědi (6,7 versus 9,1 měsíce) nebo doby do progresce symptomů ($HR = 1,172$, $p = 0,5076$).

AVF0890

Toto randomizované hodnocení fáze II porovnávalo bezpečnost a účinnost bevacizumabu oproti placebo. Celkem 116 pacientů bylo randomizováno k léčbě bevacizumabem 3 mg/kg každé 2 týdny ($n = 39$), 10 mg/kg každé 2 týdny ($n = 37$) nebo k podávání placebo ($n = 40$). Průběžná analýza

prokázala významné prodloužení doby do progresu onemocnění ve skupině s 10 mg/kg ve srovnání se skupinou s placebem (poměr rizik 2,55, $p < 0,001$). Mezi skupinami s 3 mg/kg a placebem byl malý rozdíl doby do 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 %.

Epitelový nádor vaječníků, vejcovodů a primární nádor pobřišnice

Primární léčba karcinomu vaječníků

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

GOG-0218

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

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

Do tří ramen studie bylo rovnoměrně randomizováno celkem 1873 pacientů následovně:

- rameno CPP: Pět cyklů placeba (od cyklu 2) v kombinaci se 6 cykly karboplatiny (AUC 6) a paklitaxelu (175 mg/m²) s následným podáváním samotného placeba po celkovou dobu až 15 měsíců léčby
- rameno CPB 15: Pět cyklů bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týdny od cyklu 2) v kombinaci se 6 cykly karboplatiny (AUC 6) a paklitaxelu (175 mg/m²) s následným podáváním samotného placeba po celkovou dobu až 15 měsíců léčby
- rameno CPB 15+: Pět cyklů bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týdny od cyklu 2) v kombinaci se 6 cykly karboplatiny (AUC 6) a paklitaxelu (175 mg/m²) s následným podáváním samotného bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týdny) 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 rameni CPB15+; 29% pacientek v ramenech CPP nebo CPB15 a 26% pacientek v rameni CPB15+ bylo starších než 65 let. Celkem přibližně 50% pacientek mělo při vstupu do studie GOG PS 0, 43% GOG PS 1 a 7% GOG PS 2. Většina pacientek měla epitelový karcinom vaječníků (82% v ramenech CPP a CPB15, 85% v rameni CPB15+), následoval primární nádor pobřišnice (16% v rameni CPP, 15% v CPB15, 13% v CPB15+) a karcinom vejcovodů (1% v CPP, 3% v CPB15, 2% v CPB15+). Většina pacientek měla histologii serózního adenokarcinomu (85% v CPP a v CPB15, 86% v CPB15+). Celkem přibližně 34% pacientek mělo FIGO stádium III s optimální cytoredukcí s makroskopickou reziduální nemocí, 40% stádium III s suboptimální cytoredukcí a 26% stádium IV.

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

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

progrese 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 progrese.

Výsledky této studie jsou shrnuty v Tabulce 16.

Tabulka 16 Výsledky účinnosti ve studii GOG-0218

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

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

(2) Ve vztahu ke kontrolnímu rameni; stratifikovaný poměr rizik.

(3) Jednostranný log-rank test hodnoty p.

(4) Stanovená hraniční hodnota p 0,0116.

(5) Pacientky s měřitelným onemocněním při vstupu do studie.

(6) Konečná analýza celkového přežití provedena v době, kdy zemřelo 46,9% pacientů.

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

- Protokolem specifikovaná analýza doby přežití bez progrese dle hodnocení řešiteli (bez cenzury pro progresi dle hladiny CA-125 nebo bez cenzury při léčbě mimo protokol zahájené před progresí) vykazala stratifikovaný poměr rizik 0,71 (95% interval spolehlivosti: 0,61-0,83, 1-stranný log-rank test hodnota p<0,0001) při porovnání ramen CBP 15+ a CPP a střední dobou přežití bez progrese 10,4 měsíce v rameni CPP a 14,1 měsíce v rameni CPB 15+.
- Primární analýza doby přežití bez progrese dle hodnocení řešiteli (s cenzurou při progresi dle CA-125 a při léčbě mimo protokol před průkazem progrese) vykazala stratifikovaný poměr rizik 0,62 (95% interval spolehlivosti: 0,52-0,75, 1-stranný log-rank test hodnota p < 0,0001) při porovnání ramen CBP 15+ a CPP a střední dobou přežití bez progrese 12,0 měsíce v rameni CPP a 18,2 měsíce v rameni CPB 15+.

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

Výsledky analýzy přežití bez progresu v podskupinách dle stádia nemoci a rozsahu cytoredukce jsou shrnuty v Tabulce 17. Tyto výsledky demonstrují robustnost analýzy přežití bez progresu uvedené v Tabulce 16.

Tabulka 17 Výsledky přežití bez progresu⁽¹⁾ v podskupinách dle stádia nemoci a rozsahu cytoredukce ve studii GOG-0218

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

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

(2) S makroskopickou reziduální nemocí.

(3) 3,7% ze všech randomizovaných pacientů mělo onemocnění stádia IIIB.

(4) Ve vztahu ke kontrolnímu rameni.

BO17707 (ICON7)

BO17707 byla multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie fáze III se dvěma rameny, která porovnávala vliv přidání bevacizumabu ke karboplatině a paklitaxelu u pacientek s epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice stádia I nebo IIA dle FIGO (jen stupeň 3 nebo světlebuněčný histologický typ, n = 142) nebo stádia IIB - IV dle FIGO (všechny stupně a histologické typy, n = 1386) po předchozí operaci (NCI-CTCAE v.3). Ve studii byla použita klasifikace FIGO, verze z roku 1988.

Pacientky dříve léčené bevacizumabem nebo systémovou protinádorovou chemoterapií pro karcinom 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 pacientek následovně:

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

Většina pacientek zařazených do studie byly bělošky (96%), střední věk v obou léčebných ramenech byl 57 let, 25% pacientek v každém léčebném rameni bylo ve věku 65 let nebo více a přibližně 50% pacientek mělo ECOG PS 1; 7% pacientek v každém léčebném rameni mělo ECOG PS 2. Většina pacientek měla epitelový 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 stádium III (v obou ramenech 68%), následovalo FIGO stádium IV (13% a 14%), FIGO stádium II (10% a 11%) a FIGO stádium I (9% a 7%). Většina pacientek v každém léčebném rameni (74% a 71%) měla při vstupu do studie špatně diferencovaný (stupeň 3) primární nádor. Incidence každého histologického podtypu 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 řešitelů za použití RECIST.

