

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alymsys 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 25 mg bevacizumabu\*.

Jedna injekční lahvička se 4 ml obsahuje 100 mg bevacizumabu.

Jedna injekční lahvička se 16 ml obsahuje 400 mg bevacizumabu.

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)

Bezbarvá až žlutavá nebo světle hnědá opalizující tekutina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

Přípravek Alymsys v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Pacienti, kteří byli v posledních 12 měsících léčeni režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání, nemají být léčeni kombinací přípravku Alymsys s kapecitabinem. Další informace týkající se receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2) jsou uvedeny v bodě 5.1.

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

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

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

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

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

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

Přípravek Alymsys v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou nebo alternativně u pacientek, kterým nemůže být podána 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**

Injekční lahvičku neprotřepávejte.

Přípravek Alymsys musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s podáváním antineoplastických léčiv.

### Dávkování

#### *Metastazující karcinom tlustého střeva nebo konečníku*

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

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

#### *Metastazující karcinom prsu*

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

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

#### *Nemalobuněčný plicní karcinom*

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

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

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

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

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

#### *První linie léčby nedlaždicového nemalobuněčného plicního karcinomu s aktivující mutací EGFR v kombinaci s erlotinibem*

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

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

Doporučuje se, aby léčba přípravkem Alymsys při kombinaci s erlotinibem pokračovala až do progresu onemocnění.

Úplné informace o dávkování a způsobu podání erlotinibu viz SPC erlotinibu.

#### *Pokročilý a/nebo metastazující karcinom ledviny*

Doporučená dávka přípravku Alymsys je 10 mg na kilogram tělesné hmotnosti podávaná jednou za 2 týdny 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 Alymsys se podává spolu s karboplatinou a paklitaxelem, a to až po 6 léčebných cyklů, a následně se pokračuje v samostatné léčbě přípravkem Alymsys do progresu onemocnění nebo maximálně po dobu 15 měsíců nebo do nepřijatelné toxicity, dle toho, co nastane nejdříve.

Doporučená dávka přípravku Alymsys je 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti podávaná jedenkrát za 3 týdny ve formě intravenózní infuze.

##### *Léčba rekurentního onemocnění citlivého na platinu:*

Přípravek Alymsys 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 Alymsys samotného až do progresu nemoci. Doporučená dávka přípravku Alymsys je 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 3 týdny ve formě intravenózní infuze.

##### *Léčba rekurentního onemocnění rezistentního k platině:*

Přípravek Alymsys se podává v kombinaci s jednou z následujících látek – topotekan (podáván týdně) nebo pegylovaný liposomální doxorubicin. Doporučená dávka přípravku Alymsys je 10 mg na

kilogram tělesné hmotnosti podávána jedenkrát za 2 týdny ve formě intravenózní infuze. Při podání přípravku Alymsys v kombinaci s topotekanem (podání ve dnech 1-5, každé 3 týdny) je doporučená dávka přípravku Alymsys 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti podávána jedenkrát za 3 týdny ve formě intravenózní infuze. Doporučuje se, aby léčba trvala do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity (viz bod 5.1, studie MO 22224).

### Karcinom děložního čípku

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

Doporučená dávka přípravku Alymsys je 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti podávána jedenkrát za 3 týdny ve formě intravenózní infuze.

Doporučuje se, aby léčba trvala do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity (viz bod 5.1).

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

U pacientů ve věku  $\geq 65$  let není potřeba upravovat dávkování.

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

### Pediatrická populace

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

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

### Způsob podání

Přípravek Alymsys je určen k intravenóznímu podání. První dávka přípravku má být podána během 90 minut ve formě intravenózní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podány během 30 minut.

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

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

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

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

#### **4.3 Kontraindikace**

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

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Sledovatelnost

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

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

U pacientů může být během léčby bevacizumabem zvýšeno riziko vzniku gastrointestinální perforace a perforace žlučníku. Intraabdominální zánětlivé procesy mohou být u pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta rizikovým faktorem gastrointestinální perforace, a proto musí být těmto pacientům během léčby věnována zvýšená pozornost. Dříve provedená radiace je rizikovým faktorem gastrointestinální perforace při léčbě pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku bevacizumabem. Všechny pacientky s GI perforací měly předchozí radiaci. U pacientů, u kterých se vyskytne gastrointestinální perforace, je nutné léčbu přípravkem Alymsys ukončit.

##### 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 prodělaly předchozí radiaci. Rekurence nádoru v oblasti předchozí radiace je dalším významným rizikovým faktorem pro vznik GI-vaginální píštěle.

##### Non-GI píštěle (viz bod 4.8)

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

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

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

Bevacizumab může nepříznivě ovlivnit proces hojení ran. Byly hlášeny případy závažných komplikací při hojení ran, včetně anastomotických komplikací, končící úmrtím. S léčbou se nemá začít dříve než po uplynutí 28 dnů po velkém chirurgickém výkonu, nebo do té doby, než se rána po chirurgickém

výkonu zcela zahojí. U pacientů, u kterých se vyskytne během léčby komplikace při hojení ran, musí být léčba přerušena, dokud se rána zcela nezahojí. Léčba má být přerušena v případě podstoupení elektivní operace.

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

#### Hypertenze (viz bod 4.8)

U pacientů léčených bevacizumabem byla zaznamenána zvýšená incidence hypertenze. Údaje z klinických studií naznačují, že pravděpodobnost výskytu hypertenze závisí na vyšší dávky. Preexistující hypertenze má být před zahájením léčby přípravkem Alymsys 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 chemoterapeutickým režimem s cisplatinou. Podávání přípravku Alymsys má být trvale ukončeno v případě, že klinicky významnou hypertenzi nelze dostatečně zvládnout antihypertenzní léčbou nebo jestliže se u pacienta objeví hypertenzní krize nebo hypertenzní encefalopatie.

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

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

#### Proteinurie (viz bod 4.8)

Pacienti s hypertenzí v anamnéze mají během léčby bevacizumabem zvýšené riziko vzniku proteinurie. Existují důkazy naznačující, že proteinurie všech stupňů (NCI-CTCAE v.3) může souviset s dávkou. Před zahájením a během léčby přípravkem Alymsys se u pacientů trpících proteinurií se doporučuje provedení rozboru moči testovacím proužkem. Proteinurie stupně 4 (nefrotický syndrom) byla pozorována až u 1,4 % pacientů léčených bevacizumabem. U pacientů, u kterých se vyskytne nefrotický syndrom (NCI-CTCAE v.3), je nutno léčbu trvale ukončit.

#### Arteriální tromboembolie (viz bod 4.8)

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

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

U pacientů, u kterých se vyskytnou arteriální tromboembolické nežádoucí účinky, je nutné léčbu přípravkem Alymsys ukončit.

#### Žilní tromboembolie (viz bod 4.8)

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

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

U pacientů s život ohrožujícím (stupeň 4) tromboembolickým nežádoucím účinkem včetně plicní embolizace (NCI-CTCAE v.3) je nutné léčbu přípravkem Alymsys ukončit. Pacienty s tromboembolickým nežádoucím účinkem stupně  $\leq 3$  (NCI-CTCAE v.3) je třeba pečlivě sledovat.

#### Krvácení

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

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

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

#### Plicní krvácení/hemoptýza

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

#### Aneurysmata a arteriální disekce

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

#### Městnavé srdeční selhání (viz bod 4.8)

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

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

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

#### Neutropenie a infekce (viz bod 4.8)

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

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

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

#### Osteonekróza čelisti (viz bod 4.8)

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

Známým rizikem jsou také invazivní stomatologické výkony. Před zahájením léčby přípravkem Alymsys má být zvaženo stomatologické vyšetření a přiměřené preventivní ošetření. U pacientů, kteří dříve byli nebo jsou léčeni intravenózními bisfosfonáty, pokud možno nemají být prováděny invazivní stomatologické výkony.

#### Podání do sklivce

Léková forma přípravku Alymsys není určena k podání do sklivce.

#### Poruchy oka

Po použití bevacizumabu připraveného z lahviček schválených k intravenóznímu podání pacientům se zhoubnými nádory byly po neschváleném podání do sklivce hlášeny jednotlivé i vícečetné případy závažných očních nežádoucích účinků. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly infekční endoftalmitidu, nitrooční záněty, jako jsou sterilní endoftalmitida, uveitida a vitritida, odchlípení sítnice, trhliny v pigmentovém epitelu sítnice, zvýšený nitrooční tlak, nitrooční krvácení jako krvácení do sklivce nebo do sítnice a krvácení do spojivky. Některé z těchto nežádoucích účinků vyústily ve ztrátu zraku různého stupně včetně trvalé slepoty.

## Systémové účinky po podání do sklivce

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

## Selhání vaječníků/fertility

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

## Pomocné látky

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

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

### Vliv protinádorových léků na farmakokinetiku bevacizumabu

Výsledky populační farmakokinetické analýzy neukázaly žádné klinicky významné interakce současně podávané chemoterapie na farmakokinetiku bevacizumabu. Nebyly ani statisticky významné, ani klinicky relevantní rozdíly v clearance bevacizumabu u pacientů léčených bevacizumabem v monoterapii při srovnání s pacienty, kteří dostali bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa-2a, erlotinibem nebo chemoterapií (IFL, 5-FU/LV, karboplatina/paklitaxel, kapecitabin, doxorubicin nebo cisplatina/gemcitabin).

### Vliv bevacizumabu na farmakokinetiku dalších protinádorových léků

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

### Kombinace bevacizumabu a sunitinib-malátu

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

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

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

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

## Radioterapie

Bezpečnost a účinnost radioterapie při současném podávání bevacizumabu nebyly stanoveny.

## Monoklonální protilátky proti EGFR v kombinaci s chemoterapeutickým režimem s bevacizumabem

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Monoklonální protilátky proti EGFR nemají být podávány k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu v kombinaci s režimem chemoterapie zahrnujícím bevacizumab. Výsledky randomizovaných studií fáze III PACCE a CAIRO-2 u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem naznačují, že užití 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/antikoncepce

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

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici údaje z klinické studie týkající se podávání bevacizumabu těhotným ženám. Studie reprodukční toxicity včetně malformací na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Je známo, že imunoglobuliny G prostupují placentou. Předpokládá se, že bevacizumab inhibuje angiogenezi u plodu, a proto existuje podezření, že při podávání v průběhu těhotenství by mohl 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). Přípravek Alymsys je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

#### Kojení

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

#### Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

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

Nežádavějšími nežádoucími účinky byly:

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

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

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

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

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

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

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

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

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

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

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

Některé z uvedených nežádoucích účinků lze běžně pozorovat při chemoterapii; avšak bevacizumab v kombinaci s chemoterapeutickými látkami může zvýšit riziko vzniku těchto reakcí. To například zahrnuje syndrom palmoplantární erytrodysestie s pegylovaným liposomálním doxorubicinem nebo kapecitabinem, periferní senzickou neuropatií při léčbě s paklitaxelem nebo oxaliplatinou, poruchy nehtů nebo alopecii při léčbě s paklitaxelem, a paronychium při léčbě s erlotinibem.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky rozdělené dle frekvence výskytu**

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známo
<b>Infekce a infestace</b>		Sepse, Absces <sup>b,d</sup> , Celulitida, Infekce, Infekce močových cest		Nekrotizující fasciitida <sup>a</sup>		
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Febrilní neutropenie, Leukopenie, Neutropenie <sup>b</sup> , Trombocytopenie	Anemie, Lymfopenie				
<b>Poruchy imunitního systému</b>		Hypersenzitivita, Reakce na infuzi <sup>a,b,d</sup>		Anafylaktický šok		
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Anorexie, Hypomagnesemie, Hyponatremie	Dehydratace				
<b>Poruchy nervového systému</b>	Periferní senzorká neuropatie <sup>b</sup> , Dysartrie, Bolest hlavy, Dysgeuzie	Cévní mozková příhoda, Synkopa, Somnolence		Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie <sup>a,b,d</sup>	Hypertenzní encefalopatie <sup>a</sup>	
<b>Poruchy oka</b>	Poruchy oka Zvýšené slzení					
<b>Srdeční poruchy</b>		Městnavé srdeční selhání <sup>b,d</sup> , Supraventrikulární tachykardie				
<b>Cévní poruchy</b>	Hypertenze <sup>b,d</sup> , Tromboembolie (žilní) <sup>b,d</sup>	Tromboembolie (arteriální) <sup>b,d</sup> , Krvácení <sup>b,d</sup> , Hluboká žilní trombóza				Renální trombotická mikroangiopatie <sup>a,b</sup> , Aneurysmata a arteriální disekce
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Dyspnoe, Rinitida, Epistaxe, Kašel	Plicní krvácení/hemoptýza <sup>b,d</sup> , Plicní embolie, Hypoxie, Dysfonie <sup>a</sup>				Plicní hypertenze <sup>a</sup> , Perforace nosní přepážky <sup>a</sup>
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Rektální krvácení, Stomatitida, Zácpa, Průjem, Nauzea, Zvracení, Bolest břicha	Gastrointestinální perforace <sup>b,d</sup> , Intestinální perforace, Ileus, Obstrukce střev, Rekto-vaginální píštěl <sup>d,e</sup> , Gastrointestinální porucha, Proktalgie				Gastrointestinální vřed <sup>a</sup>
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>						Perforace žlučníku <sup>a,b</sup>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Komplikace s hojením ran <sup>b,d</sup> , Exfoliativní dermatitida, Suchost kůže, Změny barvy kůže	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie				
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Bolest kloubů, Bolest svalů	Píštěle <sup>b,d</sup> Svalová slabost, Bolest zad				Osteonekróza čelisti <sup>a,b</sup> Non-mandibulární osteonekróza <sup>a,f</sup>
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Proteinurie <sup>b,d</sup>					
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Ovariální selhání <sup>b,c,d</sup>	Pánevní bolest				
<b>Vrozené, familiární a genetické vady</b>						Fetální abnormality <sup>a,b</sup>

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známo
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Astenie, Únava, Pyrexie, Bolest, Zánět sliznic	Letargie				
<b>Vyšetření</b>	Pokles tělesné hmotnosti					

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

<sup>a</sup>Bližší informace naleznete v tabulce 3 „Nežádoucí účinky při postmarketingovém použití“.

<sup>b</sup>Pojmy zastupují skupinu příhod, které spíše popisují zdravotní koncepci než jednotlivý stav nebo preferovaný pojem MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Tato skupina lékařských pojmů může zahrnovat stejnou základní patofyziologii (např. arteriální tromboembolické nežádoucí účinky zahrnují cerebrovaskulární příhody, infarkt myokardu, přechodný ischemický záchvat a další arteriální tromboembolické nežádoucí účinky).

<sup>c</sup>Dle substudie ve studii NSABP C-08 s 295 pacienty.

<sup>d</sup>Bližší informace naleznete níže v bodě „Další informace o vybraných závažných nežádoucích účincích“.

<sup>e</sup>Rekto-vaginální píštěle jsou nejčastěji se vyskytující píštěle v kategorii GI-vaginálních píštělí.

<sup>f</sup>Pozorováno pouze u pediatrické populace.

**Tabulka 2: Závažné nežádoucí účinky rozdělené dle frekvence výskytu**

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známo
<b>Infekce a infestace</b>		Sepse, Celulitida, Absces <sup>a,b</sup> , Infekce, Infekční onemocnění močových cest				Nekrotizující fasciitida <sup>c</sup>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Febrilní neutropenie, Leukopenie, Neutropenie <sup>a</sup> , Trombocytopenie	Anemie, Lymfopenie				
<b>Poruchy imunitního systému</b>		Hypersenzitivita, Reakce na infuzi <sup>a,b,c</sup>		Anafylaktický šok		
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Dehydratace, Hyponatremie				
<b>Poruchy nervového systému</b>	Periferní senzická neuropatie <sup>a</sup>	Cévní mozková příhoda, Synkopa, Somnolence, Bolest hlavy				Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie <sup>a,b,c</sup> , Hypertensní encefalopatie <sup>c</sup>
<b>Srdeční poruchy</b>		Městnavé srdeční selhání <sup>a,b</sup> , Supraventrikulární tachykardie				
<b>Cévní poruchy</b>	Hypertenze <sup>a,b</sup>	Arteriální tromboembolie <sup>a,b</sup> , Krvácení <sup>a,b</sup> , Tromboembolie (žilní) <sup>a,b</sup> , Hluboká žilní trombóza				Renální trombotická mikroangiopatie <sup>b,c</sup> , Aneurysmata a arteriální disekce
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Plicní krvácení/hemoptýza <sup>a,b</sup> , Plicní embolie, Epistaxe, Dyspnoe, Hypoxie				Plicní hypertenze <sup>c</sup> , Perforace nosní přepážky <sup>c</sup>
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Průjem, Nauzea, Zvracení, Bolest břicha	Intestinální perforace, Ileus, Obstrukce střev, Rekto-vaginální píštěl <sup>c,d</sup> , Gastrointestinální porucha, Stomatitida, Proktalgie				Gastrointestinální perforace <sup>a,b</sup> , Gastrointestinální vřed <sup>c</sup> , Rektální krvácení
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>						Perforace žlučníku <sup>b,c</sup>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Komplikace s hojením ran <sup>a,b</sup> , Syndrom palmoplantární erytrodysestezie				
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		Píštěl <sup>a,b</sup> , Myalgie, Artralgie, Svalová slabost, Bolest zad				Osteonekróza čelistí <sup>a,c</sup>
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Proteinurie <sup>a,b</sup>				
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>		Pánevní bolest				Ovariální selhání <sup>a,b</sup>
<b>Vrozené, familiární a genetické vady</b>						Fetální abnormality <sup>a,c</sup>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Astenie, Únava	Bolest, Letargie, Zánět sliznic				

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

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

<sup>b</sup>Pojmy zastupují skupinu příhod, které spíše popisují zdravotní koncepci než jednotlivý stav nebo preferovaný pojem MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Tato skupina lékařských pojmů může zahrnovat stejnou základní patofyziologii (např. arteriální tromboembolické nežádoucí účinky zahrnují cerebrovaskulární příhody, infarkt myokardu, přechodný ischemický záchvat a další arteriální tromboembolické nežádoucí účinky).