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

Výsledky této studie jsou shrnuty v Tabulce 18.

Tabulka 18 Výsledky účinnosti ve studii BO17707 (ICON7)

Doba přežití bez progresu		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n =764)
Střední přežití bez progresu (měsíce) ²	16,9	19,3
Poměr rizik [95% interval spolehlivosti] ²	0,86 [0,75; 0,98] (p-hodnota = 0,0185)	
Četnost objektivních odpovědí ¹		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Četnost odpovědí	54,9%	64,7%
	(p-hodnot = 0.0188)	
Celkové přežití ³		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Střední přežití (měsíce)	58,0	57,4
Poměr rizik [95% interval spolehlivosti]	0,99 [0,85; 1,15] (p-hodnota = 0,8910)	

⁽¹⁾ Pacienti s měřitelným onemocněním při vstupu do studie.

⁽²⁾ Doba přežití bez progresu hodnocená řešiteli, analýza dat k 30. listopadu 2010.

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

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

Výsledky analýzy přežití bez progresu v podskupinách dle stádia nemoci a rozsahu cytoredukce jsou shrnuty v Tabulce 19. Tyto výsledky demonstrují robustnost primární analýzy přežití bez progresu uvedené v Tabulce 18.

Tabulka 19 Výsledky přežití bez progresu¹ v podskupinách dle stádia nemoci a rozsahu cytoredukce ve studii BO17707 (ICON7)

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

(1) Přežití bez progresu hodnocené řešiteli s daty k 30. listopadu 2010.

(2) S nebo bez makroskopické reziduální nemoci.

(3) 5,8% ze všech randomizovaných patientek mělo onemocnění stádia IIIB.

(4) Ve vztahu ke kontrolnímu rameni.

Rekurentní karcinom vaječníků

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu při léčbě rekurence epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice byly studovány ve třech klinických studiích fáze III (AVF4095g, MO22224 a GOG-0213) u různých populací patientek a s odlišnými režimy chemoterapie.

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

- Studie MO22224 hodnotila účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem u pacientek s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice rezistentního k platině.

AVF4095g

V randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III (AVF4095g) byla hodnocena bezpečnost a účinnost bevacizumabu v léčbě pacientek s rekurentním epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice citlivým k platině, které dosud nebyly léčeny chemoterapií pro rekurentní onemocnění nebo bevacizumabem. Studie porovnávala účinek přidání bevacizumabu ke karboplatině a gemcitabinu a následného podávání bevacizumabu samotného až do progresu 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 inhibitorem 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, den 1) a gemcitabin (1000 mg/m², den 1 a 8) a souběžně placebo každé 3 týdny 6 nebo až 10 cyklů a následně placebo (každé 3 týdny) samotné do progresu nemoci nebo nepříjemné toxicity
- Karboplatina (AUC 4, den 1) a gemcitabin (1000 mg/m², den 1 a 8) a souběžně bevacizumab (15 mg/kg, den 1) každé 3 týdny 6 nebo až 10 cyklů a následně bevacizumab (15 mg/kg každé 3 týdny) samotný do progresu nemoci nebo nepříjemné toxicity

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

Výsledky této studie jsou shrnuty v Tabulce 20.

Tabulka 20 Výsledky účinnosti ve studii AVF4095

Doba přežití bez progresce				
	Hodnocení řešiteli		Nezávislé hodnocení	
	Placebo + karboplatina/g emcitabin (n = 242)	Bevacizumab + karboplatina/ge mcitabin (n = 242)	Placebo + karboplatina/g emcitabin (n = 242)	Bevacizumab + karboplatina/g emcitabin (n = 242)
<i>Bez cenzury při léčbě mimo protokol</i>				
Střední přežití bez progrese (měsíce)	8,4	1,4	8,6	12,3
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
p-hodnota	<0,0001		<0,0001	
<i>S cenzurou při léčbě mimo protokol</i>				
Střední přežití bez progrese (měsíce)	8,4	12,4	8,6	12,3
Poměr rizik (95% interval polehlosti)	0,484 [0,388, 0,605]		0,451 [0,351, 0,580]	
p-hodnota	< 0,0001		<0,0001	
Četnost objektivních odpovědí				
	Hodnocení řešiteli		Nezávislé hodnocení	
	Placebo+ karboplatina/g emcitabin (n = 242)	Bevacizumab+ karboplatina/ge mcitabin (n = 242)	Placebo+ karboplatina/g emcitabin (n = 242)	Bevacizumab+ karboplatina/ge mcitabin (n = 242)
% pacientek s objektivní odpovědí	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Celkové přežití				
	Placebo+ karboplatina/gemcitabin (n = 242)		Bevacizumab+ karboplatina/gemcitabin (n = 242)	
Střední celkové přežití (měsíce)	32,9		33,6	
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,952 [0,771, 1,176]			
p-hHodnota	0,6479			

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

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

Doba od poslední léčby platinou do rekurence	Hodnocení řešiteli	
	Placebo + karboplatina/gemcitabin (n = 242)	Bevacizumab+ karboplatina/gemcitabin (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

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

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

- Rameno KP: Karboplatina (AUC5) a paklitaxel (175 mg/m² intravenózně) každé 3 týdny v 6 až 8 cyklech.
- Rameno KPB: Karboplatina (AUC5) a paklitaxel (175 mg/m² intravenózně) a souběžně bevacizumab (15 mg/kg) každé 3 týdny v 6 až 8 cyklech a následně monoterapie bevacizumabem (15 mg/kg každé 3 týdny) do progresu onemocnění nebo nepřijatelné 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 Výsledné údaje o účinnosti^(1,2) ze studie GOG-0213

Primární cílový parametr		
Celkové přežití (OS)	KP (n = 336)	KPB (n = 337)
Medián OS (měsíce)	37,3	42,6
Poměr rizik (95% CI) (eCRF) ^a	0,823 [CI: 0,680, 0,996]	
p-hodnota	0,0447	
Poměr rizik (95% CI) (registračný formulár) ^b	0,838 [CI: 0,693, 1,014]	
p-hodnota	0,0683	
Sekundární cílový parametr		
Doba do progresu (PFS)	KP (n = 336)	KPB (n = 337)
Medián PFS (měsíce)	10,2	13,8
Poměr rizik (95% CI)	0,613 [CI: 0,521, 0,721]	
p-hodnota	<0.0001	

(1) Konečná analýza

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

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

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

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

MO22224

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

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

- CHT rameno (samotná chemoterapie):
 - Paklitaxel 80 mg/m² ve formě 1hodinové intravenózní infuze ve dnech 1, 8, 15 a 22, každé 4 týdny.
 - Topotekan 4 mg/m² ve formě 30minutové intravenózní infuze ve dnech 1, 8 a 15, každé 4 týdny. Případně může být podána dávka 1,25 mg/m² po dobu 30 minut ve dnech 1-5 každé 3 týdny.
 - Pegylovaný liposomální doxorubicin 40 mg/m² ve formě intravenózní infuze 1 mg/min pouze v den 1, každé 4 týdny. Po cyklu 1 může být léčivý přípravek podán jako 1hodinová infuze.
- CHT+BV rameno (chemoterapie plus bevacizumab):
 - Zvolená chemoterapie byla kombinována s bevacizumabem 10 mg/kg intravenózně každé 2 týdny (nebo bevacizumab 15 mg/kg každé 3 týdny, pokud se jednalo o kombinaci s topotekanem 1,25 mg/m² ve dnech 1-5 každé 3 týdny).

Vhodné pacientky měly epitelální nádor vaječníků, vejcovodů nebo primární nádor pobřišnice s progresí <6 měsíců po předchozí léčbě platinou sestávající z minimálně 4 cyklů léčby platinou.

Pacientky měly mít očekávané přežití ≥ 12 týdnů a neměly předchozí radioterapii na oblast pánve nebo břicha. Většina patientek měla onemocnění stádia FIGO IIIc nebo IV. Většina patientek v obou ramenech měla stav tělesné výkonnosti (performance status - ECOG PS) 0 (CHT: 56,4% versus CHT + BV: 61,2%). Četnost patientek s ECOG PS 1 byla 38,7% versus 29,8% a ECOG PS ≥ 2 5,0% versus 9,0% versus ramenech CHT respektive CHT + BV. Informace o rase jsou k dispozici u 29,3% patientek a téměř všechny jsou bělošky. Střední věk patientek byl 61,0 roku (rozptyl 25-84 let). Celkem 16 (4,4%) patientek bylo ve věku >75 let. Četnost ukončení léčby kvůli nežádoucímu účinku byla 8,8% v rameni CHT a 43,6% v rameni CHT + BV (většinou při nežádoucích účincích stupně 2-3) a střední doba do ukončení léčby byla 5,2 měsíce v rameni CHT + BV ve srovnání s 2,4 měsíce v rameni CHT. U patientek ve věku >65 let byla četnost ukončení léčby kvůli nežádoucímu účinku 8,8% v rameni CHT a 50,0% v rameni CHT + BV. Poměr rizik pro přežití bez progresu (PFS HR) byl 0,47 (95% interval spolehlivosti: 0,35-0,62) v podskupině patientek ve věku <65 let a 0,45 (95% interval spolehlivosti: 0,31-0,67) v podskupině patientek ve věku ≥ 65 let.

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

Tabulka 23 Výsledky účinnosti ve studii MO22224

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

Všechny analýzy uvedené v této tabulce jsou stratifikované analýzy.

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

** Randomizované patientky s měřitelným onemocněním při vstupu do studie.

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

Klinická studie splnila svůj primární cíl zlepšit dobu přežití bez progresu. Ve srovnání s patientkami léčenými chemoterapií samostatně (paklitaxel, topotekan nebo PLD) pro rekurenci onemocnění rezistentního k platině, měly patientky, které dostávaly bevacizumab v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny (nebo 15 mg/kg každé 3 týdny, pokud se jednalo o kombinaci s topotekanem 1,25 mg/m² ve dnech 1-5

každé 3 týdny) v kombinaci s chemoterapií a s následným podáváním bevacizumabu do progresu nemoci nebo nepřijatelné toxicity, statisticky významné zlepšení doby přežití bez progresu. Explorativní analýzy doby přežití bez progresu a celkového přežití v jednotlivých kohortách dle chemoterapie (paklitaxel topotekan a pegylovaný liposomální doxorubicin) jsou uvedeny v tabulce 24.

Tabulka 24 Explorativní analýzy doby přežití bez progresu a celkového přežití v jednotlivých kohortách dle chemoterapie

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

Karcinom děložního čípku

GOG-0240

Účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií (paklitaxelem a cisplatinou nebo paklitaxelem a topotekanem) při léčbě pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku byla hodnocena v randomizovaném čtyřramenném otevřeném multicentrickém hodnocení fáze III GOG-0240.

Celkem 452 pacientek bylo randomizováno do jednoho z ramen:

- paklitaxel 135 mg/m² intravenózně po dobu 24 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m² intravenózně v den 2, každé 3 týdny; nebo
paklitaxel 175 mg/m² intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m² intravenózně v den 2 (každé 3 týdny); nebo
paklitaxel 175 mg/m² intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m² intravenózně v den 1 (každé 3 týdny);
- paklitaxel 135 mg/m² intravenózně po dobu 24 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m² intravenózně v den 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně v den 2 (každé 3 týdny);

nebo

paklitaxel 175 mg/m² intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m² intravenózně v den 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně v den 2 (každé 3 týdny);

nebo

paklitaxel 175 mg/m² intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m² intravenózně v den 1 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně v den 1 (každé 3 týdny);

- paklitaxel 175 mg/m² intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a topotekan 0,75 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut v dny 1–3 (každé 3 týdny);
- paklitaxel 175 mg/m² intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a topotekan 0,75 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut v dny 1–3 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně v den 1 (každé 3 týdny).

Vhodné pacientky měly přetrvávající, rekurentní nebo metastazující dlaždicobuněčný karcinom, adenoskvamózní karcinom nebo adenokarcinom děložního čípku, nebylo u nich možné provést kurativní chirurgickou léčbu a/nebo radioterapii a neměly předchozí léčbu bevacizumabem nebo jinými inhibitory VEGF či receptorů VEGF.

Medián věku byl 46,0 roku (v rozmezí: 20–83) ve skupině se samotnou chemoterapií a 48,0 roku (v rozmezí: 22–85) ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem; přičemž 9,3 % patientek ve skupině se samotnou chemoterapií a 7,5 % u patientek ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem bylo ve věku nad 65 let.