<sup>b</sup>Bližší informace naleznete níže v části „Další informace o vybraných závažných nežádoucích účincích“.

<sup>c</sup>Další bližší informace naleznete v tabulce 3 „Nežádoucí účinky při postmarketingovém použití“.

<sup>d</sup>Rekto-vaginální píštěle jsou nejčastěji se vyskytující píštěle v kategorii GI-vaginálních píštělí.

## Popis vybraných závažných nežádoucích účinků

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

Bevacizumab je spojován se závažnými případy gastrointestinální perforace.

Perforace gastrointestinálního traktu byly v klinických studiích uváděny s incidencí méně než 1 % u pacientů s nedlaždicovým nemalobuněčným plicním karcinomem, až u 1,3 % pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, až u 2,0 % pacientů s metastazujícím karcinomem ledviny nebo pacientek s karcinomem vaječníků a až u 2,7 % (včetně gastrointestinálních píštělí a abscesů) 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 s dříve provedenou radiací pánve.

Výskyt těchto příhod se lišil typem a závažností, od volného vzduchu viditelného na nativním rentgenovém snímku břišní dutiny, který odezněl bez léčby, k perforaci střeva s abdominálním abscesem a fatálním koncem. V některých případech byl dříve přítomen břišní zánět, způsobený buď žaludečními vředy, nekrózou nádoru, divertikulitidou nebo kolitidou vyvolanou chemoterapií.

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

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

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

Ve studii u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku byl výskyt GI-vaginální píštěle u 8,3 % pacientek léčených bevacizumabem a 0,9 % u kontrolní skupiny pacientek, 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 rekurence v oblasti předchozí radiace (3,6 %). Odpovídající frekvence u kontrolní skupiny léčené samotnou chemoterapií byly 1,1 % versus 0,8 %. Pacientky, u kterých dojde k rozvoji GI-vaginální píštěle, mohou také mít i střevní obstrukce a potřebovat chirurgický zákrok včetně stomie.

### Non-GI píštěle (viz bod 4.4)

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

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

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

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

#### Hojení ran (viz bod 4.4)

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

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

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

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

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

#### Hypertenze (viz bod 4.4)

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

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

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

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

Riziko hypertenze spojené s léčbou bevacizumabem nebylo závislé na stavu pacientů v okamžiku zahájení léčby, doprovodném onemocnění nebo doprovodné léčbě.

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

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

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

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

#### Proteinurie (viz bod 4.4)

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

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

#### Krvácení (viz bod 4.4)

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

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

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

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

Velké nebo masivní plicní krvácení/hemoptýza bylo v klinických hodnoceních pozorováno především u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem. Mezi možné rizikové faktory patří histologický nález dlaždicových buněk, léčba antirevmatiky/antiflogistiky, léčba antikoagulancii, předchozí radioterapie, léčba bevacizumabem, anamnéza aterosklerózy, centrální uložení nádoru a kavitace v nádoru před léčbou nebo v jejím průběhu. Jedinými proměnnými, u kterých byla prokázána statisticky

významná korelace s krvácením, byly léčba bevacizumabem a histologický nález dlaždicových buněk. Pacienti s nemalobuněčným plicním karcinomem s histologickým nálezem dlaždicových buněk nebo se smíšeným typem s převahou dlaždicobuněčné složky byli z následujících klinických hodnocení fáze III vyloučeni, pacienti s neznámou histologií nádoru byli zařazeni.

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

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

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

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

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

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

#### Tromboembolie (viz bod 4.4)

##### *Arteriální tromboembolie:*

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

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

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

#### *Žilní tromboembolie:*

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

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

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

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

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

#### *Městnavé srdeční selhání*

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

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

Ve většině klinických hodnocení bevacizumabu byli pacienti s preexistujícím městnavým srdečním selháním NYHA (New York Heart Association) II-IV vyloučeni. Proto nejsou k dispozici informace o riziku městnavého srdečního selhání u této populace.

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

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

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

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

#### Infekce

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

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

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

#### Laboratorní odchylky

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

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

Klinické studie prokázaly, že přechodná zvýšení kreatininu v séru (v rozsahu mezi 1,5–1,9násobku od výchozí hladiny), s proteinurií i bez proteinurie, souvisejí s užitím bevacizumabu. Pozorované zvýšení kreatininu v séru nesouviselo s vyšším výskytem klinických projevů poruchy funkce ledvin u pacientů léčených bevacizumabem.

#### Další zvláštní populace

##### Starší pacienti

V randomizovaných klinických studiích byl při léčbě přípravkem Alymsys věk pacienta > 65 let spojen se zvýšeným rizikem rozvoje arteriální tromboembolie včetně cerebrovaskulárních příhod,

přechodných ischemických záchvatů a infarktů myokardu. Dalšími účinky pozorovanými s vyšší frekvencí při léčbě bevacizumabem u pacientů nad 65 let než u pacientů ve věku  $\leq 65$  let byly: leukopenie a trombocytopenie stupně 3–4 (NCI-CTCAE v.3) a neutropenie všech stupňů, průjmy, nauzea, bolest hlavy a únava (viz body 4.4 a 4.8 odstavec *Tromboembolie*). V jedné klinické studii byla incidence hypertenze stupně  $\geq 3$  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 CHT+BV u pacientů ve věku 65 let léčených bevacizumabem, ve srovnání s pacienty ve věku  $< 65$  let léčených bevacizumabem.

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

### Pediatrická populace

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

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

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

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

Postmarketingové zkušenosti:

**Tabulka 3: Nežádoucí účinky v postmarketingovém použití.**

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek (frekvence*)
<b>Infekce a infestace</b>	Nekrotizující fasciitida, obvykle po předchozích komplikacích při hojení rány, gastrointestinální perforaci nebo vzniku píštěle (vzácné) (viz také bod 4.4)
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Hypersenzitivní reakce a reakce na infuzi (časté) s následujícími možnými společnými příznaky: dušnost/dýchací obtíže, návaly horka/zrudnutí/vyrážka, hypotenze nebo hypertenze, nízká saturace kyslíkem, bolest na hrudi, ztuhlost a nauzea/zvracení (viz též výše bod 4.4 a <i>Hypersenzitivní reakce/reakce na infuzi</i> ). Anafylaktický šok (vzácné) (viz také bod 4.4).
<b>Poruchy nervového systému</b>	Hypertenzní encefalopatie (velmi vzácné) (viz též bod 4.4 a <i>Hypertenze</i> v bodě 4.8) Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES), (vzácné) (viz též bod 4.4)
<b>Cévní poruchy</b>	Ledvinná trombotická mikroangiopatie, která může být klinicky manifestovaná proteinurií (není známo) při nebo bez současného podávání sunitinibu. Další informace o proteinurii viz bod 4.4 a <i>Proteinurie</i> v bodě 4.8
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Perforace nosní přepážky (není známo) Plicní hypertenze (není známo) Dysfonie (časté)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Gastrointestinální vřed (není známo)
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Perforace žlučníku (není známo)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	U pacientů léčených bevacizumabem byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti, ve většině případů u pacientů se známými riziky osteonekrózy čelisti, zejména expozicí nitrožilními bisfosfonáty a/nebo anamnézou stomatologického onemocnění, které vyžadovalo invazivní stomatologické výkony (viz také bod 4.4) U pediatrických pacientů léčených bevacizumabem byly hlášeny případy non-mandibulární osteonekrózy (viz bod 4.8, <i>Pediatrická populace</i> ).
<b>Vrozené, dědičné a genetické vady</b>	U žen léčených bevacizumabem samotným nebo v kombinaci se známými embryotoxickými chemoterapeutiky byly pozorovány případy fetálních abnormalit (viz bod 4.6)

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

#### **4.9 Předávkování**

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika a imunomodulační léčiva, cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty léčiv s protilátkami ATC kód: L01FG01

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

#### Mechanismus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnost

##### Metastazující karcinom tlustého střeva nebo konečníku

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

- AVF2107g: Týdenní režim dávkování irinotekan/bolus fluoruracil/kyselina folinová (IFL) po dobu 4 týdnů během každého 6týdenního cyklu (režim Saltz).
- AVF0780g: V kombinaci s fluoruracilem/kyselinou folinovou ve formě bolusu (5-FU/LV) po dobu 6 týdnů během každého 8týdenního cyklu (režim Roswell Park).
- AVF2192g: V kombinaci s 5-FU/FA ve formě bolusu po dobu 6 týdnů během každého 8týdenního cyklu (režim Roswell Park) u pacientů, kteří nebyli vhodnými kandidáty pro léčbu první linie irinotekanem.