Ze 452 patientek randomizovaných na začátku studie byly pacientky většinou bělošky (80,0 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 75,3 % ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem), měly dlaždicobuněčný karcinom (67,1 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 69,6 % ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem), přetrvávající/rekurentní onemocnění (83,6 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 82,8 % ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem), 1–2 metastazující lokality (72,0 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 76,2 % ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem), postižení lymfatických uzlin (50,2 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 56,4 % ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem) a interval bez platiny ≥ 6 měsíců (72,5 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 64,4 % ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem).

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly přežití bez progresu a četnost objektivních odpovědí. Výsledky z primární a následné analýzy jsou uvedeny v tabulce 25 (dle léčby bevacizumabem) a v tabulce 26 (dle hodnocené léčby).

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

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

¹ Kaplan-Meierovy odhady

² 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

³ 95% interval spolehlivosti pro jeden vzorek za použití binomické Pearson-Clopperovy metody

⁴ Přibližný 95% interval spolehlivosti pro rozdíl dvou četností za použití Hauck-Andersonovy metody

⁵ Log-rank test (stratifikovaný)

⁶ Primární analýza byla provedena k datu ukončení sběru údajů 12. prosince 2012 a je považována za konečnou analýzu

⁷ Následná analýza byla provedena k datu ukončení sběru údajů 7. března 2014

⁸ p-hodnota pouze pro popisný účel

Tabulka 26 Výsledky celkového přežití ze studie GOG-0240 podle hodnocené léčby

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

¹ Primární analýza byla provedena k datu ukončení sběru údajů 12. prosince 2012 a je považována za konečnou analýzu

² Následná analýza byla provedena k datu ukončení sběru údajů 7. března 2014 a všechny zobrazené p-hodnoty mají výlučně popisný charakter

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií u všech podskupin pediatrické populace v indikacích nádorového onemocnění prsu, adenokarcinomu tlustého střeva a konečníku, karcinomu plic (malobuněčný a nemalobuněčný karcinom), karcinomu ledvin a ledvinné pánvičky (s výjimkou nefroblastomu, nefroblastomatózy, světlobuněčného sarkomu, mezoblastického nefromu, medulárního renálního karcinomu a rabdoidního nádoru ledviny), karcinomu vaječníků (s výjimkou rabdomyosarkomu a nádorů ze zárodečných buněk), karcinomu vejcovodů (s výjimkou rabdomyosarkomu a nádorů ze zárodečných buněk), peritoneálního karcinomu (s výjimkou blastomů a sarkomů) a karcinomu děložního čípku a děložního těla.

Gliom vysokého stupně malignity (high-grade gliom, HGG)

Protinádorová aktivita nebyla pozorována ve dvou předcházejících studiích u celkem 30 dětí ve věku > 3 roky s relabujícím nebo progresivním gliomem vysokého stupně malignity při léčbě bevacizumabem a irinotekanem (CPT-11). Informace nepostačují ke stanovení bezpečnosti a účinnosti bevacizumabu u dětí s nově diagnostikovaným high-grade gliomem.

- V jednoramenné studii (PBTC-022) bylo 18 dětí s rekurentním nebo progresivním nepontinním high-grade gliomem (včetně 8 s glioblastomem [WHO stupeň IV], 9 s anaplastickým astrocytome [stupeň III] a 1 s anaplastickým oligodendrogliomem [stupeň III]) léčeno bevacizumabem (10 mg/kg) s odstupem dvou týdnů a poté bevacizumabem v kombinaci s CPT-11 (125–350 mg/m²) jednou každé dva týdny až do progresu. Nebyly zaznamenány žádné objektivní (částečné nebo úplné) radiologické odpovědi (MacDonaldova kritéria). Toxicita a nežádoucí účinky zahrnovaly arteriální hypertenzi a únavu a také ischemii CNS s akutním neurologickým deficitem.
- V sérii retrospektivních studií v jednotlivých zdravotnických zařízeních bylo postupně (2005 až 2008) 12 dětí s relabujícím nebo progresivním high-grade gliomem (3 s WHO stupněm IV, 9 se stupněm III) léčeno bevacizumabem (10 mg/kg) a irinotekanem (125 mg/m²) každé 2 týdny. Nebyly pozorovány žádné úplné odpovědi a byly pozorovány 2 částečné odpovědi (MacDonaldova kritéria).

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

Studie nedosáhla primárního cílového parametru k prokázání významného prodloužení EFS (přežití bez příhod) (hodnocené centrální komisí Central Radiology Review Committee (CRRC)) po přidání bevacizumabu do ramene RT/T oproti samostatné RT/T (HR = 1,44; 95% CI: 0,90, 2,30). Tyto výsledky se shodovaly s výsledky získanými z různých analýz citlivosti a v klinicky relevantních podskupinách. Výsledky pro všechny sekundární cílové parametry (zkoušejícími hodnocené EFS, ORR a celkové přežití) konzistentně neprokázaly zlepšení po přidání bevacizumabu do ramene RT/T v porovnání s ramenem se samotnou RT/T.

Přidání bevacizumabu k RT/T neprokázalo ve studii BO25041 klinický přínos u 60 hodnotitelných dětských pacientů s nově diagnostikovaným supratentoriálním nebo infratentoriálním cerebelárním nebo pedunkulárním high-grade gliomem (HGG) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Sarkom měkké tkáně

V randomizované studii fáze II (BO20924) bylo celkem 154 pacientů ve věku ≥ 6 měsíců až < 18 let s nově diagnostikovaným metastazujícím sarkomem měkké tkáně typu rabdomyosarkomu a non-rabdomyosarkomu léčeno standardní léčbou (indukční léčba IVADO/IVA s lokální léčbou nebo bez ní, s následnou udržovací léčbou vinorelbinem a cyklofosfamidem) a bevacizumabem nebo bez

bevacizumabu (2,5 mg/kg/týden) s celkovým trváním léčby přibližně 18 měsíců. V době finální primární analýzy neprokázal primární cílový parametr EFS, podle nezávislého centrálního zhodnocení, statisticky významný rozdíl mezi dvěma léčebnými rameny s HR 0,93 (95% CI: 0,61, 1,41; p-hodnota = 0,72).

Podle nezávislého centrálního zhodnocení byl rozdíl v ORR 18 % (CI: 0,6 %, 35,3 %) mezi dvěma léčebnými rameny u malého počtu pacientů, kteří měli na začátku léčby hodnotitelný nádor a měli potvrzenou odpověď před použitím jakékoli lokální léčby, tento: 27/75 pacientů (36,0 %, 95% CI: 25,2 %, 47,9 %) v rameni s chemoterapií a 34/63 pacientů (54,0 %, 95% CI: 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 klinickém hodnocení BO20924 neprokázalo klinický přínos u 71 hodnotitelných dětských pacientů (věk od 6 měsíců do méně než 18 let) s metastazujícím sarkomem měkké tkáně typu rabdomyosarkomu a non-rabdomyosarkomu. (Informace o použití u dětí viz bod 4.2.)