Byly provedeny další tři studie s bevacizumabem u pacientů s kolorektálním karcinomem: v první 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 dávkách v kombinaci s režimy FOLFOX-4 (5FU/LV/oxaliplatin), XELOX (kapecitabin/oxaliplatin) a fluorpyrimidin/irinotekan a fluorpyrimidin/oxaliplatin:

- NO16966: Bevacizumab 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti podávaný jednou za 3 týdny v kombinaci s perorálním kapecitabinem a intravenózní oxaliplatinou (XELOX) nebo bevacizumab 5 mg/kg tělesné hmotnosti podávaný 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 podávaný každé 2 týdny v kombinaci s

leukovorinem plus 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 podávaný 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 nemoci 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 randomizovanou, dvojitě zaslepenou klinickou studii fáze III s účinnou léčbou jako kontrolou hodnotící působení bevacizumabu v kombinaci s IFL jako léčby první linie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo konečníku. Osm set třináct pacientů bylo randomizováno do tří skupin: kombinace IFL + placebo (rameno 1), nebo kombinace IFL + bevacizumab (5 mg/kg jednou za 2 týdny, rameno 2). Třetí skupina 110 pacientů užívala kombinaci 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 následně uznána za přijatelnou. Léčba pokračovala až do progresse onemocnění. Celkový průměrný věk zúčastněných pacientů byl 59,4 let; celkový stav pacienta hodnocený podle škály ECOG byl u 56,6 % pacientů 0, u 43 % hodnota 1 a u 0,4 % hodnota 2. 15,5 % pacientů podstoupilo předchozí radioterapii a 28,4 % předchozí chemoterapii.

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

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

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

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

<sup>a</sup>5 mg/kg každé 2 týdny

<sup>b</sup>Ve vztahu ke kontrolnímu rameni

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

### *AVF2192g*

Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, s účinnou léčbou jako kontrolou, klinickou studii fáze II hodnotící účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s 5-FU/FA jako léčby první linie metastazujícího karcinomu tlustého střeva a konečniku u pacientů, kteří nebyli vhodnými kandidáty k léčbě první linie irinotekanem. Sto pět pacientů bylo náhodně rozděleno do ramene užívající kombinaci 5-FU/FA + placebo a 104 pacientů v druhém rameni užívali kombinaci 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg jednou za 2 týdny). Léčba pokračovala až do progresu onemocnění. Přidání 5 mg/kg bevacizumabu jednou za dva týdny k 5-FU/FA mělo za následek vyšší četnost objektivních odpovědí na léčbu, významně delší období přežití bez progresu onemocnění a trend k prodloužení doby přežití v porovnání se samotnou chemoterapií 5-FU/FA.

### *AVF0780g*

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

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

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

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

<sup>a</sup>5 mg/kg jednou za 2 týdny

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

<sup>c</sup>Vztahující se ke kontrolní skupině

NR = nebylo dosaženo

#### NO16966

Jednalo se o dvojité zaslepené (pro bevacizumab) klinické hodnocení fáze III, které hodnotilo bevacizumab v dávce 7,5 mg/kg v kombinaci s perorálním kapecitabinem a intravenózní oxaliplatinou (XELOX) podávanými v třítydenním režimu nebo bevacizumab 5 mg/kg v kombinaci s leukovorinem plus fluoruracilem podaným jako bolus a následnou infuzí fluoruracilu a s intravenózní oxaliplatinou (FOLFOX-4) podávanými ve dvoutýdenním režimu. Klinické hodnocení mělo dvě části: úvodní nezaslepenou část se dvěma rameny (část I), ve které byli pacienti randomizováni do dvou různých léčebných skupin (XELOX a FOLFOX-4) a následné části 2x2 faktoriálové se 4 rameny (část II), v níž byli pacienti randomizováni do čtyř léčebných skupin (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). V části II byla léčba týkající se bevacizumabu dvojité zaslepená.

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

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

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

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

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

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

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

Cílový parametr (měsíce)	FOLFOX-4 nebo XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 nebo XELOX + bevacizumab (n = 699)	hodnota p
<b>Primární cílový parametr</b>			
Střední doba přežití bez progresse**	8,0	9,4	0,0023
Poměr rizik (97,5% interval spolehlivosti) <sup>a</sup>	0,83 (0,72–0,95)		
<b>Sekundární cílové parametry</b>			
Střední doba přežití bez progresse (na léčbě)**	7,9	10,4	<0,0001
Poměr rizik (97,5% interval spolehlivosti)	0,63 (0,52–0,75)		
Celková četnost odpovědí (hodnocení zkoušejícími lékaři)**	49,2 %	46,5 %	
Střední doba celkového přežití*	19,9	21,2	0,0769
Poměr rizik (97,5% interval spolehlivosti)	0,89 (0,76–1,03)		

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

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

<sup>a</sup>ve vztahu ke kontrolnímu rameni.

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

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

#### *ECOG E3200*

Toto otevřené klinické hodnocení fáze III s aktivním kontrolním ramenem 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 každé 2 týdny u již dříve léčených pacientů (druhá linie) s pokročilým karcinomem tlustého střeva nebo konečníku. V ramenech s chemoterapií byla použita kombinace FOLFOX-4 ve stejných dávkách a režimu, jak je uvedeno v tabulce 6 pro klinické hodnocení NO16966.

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

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

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

<sup>a</sup>10 mg/kg každé 2 týdny

<sup>b</sup>Ve vztahu ke kontrolnímu rameni

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

#### *ML18147*

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

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

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

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

	ML18147	
	Režim chemoterapie s fluorpyrimidinem/irinotekanem nebo fluorpyrimidinem/oxaliplatinou	Režim chemoterapie s fluorpyrimidinem/irinotekanem nebo fluorpyrimidinem/oxaliplatinou + bevacizumab <sup>a</sup>
Počet pacientů	410	409
Celkové přežití		
Medián (měsíce)	9,8	11,2
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,81 (0,69–0,94) (p = 0,0062)	
Doba přežití bez progresse		
Medián (měsíce)	4,1	5,7
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,68 (0,59–0,78) (p < 0,0001)	
Četnost objektivních odpovědí (ORR)		
Pacienti zahrnutí do analýzy	406	404
Četnost	3,9 %	5,4 %
	(p = 0,3113)	

<sup>a</sup>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 statisticky významný.

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

#### Metastazující karcinom prsu

Byly provedeny dvě velké studie fáze III, ve kterých byla hodnocena účinnost bevacizumabu v kombinaci se dvěma individuálními chemoterapeutiky měřená dobou přežití bez 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 progresu o 2,9 měsíce, poměr rizik 0,69 ( $p = 0,0002$ , 95% interval spolehlivosti 0,56; 0,84)

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

### *ECOG E2100*

Otevřené randomizované multicentrické klinické hodnocení E2100 s aktivně léčenou kontrolní skupinou mělo za cíl vyhodnotit léčbu bevacizumabem v kombinaci s paklitaxelem u pacientek s lokálně rekurentním nebo metastazujícím karcinomem prsu, které dosud nebyly léčeny chemoterapií pro lokálně rekurentní nebo metastazující onemocnění. Pacientky byly randomizovány do skupiny léčené pouze paklitaxelem (90 mg/m<sup>2</sup> i.v. infuze trvající 1 hodinu, podávaná jedenkrát týdně 3 týdny po sobě s přestávkou 4. týden) nebo do skupiny léčené paklitaxelem v kombinaci s bevacizumabem (10 mg/kg i.v. 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 pacientky do klinického hodnocení. Z celkového počtu 722 pacientek, které se účastnily klinického hodnocení a které již prodělaly předchozí léčbu trastuzumabem nebo u nichž nebyla léčba trastuzumabem vhodná, měla většina pacientek (90 %) HER-2 negativní onemocnění, u menšího počtu pacientek nebyla pozitivita HER-2 známa (8 %) nebo nebyla potvrzena (2 %). 65 % pacientek absolvovalo mimo to také adjuvantní chemoterapii, včetně 19 % pacientek již dříve léčených taxany a 49 % pacientek s předchozí léčbou antracyklíny. Pacientky s metastázami do centrálního nervového systému včetně pacientek s již léčenými lézemi mozku nebo pacientky po resekci těchto lézí byly ze studie vyloučeny.

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

**Tabulka 10: Výsledky účinnosti zjištěné v klinickém hodnocení E2100:**

Doba přežití bez progresce				
	Hodnocení zkoušejícími lékaři*		Hodnocení nezávislým orgánem	
	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/bevacizumab (n = 368)	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/bevacizumab (n = 368)
Střední doba přežití bez progresce (měsíce)	5,8	11,4	5,8	11,3
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
hodnota p	<0,0001		<0,0001	
Četnost odpovědí (pacienti s měřitelným onemocněním)				
	Hodnocení zkoušejícími lékaři		Hodnocení nezávislým orgánem	
	Paklitaxel (n = 273)	Paklitaxel/bevacizumab (n = 252)	Paklitaxel (n = 243)	Paklitaxel/bevacizumab (n = 229)
% patientek s objektivní odpovědí	23,4	48,0	22,2	49,8
hodnota p	<0,0001		<0,0001	

\* Primární analýza

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

Klinický přínos léčby bevacizumabem vyjádřený pomocí PFS byl pozorován ve všech předem specifikovaných testovaných podskupinách (včetně intervalu bez známek onemocnění, počtu metastazujících ložisek, 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, fluoruracil/doxorubicin/cyklofosfamid, fluoruracil/epirubicin/cyklofosfamid) podávané každé 3 týdny. Bevacizumab nebo placebo byly podávány v dávce 15 mg/kg každé 3 týdny.

Tato studie sestávala ze zaslíbené léčebné fáze, volitelné nezaslíbené fáze po progresi a fáze sledování přežití. V zaslíbené léčebné fázi pacienti dostali chemoterapii a léčivý přípravek (bevacizumab nebo placebo) každé 3 týdny do progresce onemocnění, toxicity omezující léčbu nebo úmrtí. Po zdokumentované progresi onemocnění mohli být pacienti, kteří vstoupili do volitelné nezaslíbené fáze studie, léčeni nezaslíbeným 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 progresse dle hodnocení zkoušejícími lékaři. Navíc byl primární cílový parametr hodnocen rovněž nezávislou komisí (IRC).

Výsledky z konečné, protokolem definované analýzy této studie pro dobu přežití bez progresse a četnosti odpovědí pro kohortu studie AVF3694g s kapecitabinem, které měly nezávislou statistickou sílu, jsou uvedeny v tabulce 11. Jsou předloženy i výsledky z exploratorní analýzy celkového přežití, které zahrnují dalších 7 měsíců kontrolního sledování (asi 46 % pacientů zemřelo). 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<sup>a</sup> a bevacizumab/Placebo (Kap + bevacizumab/PI)**

Doba přežití bez progresse <sup>b</sup>				
	Hodnocení zkoušejícími lékaři		Nezávislé hodnocení	
	Kap + PI (n = 206)	Kap + bevacizumab (n = 409)	Kap + PI (n = 206)	Kap + bevacizumab (n = 409)
Střední doba přežití bez progresse (měsíce)	5,7	8,6	6,2	9,8
Poměr rizik proti rameni s placebem (95% interval spolehlivosti)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
hodnota p	0,0002		0,0011	
Četnost odpovědí (pacienti s měřitelným onemocněním) <sup>b</sup>				
	Kap + PI (n = 161)		Kap + bevacizumab (n = 325)	
% patientek s objektivní odpovědí	23,6		35,4	
hodnota p	0,0097			
Celkové přežití <sup>b</sup>				
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,88 (0,69; 1,13)			
hodnota p (explorativní)	0,33			

<sup>a</sup>1000 mg/m<sup>2</sup> perorálně 2x denně po dobu 14 dní každé 3 týdny.

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

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

### Nemalobuněčný plicní karcinom

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

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

## E4599

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

Pacienti byli randomizováni k léčbě chemoterapeutickým režimem s platinou (paklitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>) a karboplatina AUC = 6, oba léky v i.v. infuzi (PC) podané vždy 1. den každého třítydenního cyklu, po maximálně 6 cyklů nebo PC v kombinaci s bevacizumabem v dávce 15 mg/kg v i.v. infuzi podané vždy 1. den každého třítydenního cyklu. Po dokončení šesti cyklů chemoterapie karboplatina + paklitaxel nebo v případě předčasného ukončení chemoterapie pokračovali pacienti v rameni bevacizumab plus karboplatina + paklitaxel v léčbě bevacizumabem v monoterapii podávaným každé 3 týdny až do progresu. Do těchto dvou ramen bylo randomizováno 878 pacientů.

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

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

**Tabulka 12: Výsledky účinnosti v klinickém hodnocení E4599**

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

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

## BO17704

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

Pacienti byli randomizováni k léčbě chemoterapeutickým režimem s platinou, cisplatinou 80 mg/m<sup>2</sup> v intravenózní infuzi 1. den a gemcitabin 1250 mg/m<sup>2</sup> v intravenózní infuzi 1. a 8. den každého třítydenního cyklu po dobu maximálně 6 cyklů (CG) s placebem nebo CG v kombinaci s bevacizumabem v dávce 7,5 nebo 15 mg/kg v i.v. infuzi vždy 1. den každého třítydenního cyklu. Po

dokončení chemoterapie mohli pacienti dostávat dále bevacizumab v monoterapii jednou za 3 týdny až do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Výsledky klinického hodnocení ukazují, že 94 % (277/296) kvalifikujících se pacientů pokračovalo v cyklu 7, ve kterém jim byl podáván samotný bevacizumab. Vysoký podíl pacientů (přibližně 62 %) nadále dostával různou, protokolem nespecifikovanou protinádorovou léčbu, což mohlo ovlivnit analýzu celkového přežití.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 13.

**Tabulka 13: Výsledky účinnosti v klinickém hodnocení BO17704**

	Cisplatina/Gemcitabin + placebo	Cisplatina/Gemcitabin + bevacizumabum 7,5 mg/kg každé 3 týdny	Cisplatina/Gemcitabin + bevacizumabum 15 mg/kg každé 3 týdny
Počet pacientů	347	345	351
Doba přežití bez progrese			
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]
Celková četnost odpovědí <sup>a</sup>	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)

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

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

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

JO25567

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

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

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

Výsledky účinnosti studie jsou uvedeny v tabulce 14.

**Tabulka 14: Výsledky účinnosti studie JO25567**

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

<sup>#</sup>Randomizováno bylo celkem 154 pacientů (celkový stav pacienta hodnocený podle škály ECOG 0 nebo 1). Dva z randomizovaných pacientů však ze studie odstoupili ještě předtím, než jim byla podána hodnocená léčba.

<sup>^</sup>Zaslepené nezávislé hodnocení (primární cíl definovaný protokolem)

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

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

#### Pokročilý a/nebo metastazující karcinom ledviny

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

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

Primárním cílovým parametrem klinického hodnocení bylo stanovení celkového přežití, sekundární cíle zahrnovaly přežití bez progresu. Přidání bevacizumabu k IFN-alfa-2a významně zvýšilo přežití bez progresu a četnost objektivních odpovědí nádoru. Výsledky byly potvrzeny nezávislým radiologickým přezkoumáním. Zlepšení primárního cílového parametru celkového přežití o 2 měsíce bylo nicméně nevýznamné (HR = 0,91). Velká část pacientů (přibližně 63 % v rameni IFN/placebo a 55 % v rameni bevacizumab/IFN) byla po klinickém hodnocení léčena řadou nespecifikovaných protinádorových léků, včetně antineoplastik, což mohlo ovlivnit analýzu celkového přežití.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 15.

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

	<b>BO17705</b>	
	<b>Placebo+ IFN<sup>a</sup></b>	<b>BV<sup>b</sup>+ IFN<sup>a</sup></b>
Počet pacientů	322	327
Doba přežití bez progresce		
Medián (měsíce)	5,4	10,2
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,63 0,52; 0,75 (p < 0,0001)	
Četnost objektivních odpovědí (%) u pacientů s měřitelným onemocněním		
N	289	306
Četnost odpovědí	12,8 %	31,4 %
	(p < 0,0001)	

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

<sup>b</sup>Bevacizumab 10 mg/kg každé 2 týdny

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

Explorativní multivariační Coxův regresní model se zpětným výběrem ukázal, že nezávisle na léčbě byly s přežitím silně spojeny následující faktory: pohlaví, počet bílých krvinek, destičky, ztráta tělesné hmotnosti v 6 měsících před vstupem do klinického hodnocení, počet metastatických lokalizací, součet nejdelších průměrů cílových lézí, Motzerovo skóre. Zohlednění těchto vstupních faktorů vede k léčebnému poměru rizik 0,78 (95% interval spolehlivosti [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 IFN-alfa-2a hodnocené dle četnosti pacientů bez příhody určující přežití bez progresce v průběhu času, jak dokládá analýza podskupin. U 131 pacientů v rameni bevacizumab + IFN-alfa-2a, u nichž byla dávka IFN-alfa-2a redukována na 6 nebo 3 MIU a dále během klinického hodnocení zachována, byla četnost případů bez příhody pro hodnocení přežití bez progresce po 6, 12 a 18 měsících 73, 52 respektive 21 % ve srovnání s 61, 43 a 17 % v celé populaci léčené kombinací bevacizumab + IFN-alfa-2a.

#### AVF2938

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

Toto klinické hodnocení fáze II porovnávalo bezpečnost a účinnost bevacizumabu oproti placebu. 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 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 primární 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 (stadium 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 pacientek následovně:

- Rameno CPP: Pět cyklů placebo (od cyklu 2) v kombinaci se 6 cykly karboplatiny (AUC 6) a paklitaxelu (175 mg/m<sup>2</sup>) s následným podáváním samotného placebo po celkovou dobu až 15 měsíců léčby
- Rameno 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/m<sup>2</sup>) s následným podáváním samotného placebo 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/m<sup>2</sup>) 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. Výchozí GOG PS byl asi u 50 % pacientek 0, u 43 % byl GOG PS 1 a u 7 % byl 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 stadium III s optimální cytoredukcí s makroskopickou reziduální nemocí, 40 % stadium III se suboptimální cytoredukcí a 26 % stadium IV.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo zhodnocení doby přežití bez 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 progresse.

Klinická studie splnila svůj primární cíl zlepšit dobu přežití bez progresse. 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 progresse ve srovnání s pacientkami léčenými v primární 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 progresse.

Výsledky této studie jsou shrnuty v tabulce 16.

**Tabulka 16: Výsledky účinnosti ve studii GOG-0218**

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

<sup>1</sup>Analýza doby přežití bez progresse hodnocená zkoušejícími lékaři 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.