Incidence nežádoucích účinků, včetně nežádoucích účinků stupně ≥ 3 a těžkých nežádoucích účinků, byl podobný v obou léčebných ramenech. V žádném léčebném rameni se nevyskytl nežádoucí účinek, který by vedl k úmrtí; veškerým úmrtím byla připsána souvislost s progresí onemocnění. Přidání bevacizumabu k více typům standardní léčby se zdálo být v této pediatrické populaci dobře snášené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické údaje pro bevacizumab jsou dostupné z deseti klinických studií provedených u pacientů se solidními nádory. Ve všech klinických studiích se bevacizumab podával jako intravenózní infuze. Rychlost infuze byla založena na snášenlivosti s délkou úvodní infuze 90 minut. Farmakokinetika bevacizumabu byla lineární při dávkách od 1 do 10 mg/kg.

Distribuce

Typická hodnota centrálního objemu (V_c) byla 2,73 l u pacientek a 3,28 l u pacientů a je v rozmezí udávaném pro IgG a jiné monoklonální protilátky. Typická hodnota periferního objemu (V_p) byla 1,69 l u pacientek a 2,35 l u pacientů, pokud se bevacizumab podával souběžně s cytostatiky. Po úpravě vzhledem k tělesné hmotnosti měli pacienti větší V_c (+ 20 %) oproti pacientkám.

Biotransformace

Stanovení metabolismu bevacizumabu u králíků po jedné intravenózní dávce ^{125}I -bevacizumabu naznačuje, že jeho metabolický profil je podobný profilu, který se očekává u nativní IgG molekuly, která se neváže na VEGF. Metabolismus a eliminace bevacizumabu jsou podobné endogennímu IgG, tedy se jedná hlavně o proteolytický katabolismus těla, včetně endoteliálních buněk, a není závislý primárně na eliminaci ledvinami a játry. Vazba IgG na FcRn receptor vede k ochraně před buněčným metabolismem a k dlouhému terminálnímu poločasu.

Eliminace

Hodnota clearance se v průměru rovná 0,188 l/den u pacientek a 0,220 l/den u pacientů. Po úpravě vzhledem k tělesné hmotnosti měli pacienti vyšší clearance bevacizumabu (+ 17 %) oproti pacientkám. Podle dvoukompartmentového modelu je eliminační poločas 18 dnů u typické pacientky a 20 dnů u typického pacienta.

Nízká hodnota albuminu a vysoká nádorová zátěž většinou svědčí o závažnosti onemocnění. Clearance bevacizumabu byla přibližně o 30 % rychlejší u pacientů s nízkými hladinami sérového albuminu a o 7 % rychlejší u pacientů s vyšší nádorovou zátěží v porovnání s typickým pacientem s průměrnými hodnotami albuminu a nádorové zátěže.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Farmakokinetika u dospělých a pediatrických pacientů se analyzovala k vyhodnocení vlivu demografických charakteristik. Výsledky u dospělých neukázaly žádné podstatné rozdíly ve farmakokinetice bevacizumabu ve vztahu ke stáří pacientů.

Porucha funkce ledvin

Nebyla provedena žádná hodnocení, která by zkoumala farmakokinetiku bevacizumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože ledviny nejsou hlavním orgánem pro metabolismus ani exkreci bevacizumabu.

Porucha funkce jater

Nebyla provedena žádná hodnocení, která by zkoumala farmakokinetiku bevacizumabu u pacientů s poruchou funkce jater, protože játra nejsou hlavním orgánem pro metabolismus ani exkreci bevacizumabu.

Pediatrická populace

Farmakokinetika bevacizumabu byla hodnocena u 152 dětí, dospívajících a mladých dospělých (ve věku 7 měsíců až 21 let, s hmotností 5,9 kg až 125 kg) ve 4 klinických studiích za pomoci populačního farmakokinetického modelu. Farmakokinetické výsledky ukazují, že clearance a distribuční objem bevacizumabu, normalizované podle tělesné hmotnosti, při snižující se expozici s poklesem tělesné hmotnosti, jsou srovnatelné u pediatrických a mladých dospělých pacientů. Věk nebyl dáván do souvislosti s farmakokinetikou bevacizumabu při zohlednění tělesné hmotnosti.

Farmakokinetika bevacizumabu byla dobře popsána populačním farmakokinetickým modelem u 70 pediatrických pacientů ve studii BO20924 (ve věku 1,4 až 17,6 roku, s hmotností 11,6 kg až 77,5 kg) a u 59 pacientů ve studii BO25041 (ve věku 1 až 17 let, s hmotností 11,2 až 82,3 kg). Ve studii BO20924 byla expozice bevacizumabu obecně nižší v porovnání s typickými dospělými pacienty při stejné dávce. Ve studii BO25041 byla expozice bevacizumabu podobná v porovnání s typickými dospělými při stejné dávce. V obou studiích se expozice bevacizumabu snižovala s klesající tělesnou hmotností.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích na makacích, které trvaly 26 týdnů, byla pozorována dysplazie růstové chrupavky u mladých zvířat s otevřenými růstovými ploténkami při průměrných sérových koncentracích bevacizumabu nižších, než jsou očekávané terapeutické průměrné sérové koncentrace u člověka. U králíků bylo zjištěno, že bevacizumab inhibuje hojení ran v dávkách nižších, než je navrhovaná klinická dávka. Ukázalo se, že účinky na hojení ran byly zcela reverzibilní.

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

Nebyly provedeny žádné specifické studie na zvířatech ke zhodnocení účinku 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. Pozorované účinky zahrnovaly snížení tělesné hmotnosti březí matky a plodu, zvýšený počet fetálních resorpcí a zvýšenou incidenci specifických makroskopických a kosterních fetálních malformací. V případě všech testovaných dávek byly zaznamenány nežádoucí účinky na plod, z čehož nejnížší dávka odpovídala průměrným sérovým koncentracím, které byly přibližně 3krát vyšší než u lidí, kterým

byla podávána dávka 5 mg/kg každé 2 týdny. Informace o fetálních malformacích pozorovaných po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v bodě 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení a v bodě 4.8 Nežádoucí účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza
Kyselina jantarová
Dinatrium-edetát
Polysorbát 80 (E 433)
Hydroxid sodný (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

Injekční lahvička (neotevřená)

3 roky.