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

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

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

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

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

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

- Protokolem specifikovaná analýza doby přežití bez progresse dle hodnocení zkoušejícími lékaři (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, 1stranný log-rank test hodnota p<0,0001) při porovnání ramen CPB 15+ a CPP a střední dobou přežití bez progresse 10,4 měsíce v rameni CPP a 14,1 měsíce v rameni CPB 15+.
- Primární analýza doby přežití bez progresse dle hodnocení zkoušejícími lékaři (s cenzurou pro progresi dle CA-125 a při léčbě mimo protokol před průkazem progresse) vykazala

stratifikovaný poměr rizik 0,62 (95% interval spolehlivosti: 0,52-0,75, 1stranný log-rank test hodnota  $p < 0,0001$ ) při porovnání ramen CBP 15+ a CPP a střední dobou přežití bez progresse 12,0 měsíce v rameni CPP a 18,2 měsíce v rameni CPB 15+.

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

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

**Tabulka 17: Výsledky přežití bez progresse<sup>1</sup> v podskupinách dle stadia nemoci a rozsahu cytoredukce ve studii GOG-0218**

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

<sup>1</sup>Analýza doby přežití bez progresse hodnocená zkoušejícími lékaři 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.

<sup>2</sup>S makroskopickou reziduální nemocí.

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

<sup>4</sup>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 patientek s epitelovým nádorem vaječnicků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobříšnice stadia I nebo IIA dle FIGO (jen stupeň 3 nebo světlebuněčný histologický typ, n = 142) nebo stadia IIB – IV dle FIGO (všechny stupně a histologické typy, n = 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 vaječnicků (např. chemoterapií, monoklonálními protilátkami, inhibitory tyrosinkinázy nebo hormonální léčbou) nebo radioterapií na oblast břicha nebo pánve byly ze studie vyloučeny.

Do dvou ramen studie bylo rovnoměrně randomizováno celkem 1528 patientek následovně:

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

Většina pacientek zařazených do studie byly bělošky (96 %), 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 směsice těchto tří onemocnění (1,7 %). Většina pacientek měla FIGO stadium III (v obou ramenech 68 %), následovalo FIGO stadium IV (13 % a 14 %), FIGO stadium II (10 % a 11 %) a FIGO stadium I (9 % a 7 %). Většina pacientek v každém léčebném rameni (74 % a 71 %) měla při vstupu do studie špatně diferencovaný (stupeň 3) primární nádor. Incidence každého histologického podtypu 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 zkoušejícími lékaři za použití RECIST.

Klinická studie splnila svůj primární cíl zlepšit dobu přežití bez progresu. Pacientky, které byly léčeny bevacizumabem v dávce 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií a dále dostávaly bevacizumab po dobu až 18 cyklů, měly statisticky významné zlepšení doby přežití bez progresu ve srovnání s pacientkami léčenými v primární 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		
	KP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Střední doba přežití bez progresu (měsíce) <sup>2</sup>	16,9	19,3
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) <sup>2</sup>	0,86 [0,75; 0,98] (hodnota p = 0,0185)	
Četnost objektivních odpovědí <sup>1</sup>		
	KP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Četnost odpovědí	54,9 %	64,7 %
	(hodnota p = 0,0188)	
Celkové přežití <sup>3</sup>		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Medián (měsíce)	58,0	57,4
Poměr rizik [95% interval spolehlivosti]	0,99 [0,85; 1,15] (hodnota p = 0,8910)	

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

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

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

Primární analýza doby přežití bez progresu dle hodnocení zkoušejícími lékaři s daty k 28. únoru 2010 vykazuje nestratifikovaný poměr rizik 0,79 (95% interval spolehlivosti: 0,68-0,91, 2stranný 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 stadia 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 progresu<sup>1</sup> v podskupinách dle stadia nemoci a rozsahu cytoredukce ve studii BO17707 (ICON7)**

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

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

<sup>2</sup>S makroskopickou reziduální nemocí nebo bez ní.

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

<sup>4</sup>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, MO2224 a GOG-0213) u různých populací patientek a s odlišnými režimy chemoterapie.

- Studie AVF4095g hodnotila účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem s následnou monoterapií bevacizumabem u patientek s rekurencí 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 MO2224 hodnotila účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem u patientek 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 patientek 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 pobříšnice, pokud došlo k rekurenci v odstupu > 6 měsíců po léčbě režimem chemoterapie s platinou, a které dosud nebyly léčeny chemoterapií pro rekurenci a nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibítozem 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/m<sup>2</sup>, 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 nepřijatelné toxicity
- Karboplatina (AUC 4, den 1) a gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>, 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 nepřijatelné toxicity

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

Výsledky této studie jsou shrnuty v tabulce 20.

**Tabulka 20: Výsledky účinnosti ve studii AVF4095**

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

- Karboplatina (AUC5) a paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> i.v.) každé 3 týdny v 6 až 8 cyklech.
- Rameno KPB: Karboplatina (AUC5) a paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> i.v.) 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 rameni KP (80,4 %) a rameni 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 rameni KP a u 1,2 % pacientek v rameni 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<sup>1,2</sup> ze studie GOG-0213**

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

<sup>1</sup>Konečná analýza

<sup>2</sup>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).

<sup>a</sup>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).

<sup>b</sup>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 pobřížnice 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/m<sup>2</sup> ve formě 1hodinové intravenózní infuze ve dnech 1, 8, 15 a 22, každé 4 týdny.
- Topotekan 4 mg/m<sup>2</sup> ve formě 30minutové intravenózní infuze ve dnech 1, 8 a 15, každé 4 týdny. Případně může být podána dávka 1,25 mg/m<sup>2</sup> po dobu 30 minut ve dnech 1-5 každé 3 týdny.
- Pegylovaný liposomální doxorubicin 40 mg/m<sup>2</sup> ve formě intravenózní infuze 1 mg/min pouze v den 1, každé 4 týdny. Po cyklu 1 může být léčivo podáno 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 topotekánem 1,25 mg/m<sup>2</sup> ve dnech 1-5 každé 3 týdny).

Vhodné pacientky měly epiteliální nádor vaječníků, vejcovodů nebo primární nádor pobříšnice s progresí <6 měsíců po předchozí léčbě platinou sestávající z minimálně 4 cyklů léčby platinou. Pacientky měly mít očekávané přežití  $\geq 12$  týdnů a neměly předchozí radioterapii na oblast pánve nebo břicha. Většina patientek měla onemocnění stadia 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 nebo  $\geq 2$  byla 38,7 % a 5,0 % v rameni CHT a 29,8 % a 9,0 % v rameni CHT + BV. Informace o rase jsou k dispozici u 29,3 % patientek a téměř všechny jsou bělošky. Střední věk patientek byl 61,0 roku (rozmezí 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  $\geq 65$  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**

Primární cílový parametr		
Doba přežití bez progresu*		
	CHT (n = 182)	CHT+ BV (n = 179)
Medián (měsíce)	3,4	6,7
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,379 [0,296; 0,485]	
hodnota p	<0,0001	
Sekundární cílové parametry		
Četnost objektivní odpovědi**		
	CHT (n = 144)	CHT+ BV (n = 142)
% patientek s objektivní odpovědí	18 (12,5 %)	40 (28,2 %)
hodnota p	0,0007	
Celkové přežití (konečná analýza)***		
	CHT (n = 182)	CHT+ BV (n = 179)
Střední doba celkového přežití (měsíce)	13,3	16,6
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,870 [0,678; 1,116]	
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 pacientky s měřitelným onemocněním při vstupu do studie.

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

Klinická studie splnila svůj primární cíl zlepšit dobu přežití bez progresu. Ve srovnání s pacientkami léčenými chemoterapií samostatně (paklitaxel, topotekan nebo PLD) pro rekurenci onemocnění rezistentního k platině, měly pacientky, které dostávaly bevacizumab v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny (nebo 15 mg/kg každé 3 týdny, pokud se jednalo o kombinaci s topotekanem 1,25 mg/m<sup>2</sup> 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**

	CHT	CHT+ BV
<b>Paklitaxel</b>	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]	
<b>Topotekan</b>	n = 120	
Střední doba přežití bez progresu (měsíce)	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]	
<b>PLD</b>	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 (paklitaxel a cisplatina nebo paklitaxel a topotekan) při léčbě pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku byly hodnoceny v randomizované, čtyřramenné, otevřené, multicentrické studii fáze III GOG-0240.

Celkem 452 pacientek bylo randomizováno do jednoho z ramen:

- Paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 24 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v den 2 každé 3 týdny; nebo  
Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v den 2 (každé 3 týdny); nebo  
Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v den 1 (každé 3 týdny)
- Paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 24 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v den 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně v den 2 (každé 3 týdny); nebo  
Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v den 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně v den 2 (každé 3 týdny); nebo  
Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v den 1 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně v den 1 (každé 3 týdny)
- Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 30 minut ve dnech 1-3 (každé 3 týdny)
- Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 30 minut ve dnech 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, u kterých nebylo možné provést kurativní chirurgickou léčbu a/nebo radiační terapii a které neměly předchozí léčbu bevacizumabem nebo jinými inhibitory VEGF nebo receptorů VEGF.