Naředěný léčivý přípravek

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) byla prokázána na dobu až 35 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C po naředění a na dobu až 48 hodin při teplotách nepřesahujících 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 teplotě 2 °C až 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) se zátkou (butylová pryž) obsahující 100 mg bevacizumabu.

16 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž) obsahující 400 mg bevacizumabu.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvičku neprotřepávejte.

K zajištění sterility připraveného roztoku je třeba, aby přípravek Zirabev připravoval zdravotnický pracovník za použití antiseptické techniky. K přípravě přípravku Zirabev je třeba použít sterilní jehlu a stříkačku.

Odebere se potřebné množství bevacizumabu a rozředí se v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) v množství potřebném pro podání. Koncentrace finálního roztoku bevacizumabu se má pohybovat v rozmezí 1,4 mg/ml až 16,5 mg/ml. Potřebné množství přípravku Zirabev se ve většině případů může ředit 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného na celkový objem 100 ml.

Parenterální léčivé přípravky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda nezměnily barvu a neobsahují pevné částice.

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. února 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 6. listopad 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ 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. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, LLC
1 Burt Road
Andover
Massachusetts
01810
USA

nebo

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon
Korejská republika

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgie

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 PSURů 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 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).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

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

Zirabev 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

Sacharóza, kyselina jantarová, dinatrium-edetát, polysorbát 80, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička s objemem 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 injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1344/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Zirabev 25 mg/ml sterilní koncentrát
bevacizumabum
i.v. po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**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**

Zirabev 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

Sacharóza, kyselina jantarová, dinatrium-edetát, polysorbát 80, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička s objemem 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 injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/18/1344/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Zirabev 25 mg/ml sterilní koncentrát
bevacizumabum
i.v. po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUOU PODODÍ**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

400 mg/16 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Zirabev 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok bevacizumabum

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

1. Co je přípravek Zirabev a k čemu se používá

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

Přípravek Zirabev je lék používaný k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním tlustého střeva nebo konečníku. Přípravek Zirabev bude podáván v kombinaci s chemoterapií obsahující fluorpyrimidinový lék.

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

Přípravek Zirabev se dále používá k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným nádorovým onemocněním plic. Přípravek Zirabev bude podáván spolu s chemoterapeutickým režimem obsahujícím platinu.

Přípravek Zirabev se dále používá k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným nádorovým onemocněním plic, pokud u buněk nádoru dochází ke specifické mutaci bílkoviny nazývané receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR). Přípravek Zirabev bude podáván spolu s erlotinibem.

Přípravek Zirabev se dále používá k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem (nádorovým onemocněním) ledviny. Při léčbě pacientů s karcinomem ledviny je podáván s dalším lékem nazývaným interferon.

Přípravek Zirabev se používá rovněž k léčbě dospělých pacientek s pokročilým epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice. Při léčbě pacientek s epitelovým nádorem

vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice je podáván v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem.

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

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

Přípravek Zirabev se dále používá k léčbě dospělých pacientek s přetrvávajícím, rekurentním (opakujícím se) nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku. Přípravek Zirabev bude podáván v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou a u pacientek, které nemohou dostávat platinu, v kombinaci s paklitaxelem a topotekanem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zirabev používat

Nepoužívejte přípravek Zirabev jestliže:

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

Upozornění a opatření

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

- Lékař má zaznamenat obchodní název a číslo šarže Vašeho přípravku.
- Je možné, že přípravek Zirabev může zvýšit riziko vzniku otvorů ve střevní stěně. Pokud trpíte onemocněním způsobujícím zánět břišní dutiny (např. divertikulitidou (zánět střevních výčlipek), žaludečními vředy, kolitidou (zánět tlustého střeva) způsobenou chemoterapií), informujete svého lékaře.
- Přípravek Zirabev může zvyšovat riziko vzniku abnormálního spojení nebo průchodu mezi dvěma orgány či cévami. Pokud trpíte přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku, může hrozit zvýšené riziko vzniku spojů mezi pochvou a některým úsekem střeva.
- Tento léčivý přípravek může zvyšovat riziko krvácení nebo riziko potíží s hojením rány po operaci. Tento léčivý přípravek byste neměl(a) dostat, pokud máte naplánovanou operaci, prodělal(a) jste velkou operaci před méně než 28 dny nebo pokud máte stále nezhojenou ránu po operaci.
- Přípravek Zirabev může zvyšovat riziko vzniku závažných infekcí v kůži nebo hlubších podkožních vrstvách, zejména pokud jste měl(a) otvory ve střevní stěně nebo potíže s hojením rány.
- Přípravek Zirabev může zvyšovat riziko výskytu vysokého krevního tlaku. Pokud máte vysoký krevní tlak nedostatečně kontrolovaný léky na vysoký tlak, promluvte si o tom se

svým lékařem. Je nezbytné, aby byl Váš krevní tlak pod kontrolou, než začnete léčbu přípravkem Zirabev.

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

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

Před zahájením léčby přípravkem Zirabev 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 bolavé místo v ústech, necitlivost nebo pocit tlaku v čelisti, nebo Vám kývá zub,
- pokud máte podstoupit invazivní ošetření zubů nebo stomatologickou operaci, informujte svého zubního lékaře, že jste léčen(a) přípravkem Zirabev, a to zejména pokud dostáváte nebo jste dostával(a) injekce s bisfosfonáty do žíly.

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

Děti a dospívající

Použití přípravku Zirabev u dětí a dospívajících ve věku do 18 let se nedoporučuje, protože u této skupiny pacientů bezpečnost a přínos léčby nebyly stanoveny.

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

Další léčivé přípravky a přípravek Zirabev

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 Zirabev s jiným léčivým přípravkem zvaným sunitinib-malát (předepisovaný k léčbě nádorového onemocnění ledvin a trávicího ústrojí) může mít za následek závažné nežádoucí účinky. Informujte svého lékaře, abyste nedostal(a) kombinaci těchto dvou léčivých přípravků.

Informujte svého lékaře, jestliže používáte léčbu na bázi platiny nebo taxanů kvůli nádoru plic či metastazujícímu nádorovému onemocnění prsu. Tyto léčby mohou v kombinaci s přípravkem Zirabev zvyšovat riziko závažných nežádoucích účinků.

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

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná, nesmíte tento léčivý přípravek používat. Přípravek Zirabev může poškodit nenarozené dítě kvůli svým potlačujícím účinkům na tvorbu nových krevních cév. Lékař Vás poučí, abyste během léčby přípravkem Zirabev a ještě nejméně 6 měsíců po poslední dávce přípravku Zirabev používala antikoncepci.

Okamžitě informujte lékaře, jestliže jste těhotná, otěhotníte během léčby tímto léčivým přípravkem nebo v blízké budoucnosti plánujete otěhotnět.

Během léčby přípravkem Zirabev a ještě nejméně 6 měsíců po poslední dávce přípravku Zirabev nesmíte kojit, jelikož tento léčivý přípravek může mít škodlivý vliv na růst a vývoj Vašeho dítěte.

Přípravek Zirabev může mít negativní vliv na ženskou plodnost. Pokud si přejete zjistit více, promluvte si se svým lékařem.

Před užitím jakéhokoli léčivého přípravku se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebylo prokázáno, že by bevacizumab snižoval schopnost řídit a obsluhovat stroje či nástroje. Při používání bevacizumabu však byla hlášena ospalost a mdloby. Pokud se u Vás objeví příznaky, které ovlivňují Váš zrak nebo koncentraci nebo Vaši schopnost reagovat, neříd'te ani neobsluhujte stroje, dokud příznaky neodezní.

Přípravek Zirabev obsahuje sodík a polysorbát 80

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,0 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v každé 4ml lahvičce. To odpovídá 0,15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Tento léčivý přípravek obsahuje 12,1 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v každé 16ml lahvičce. To odpovídá 0,61 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

V závislosti na Vaší tělesné hmotnosti a dávce přípravku Zirabev můžete dostat více lahviček. To je třeba vzít v úvahu, pokud držíte dietu s nízkým obsahem soli.

Polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce o obsahu 100 mg/4 ml a 3,2 mg v jedné injekční lahvičce o obsahu 400 mg/16 ml, což odpovídá 0,2 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli známé alergie.

3. Jak se přípravek Zirabev používá

Dávkování a četnost podávání

Potřebná dávka přípravku Zirabev závisí na tělesné hmotnosti a typu léčeného nádorového onemocnění. Doporučená dávka přípravku je 5 mg, 7,5 mg, 10 mg nebo 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti. Lékař Vám předepíše vhodnou dávku přípravku Zirabev. Léčbu přípravkem Zirabev budete dostávat každé 2 nebo 3 týdny. Počet infuzí, které dostanete, bude záviset na Vaší reakci na léčbu. Tento léčivý přípravek byste měl(a) dostávat, dokud přípravek Zirabev neztratí schopnost blokovat růst nádoru. Lékař s Vámi probere podrobnosti.

Způsob a cesta podání

Přípravek Zirabev je koncentrát pro infuzní roztok. V závislosti na předepsané dávce se celý obsah injekční lahvičky přípravku Zirabev nebo jeho část naředí před použitím roztokem chloridu sodného. Lékař nebo zdravotní sestra Vám tento naředěný roztok přípravku Zirabev podají intravenózní infuzí (kapačka do žíly). První infuze bude podávána po dobu 90 minut. Jestliže je dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Další infuze mohou být podávány po dobu 30 minut.

Podávání přípravku Zirabev musí být dočasně přerušeno, jestliže

- se u Vás objeví závažně vysoký krevní tlak, vyžadující léčbu léky na vysoký krevní tlak,
- máte problémy s hojením ran po operaci,
- se chystáte podstoupit operaci.

Podávání přípravku Zirabev musí být trvale ukončeno, jestliže se objeví

- závažně vysoký krevní tlak, který nelze ovlivnit léky na vysoký krevní tlak; nebo závažné náhlé zvýšení krevního tlaku,
- přítomnost bílkoviny v moči, doprovázená otoky,
- perforace (díra) ve střevech,
- abnormální trubicovité spojení nebo průchod mezi průdušnicí a jícnem, mezi vnitřními orgány a kůží, mezi pochvou a jakýmkoli částmi střeva nebo mezi ostatními tkáněmi, které normálně nejsou propojené (píštěl) a Váš lékař je považuje za závažné,
- závažné infekce kůže nebo tkání uložených hlouběji pod kůží,
- krevní sraženina v tepnách,
- krevní sraženina v krevních cévách plic,
- jakékoli závažné krvácení.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Zirabev, než jste měl(a)

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

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Zirabev

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Zirabev

Ukončení léčby přípravkem Zirabev může zastavit účinek proti růstu nádoru. Nepřestávejte používat přípravek Zirabev, 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 bevacizumabu společně s chemoterapií se projeví níže uvedené nežádoucí účinky. To však nemusí znamenat, že byly způsobeny pouze bevacizumabem.

Alergické reakce

Pokud budete mít alergickou reakci, informujte okamžitě lékaře nebo jiný zdravotnický personál. Ke známkám mohou patřit: obtíže při dýchání nebo bolest na hrudi. Můžete pozorovat rovněž návaly horka, zarudnutí kůže nebo vyrážku, zimnici a třesavku, nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení, otoky, závratě, zrychlený srdeční tep a ztráta vědomí.

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

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

- vysoký krevní tlak,
- pocit necitlivosti nebo brnění v rukou či nohou,
- snížený počet krvinek, včetně bílých krvinek, které pomáhají bojovat proti infekcím (což může být doprovázeno horečkou), a krevních destiček, které napomáhají srážení krve,
- pocit slabosti a nedostatku energie,
- únava,
- průjem, pocit na zvracení, zvracení, 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 nádorovým onemocněním plic,
- blokování tepen krevní sraženinou,
- blokování žil krevní sraženinou,
- blokování krevních cév v plicích krevní sraženinou,
- blokování žil v dolních končetinách krevní sraženinou,
- srdeční selhání,
- problémy s hojením ran po operaci,
- zarudnutí, odlupování, citlivost, bolesti nebo vytváření puchýřů na prstech rukou či chodidlech,
- snížený počet červených krvinek,
- nedostatek energie,
- žaludeční a střevní potíže,
- bolest svalů a kloubů, svalová slabost,
- sucho v ústech v kombinaci se žízní a/nebo snížené množství moči nebo tmavě zbarvená moč,
- zánět sliznice úst a střev, plic a dýchacích cest, reprodukčních a močových orgánů,
- bolest v ústech a v jícnu, který může být bolestivý a způsobovat obtíže při polykání,
- bolest, včetně bolesti hlavy, bolesti zad a bolesti v oblasti pánve a řitního otvoru,
- lokalizované nahromadění hnisu,
- infekce, zejména infekce krve nebo močového měchýře,
- nedostatečné prokrvení mozku nebo cévní mozková příhoda,
- ospalost,
- krvácení z nosu,

- zvýšený tep srdce (puls),
- neprůchodnost střev,
- abnormální výsledky při vyšetření moči (bílkovina v moči),
- dušnost nebo nízká koncentrace kyslíku v krvi,
- infekce kůže nebo hlubších vrstev pod kůží,
- píštěl: abnormální trubicovité spojení mezi vnitřními orgány a kůží nebo jinými tkáněmi, které nejsou za normálních okolností spojeny, včetně spojení mezi pochvou a střevem u pacientek s karcinomem děložního čípku.
- 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).