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

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

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

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

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

<sup>1</sup>Kaplan-Meierovy odhady

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

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

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

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

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

<sup>7</sup>Následná analýza provedena k 7. březnu 2014

<sup>8</sup>hodnota p pouze pro popisný účel

**Tabulka 26: Tabulka 26 Výsledky celkového přežití ze studie GOG-0240 při léčbě v klinické studii**

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

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

<sup>2</sup>Následná analýza provedena k 7. březnu 2014; p-hodnoty pouze pro popisný účel

### Pediatrická populace

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

### *Gliom vysokého stupně malignity*

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

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

Nebylo dosaženo žádné úplné odpovědi a byly pozorovány 2 částečné odpovědi (kritéria dle MacDonalda).

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

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

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

### *Sarkom měkkých tkání*

V randomizované studii fáze II (BO20924) s celkem 154 pacienty ve věku  $\geq 6$  měsíců až  $< 18$  let s nově diagnostikovaným sarkomem měkkých tkání typu rhabdomyosarkomu a non-rhabdomyosarkomu absolvovaly děti standardní léčbu (indukční IVADO/IVA +/- lokální terapii, po které následovala udržovací léčba vinorelbinem a cyklofosfamidem) s bevacizumabem (2,5 mg/kg/týden) nebo bez bevacizumabu po celkovou dobu přibližně 18 měsíců. Na konci závěrečné primární analýzy primární cílový parametr přežití bez příhod (EFS) podle nezávislého centrálního hodnocení neprokázal statisticky významný rozdíl mezi oběma léčebnými rameny; poměr rizik (HR) = 0,93 (95% interval spolehlivosti: 0,61, 1,41; hodnota  $p = 0,72$ ). Podle nezávislého centrálního hodnocení byl rozdíl v poměru celkové odpovědi 18 % (interval spolehlivosti: 0,6 %; 35,3 %) mezi oběma léčebnými rameny u několika pacientů s hodnotitelným nádorem na počátku léčby, kteří měli potvrzenou odpověď před podáním jakékoliv lokální léčby: 27/75 pacientů (36,0 %; 95% interval spolehlivosti: 25,2 %; 47,9 %) v rameni s chemoterapií a 34/63 pacientů (54,0 %; 95% interval spolehlivosti: 40,9 %; 66,6 %) v rameni s bevacizumabem+chemoterapií. Závěrečná analýza celkového přežití neprokázala u této populace pacientů žádný významný klinický přínos přidání bevacizumabu k chemoterapii.

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

## Distribuce

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

## Biotransformace

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

## Eliminace

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

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

## Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

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

### *Porucha funkce ledvin*

Nebyla provedena žádná klinická hodnocení ke zjištění farmakokinetiky bevacizumabu u pacientů s poruchou ledvin, protože ledviny nemají zásadní význam pro metabolismus nebo exkreci bevacizumabu.

### *Porucha funkce jater*

Nebyla provedena žádná klinická hodnocení ke zjištění farmakokinetiky bevacizumabu u pacientů s poruchou jater, protože játra nemají zásadní význam pro metabolismus nebo exkreci bevacizumabu.

### *Pediatrická populace*

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

Farmakokinetika bevacizumabu byla dobře charakterizována farmakokinetickým modelem pediatrické populace 70 pacientů ve studii BO20924 (1,4 až 17,6 let; 11,6 až 77,5 kg) a 59 pacientů ve studii BO25041 (1 až 17 let; 11,2 až 82,3 kg). Ve studii BO20924 byla expozice bevacizumabu obecně nižší

v porovnání s typickým dospělým pacientem při stejné dávce. Ve studii BO25041 byla expozice bevacizumabu podobná v porovnání s typickým dospělým při stejné dávce. V obou studiích se expozice bevacizumabu snižovala s klesající tělesnou hmotností.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

### **6.2 Inkompatibility**

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

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřené injekční lahvičky:

30 měsíců

Naředěný léčivý přípravek

Chemická a fyzikální stabilita přípravku rozředěného v roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) byla prokázána na dobu 30 dní při 2 °C – 8 °C a navíc na dobu dalších 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 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

Chraňte před mrazem.

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

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

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

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

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Injekční lahvičku neprotřepávejte.

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

Má být odebráno potřebné množství bevacizumabu a rozředěno v 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 Alymsys se ve většině případů může rozředit 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) na injekci na celkový objem 100 ml.

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

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

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

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

Mabxience Research SL  
C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta  
28050 Madrid  
Španělsko

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

EU/1/20/1509/001 – 100 mg/4 ml

EU/1/20/1509/002 – 400 mg/16 ml

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

Datum první registrace: 26. března 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

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

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

### Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky

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

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

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

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### • Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

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

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

### • Plán řízení rizik (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

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

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Alymsys 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok  
bevacizumab

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

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg bevacizumabu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok  
1 injekční lahvička o objemu 4 ml  
100 mg/4 ml

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

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 krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mabxience Research SL  
C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta  
28050 Madrid  
Španělsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/20/1509/001

**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**

Alymsys 25 mg/ml sterilní koncentrát  
bevacizumab  
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

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Alymsys 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok  
bevacizumab

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

Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg bevacizumabu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

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 krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mabxience Research SL  
C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta  
28050 Madrid  
Španělsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/20/1509/002

**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**

Alymsys 25 mg/ml sterilní koncentrát  
bevacizumab  
i.v. po naředění

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

400 mg/16 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

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

### **Alymsys 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok bevacizumab**

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

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

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

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

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

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

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

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

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

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

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

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

Přípravek Alymsys se používá rovněž k léčbě dospělých pacientek s pokročilým epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem 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 Alymsys podává v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem nebo v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem.

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

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

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

### **Nepoužívejte přípravek Alymsys:**

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

### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Alymsys se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Přípravek Alymsys může zvyšovat riziko proděravění střešní stěny. Jestliže trpíte zánětlivým břišním onemocněním (např. máte-li zánět střevních divertiklů, žaludeční vředy, zánět střev způsobený chemoterapií), informujte, prosím, svého lékaře.
- Přípravek Alymsys může zvýšit riziko vzniku abnormálního propojení mezi dvěma orgány nebo cévami. Pokud máte přetrvávající, opakující se nebo metastazující nádorové onemocnění děložního čípku, může být zvýšeno riziko vzniku spojení mezi pochvou a různými částmi střeva.
- Přípravek Alymsys může zvýšit riziko krvácení nebo zvýšit riziko problémů při hojení rány po operaci. Jestliže se chystáte podstoupit chirurgický výkon, jestliže jste podstoupil(a) během posledních 28 dnů chirurgický výkon a máte po něm stále nezhojenou ránu, nemáte tento přípravek používat.
- Přípravek Alymsys může zvýšit riziko vzniku závažných infekcí kůže nebo hlouběji pod kůží uložených tkání, zejména v případě, že již dříve došlo k proděravění střešní stěny nebo nastaly problémy při hojení rány.
- Přípravek Alymsys může zvýšit riziko vzniku vysokého krevního tlaku. Jestliže máte vysoký krevní tlak, který není upraven léky na vysoký krevní tlak, poraďte se se svým lékařem. Je důležité se před zahájením léčby přípravkem Alymsys přesvědčit, že Váš krevní tlak je pod kontrolou.

- Pokud máte nebo jste měl(a) aneurysma (výduť, rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlinu ve stěně cévy.
- Přípravek Alymsys zvyšuje riziko výskytu bílkovin v moči, zejména jestliže máte vysoký krevní tlak.
- Riziko vzniku krevních sraženin v tepnách (druh krevních cév) může být vyšší, jestliže je Vám více než 65 let, máte diabetes (cukrovku) nebo se Vám v minulosti v tepnách tvořily krevní sraženiny. Informujte svého lékaře, protože tyto krevní sraženiny mohou způsobit srdeční záchvat a cévní mozkovou příhodu.
- Přípravek Alymsys může zvyšovat rovněž riziko vzniku krevních sraženin v žilách (druh krevních cév).
- Přípravek Alymsys může způsobovat krvácení, zejména krvácení z nádoru. Informujte, prosím, svého lékaře, jestliže Vy nebo Vaši blízcí příbuzní mají potíže s krvácením nebo berete-li z jakéhokoli důvodu léky na ředění krve.
- Přípravek Alymsys může způsobit krvácení v mozku nebo v okolních tkáních. Informujte, prosím, svého lékaře, pokud máte metastázy nádoru v mozku.
- Je možné, že přípravek Alymsys může zvýšit riziko krvácení v plicích, včetně vykašlávání nebo vyplivování krve. Informujte, prosím, svého lékaře, pokud jste toto již dříve pozoroval(a).
- Přípravek Alymsys může zvýšit riziko oslabení srdeční činnosti. Je důležité, aby byl lékař informován, že jste někdy užíval(a) antracykliny (např. doxorubicin, specifický druh chemoterapie užívaný při léčbě některých nádorů) nebo jste podstoupil(a) radioterapii oblasti hrudníku nebo máte onemocnění srdce.
- Přípravek Alymsys může způsobovat infekce a snížení počtu neutrofilů (druh krvinek, které jsou důležité v boji proti bakteriím).
- Je možné, že přípravek Alymsys může vést k přecitlivělosti (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. točení hlavy, pocit slabosti (pocit na omdlení), dušnost, otoky nebo kožní vyrážku.
- Při léčbě přípravkem Alymsys byl pozorován vzácný neurologický nežádoucí účinek nazývaný syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES). Jestliže máte bolest hlavy, poruchy vidění, jste zmatený(á) nebo máte záchvaty s vysokým krevním tlakem nebo bez vysokého krevního tlaku, poraďte se, prosím, se svým lékařem.
- Odumírání kostní tkáně (osteonekróza) v kostech jiných než čelistních bylo hlášeno u pacientů mladších 18 let léčených přípravkem Alymsys. Bolest v ústech, zubech a/nebo čelisti, zduření nebo bolavé místo v ústech, necitlivost nebo pocit tlaku v čelisti, nebo Vám vypadl zub, to vše mohou být známky a příznaky poškození kosti v čelisti (osteonekróza). Pokud se objeví kterýkoli z těchto příznaků, informujte ihned svého lékaře a zubního lékaře.