K závažným nežádoucím účinkům se **vzácnou** četností (mohou postihnout až 1 pacienta z 1000) patří:

- náhlá, závažná alergická reakce s dýchacími potížemi, otoky, závratěmi, zrychleným srdečním tepem, pocením a ztrátou vědomí (anafylaktický šok).

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

- závažné infekce kůže nebo hlubších vrstev pod kůží, zejména pokud jste měl(a) otvory ve střevní stěně nebo potíže s hojením rány,
- negativní dopad u žen na schopnost mít děti (další doporučení viz odstavce níže za seznamem nežádoucích účinků),
- stav mozku, který se projevuje příznaky, ke kterým patří epileptické záchvaty (křeče), bolest hlavy, zmatenost a změny vidění (syndrom zadní reverzibilní encefalopatie nebo PRES),
- příznaky naznačující změny normální funkce mozku (bolesti hlavy, změny vidění, zmatenost nebo epileptické záchvaty) a vysoký krevní tlak,
- rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce),
- ucpávání velmi malých krevních cév v ledvinách,
- abnormálně vysoký krevní tlak v krevních cévách v plicích, kvůli kterému musí pravá strana srdce pracovat intenzivněji než normálně,
- otvor v nosní přepážce (chrupavčitá stěna mezi nosními dírkami),
- otvor v žaludku nebo střevech,
- otevřená rána nebo proděravění sliznice žaludku či tenkého střeva (mezi známky může patřit bolest břicha, pocit nadýmání, černá dehtovitá stolice či krev ve stolici nebo zvracení krve),
- krvácení z dolní části tlustého střeva,
- léze v dásních s odkrytou čelistní kostí, která se nehojí a může být spojena s bolestí a zánětem okolní tkáně (bližší doporučení v odstavci níže za seznamem nežádoucích účinků),
- proděravění žlučníku (mezi známky a příznaky může patřit bolest břicha, horečka a pocit na zvracení/zvracení).

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

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

- zácpa,
- ztráta chuti k jídlu,
- horečka,
- potíže s očima (včetně nadměrné tvorby slz),
- změny v řeči,
- změny ve vnímání chutí,
- rýma,
- suchá kůže, šupinatění a zánět kůže, změna barvy kůže,
- pokles tělesné hmotnosti,

- krvácení z nosu.

Mezi **časté** (mohou postihnout až 1 pacienta z 10) nežádoucí účinky, které nebyly závažné, patří:

- změny hlasu a chrapot.

U pacientů ve věku nad 65 let hrozí zvýšené riziko těchto nežádoucích účinků:

- krevní sraženiny v tepnách, které mohou způsobit cévní mozkovou příhodu nebo srdeční příhodu (infarkt),
- pokles počtu bílých krvinek a buněk napomáhajících srážení krve,
- průjem,
- nevolnost,
- bolest hlavy,
- únava,
- vysoký krevní tlak.

Přípravek Zirabev může také vyvolávat změny ve výsledcích laboratorních testů prováděných lékařem. Mezi tyto změny patří snížený počet bílých krvinek, zejména neutrofilů (typ bílé krvinky, který pomáhá chránit před infekcemi); přítomnost bílkoviny v moči; snížená hladina draslíku, sodíku nebo fosforu (minerály) v krvi; zvýšený krevní cukr; zvýšená hladina alkalické fosfatázy (enzym) v krvi; zvýšený kreatinin (bílkovina, kterou se v krevních testech měří funkce ledvin) v séru; snížený hemoglobin (vyskytuje se v červených krvinkách přenášejících kyslík), což může být závažné.

Bolest v ústech, zubech a/nebo čelisti, zduření nebo bolavé místo v ústech, necitlivost nebo pocit tlaku v čelisti, nebo kývání zubu. Může se jednat o známky a příznaky poškození čelistní kosti (osteonekróza). Ihned informujte svého lékaře a zubního lékaře, jestliže u sebe tyto příznaky objevíte.

Ženy před přechodem (ženy, které mají menstruační cyklus) mohou pozorovat nepravidelnosti cyklu nebo vynechání menstruace a poruchy plodnosti. Pokud zvažujete mít děti, informujte svého lékaře před zahájením léčby.

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

- infekce nebo záněty očního bulbu,
- zarudnutí oka, malé částčky nebo skvrny v zorném poli (plovoucí tělíška), bolest oka,
- záblesky světla s plovoucími tělísky 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 Zirabev uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, 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 naředění proběhlo ve sterilním prostředí, přípravek Zirabev je stabilní po dobu 35 dní při 2 °C – 8 °C po naředění a po dobu dalších 48 hodin při 2 °C – 30 °C.

Nepoužívejte přípravek Zirabev, pokud si před podáním všimnete, že roztok obsahuje částice nebo změnil barvu.

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 Zirabev obsahuje

- Léčivou látkou je bevacizumabum. Jeden ml koncentrátu obsahuje bevacizumabum 25 mg.
Jedna injekční lahvička se 4 ml obsahuje bevacizumabum 100 mg.
Jedna injekční lahvička se 16 ml obsahuje bevacizumabum 400 mg.
- Dalšími složkami jsou sacharóza, kyselina jantarová, dinatrium-edetát, polysorbát 80 (E 433), hydroxid sodný (k úpravě pH) a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Zirabev obsahuje sodík a polysorbát 80“).

Jak přípravek Zirabev vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Zirabev je koncentrát pro infuzní roztok. Koncentrát je čirá až lehce opalescentní, bezbarvá až světle hnědá tekutina ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou. Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg bevacizumabu ve 4 ml roztoku nebo 400 mg bevacizumabu v 16 ml roztoku. Balení přípravku Zirabev obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

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

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

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

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

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

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

Deutschland

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

България

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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