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

Před zahájením léčby přípravkem Alymsys 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 vypadl zub.
- pokud máte podstoupit invazivní ošetření zubů nebo chirurgický výkon v ústech, informujte svého zubního lékaře, že jste léčen(a) přípravkem Alymsys, a to zejména, pokud jste nebo jste

byl(a) léčen(a) bisfosfonáty podávanými do žíly.

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

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

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

### **Děti a dospívající**

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

### **Další léčivé přípravky a přípravek Alymsys**

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 Alymsys s dalším lékem nazývaným sunitinib-malát (používaným k léčbě nádorů ledvin a zažívacího traktu) může způsobit závažné nežádoucí účinky. Poradte se se svým lékařem, aby bylo jisté, že tyto dva léky nebudou kombinovány.

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

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

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

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

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

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

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

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

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nebylo prokázáno, že by přípravek Alymsys snižoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Byly však hlášeny stavy ospalosti a bezvědomí při používání přípravku Alymsys. Pokud se u Vás vyskytnou příznaky, které ovlivní Váš zrak nebo koncentraci nebo schopnost reagovat, neřidte ani neobsluhujte stroje, dokud příznaky nevyjmizí.

### **Přípravek Alymsys obsahuje sodík**

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

### **3. Jak se přípravek Alymsys používá**

#### **Dávkování a četnost podání**

Potřebné dávky přípravku Alymsys závisí na Vaší tělesné hmotnosti a typu nádorového onemocnění, které je třeba léčit. Doporučovaná dávka odpovídá 5 mg, 7,5 mg, 10 mg nebo 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti. Lékař Vám předepíše dávky přípravku Alymsys, které budou pro Vás vhodné. Přípravek Alymsys Vám bude podáván jednou za 2 nebo 3 týdny. Počet infuzí, které Vám budou podány, bude záviset na tom, jak na Vás bude léčba působit; tento přípravek máte používat tak dlouho, dokud přípravek Alymsys brání dalšímu růstu nádoru. Lékař Vás bude o postupu léčby informovat.

#### **Způsob a cesta podání**

Injekční lahvičku neprotřepávejte. Přípravek Alymsys je koncentrát pro infuzní roztok. V závislosti na dávce, kterou Vám lékař předepíše, bude část nebo celý obsah lahvičky přípravku Alymsys před použitím zředěn roztokem chloridu sodného. Lékař nebo zdravotní sestra Vám podá tento zředěný roztok přípravku Alymsys ve formě nitrožilní infuze (odkapávání do žíly). První infuze Vám bude podána během 90 minut. Jestliže budete první infuzi snášet dobře, druhá infuze Vám bude podána během 60 minut. Další infuze mohou být podávány během 30 minut.

#### **Podávání přípravku Alymsys musí být dočasně přerušeno,**

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

#### **Podávání přípravku Alymsys musí být trvale ukončeno, jestliže se objeví**

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

#### **Jestliže jste použila více přípravku Alymsys, než jste měl(a),**

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

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

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

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

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

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

#### 4. Možné nežádoucí účinky

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

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

##### **Alergické reakce**

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

**Vyhleďte 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 ruce či nohou,
- snížení počtu krvinek, včetně bílých krvinek, které pomáhají bojovat proti infekcím (což může být doprovázeno horečkou) a krevních destiček, které napomáhají srážení krve,
- pocit slabosti a bez energie,
- únava,
- průjem, pocit na zvracení, zvracení a bolest břicha.

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

- perforace (proděravění) střev,
- krvácení, včetně krvácení v plicích u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem,
- blokování tepen krevní sraženinou,
- blokování žil krevní sraženinou,
- blokování cév v plicích krevní sraženinou,
- blokování žil v dolních končetinách krevní sraženinou,
- selhání srdce,
- problémy s hojením ran po větších chirurgických výkonech,
- zarudnutí, odlupování, citlivost, bolesti nebo vytváření puchýřů na prstech rukou nebo chodidlech,
- snížení počtu červených krvinek,
- nedostatek energie,
- žaludeční a střevní potíže,
- bolest svalů a kloubů, svalová slabost,
- sucho v ústech v kombinaci se žízní a/nebo snížené množství moči nebo tmavě zabarvená moč,
- zánět sliznice úst a střev, plic a dýchacích cest, reprodukčních a močových cest,
- bolest v ústech a v jícnu, která může být bodavá a způsobovat obtíže při polykání,
- bolest, včetně bolesti hlavy, bolesti zad a bolesti v oblasti pánve a řitního otvoru,
- lokalizované nahromadění hnisu,
- infekce, zejména infekce krve nebo močového měchýře,
- nedostatečné prokrvení mozku nebo mozková příhoda,
- ospalost,
- krvácení z nosu,
- zvýšený tep srdce (puls),
- neprůchodnost střev,
- změny nalezené při vyšetření moči (bílkovina v moči),
- zadýchávání nebo nízká koncentrace kyslíku v krvi

- infekce kůže nebo hlubších vrstev pod kůží,
- píštěl: abnormální trubicovité spojení mezi vnitřními orgány a kůží nebo jinými tkáněmi, které nejsou za normálních okolností spojeny, včetně spojení mezi pochvou a střevem u pacientek s nádorem děložního čípku,
- alergické reakce (příznaky mohou zahrnovat dýchací obtíže, zarudnutí obličeje, vyrážku, nízký krevní tlak nebo vysoký krevní tlak, nízkou koncentraci kyslíku v krvi, bolest na hrudi nebo pocit na zvracení/zvracení).

K závažným nežádoucím účinkům, které mohou být **vzácné** (mohou postihnout až 1 pacienta z 1000), patří:

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

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

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

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

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

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

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

- změny hlasu a chrapot.

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

- výskyt krevních sraženin v cévách, které mohou způsobit mozkovou mrtvici nebo srdeční infarkt,
- pokles počtu bílých krvinek a krevních destiček, které napomáhají srážení krve,
- průjem,
- nevolnost,
- bolesti hlavy,
- únava,
- vysoký krevní tlak.

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

#### **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 Alymsys uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

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

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

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 Alymsys je po naředění stabilní po dobu 30 dní při 2 °C – 8 °C a po dobu až 48 hodin při teplotách nepřesahujících 30 °C.

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

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

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Alymsys obsahuje**

- Léčivou látkou je bevacizumab. Jeden mililitr koncentrátu obsahuje 25 mg bevacizumabu, při

- doporučeném naředění vzniká roztok o koncentraci 1,4 až 16,5 mg/ml.
- Jedna injekční lahvička se 4 ml obsahuje bevacizumabum 100 mg, což při doporučeném naředění odpovídá 1,4 mg/ml.
  - Jedna injekční lahvička se 16 ml obsahuje bevacizumabum 400 mg, což při doporučeném naředění odpovídá 16,5 mg/ml.
  - Dalšími složkami jsou dihydrát trehalózy, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný, polysorbát 20 a voda pro injekci (viz bod 2 „Alymsys obsahuje sodík“).

### **Jak přípravek Alymsys vypadá a co obsahuje toto balení**

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

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Mabxience Research SL  
C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta  
28050 Madrid  
Španělsko

### **Výrobce**

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025

### **България**

Zentiva, k.s.  
Тел.: +35924417136

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

Zentiva Pharma Kft  
Tel.: +36 1 299 1058

### **Danmark**

Medical Valley Invest AB  
Tlf: +46 40 122131

### **Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 80 890

### **Deutschland**

Servier Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 57095 01

### **Nederland**

Medical Valley Invest AB  
Tel.: +46 40 122131

### **Eesti**

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

### **Norge**

Medical Valley Invest AB  
Tlf: +46 40 122131

**Ελλάδα**

Win Medica S.A.  
Τηλ: +30 210 7488 821

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944

**Ísland**

Alvogen ehf.  
Sími: +354 522 2900

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39 02 38598801

**Κύπρος**

Win Medica S.A.  
Τηλ: +30 210 7488 821

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Medical Valley Invest AB  
Tel: +46 40 122131

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**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: <http://www.ema.europa.eu>.

**PŘÍLOHA IV**  
**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) bevacizumabu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Anafylaktické reakce a reakce anafylaktoidního typu jsou obsaženy v bodě 4.8 SmPC v části “Hypersenzitivní reakce / reakce na infuzi”. Nicméně s ohledem na dostupné údaje o anafylaktickém šoku z literatury a spontánních hlášení včetně těsné časové souvislosti, pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku se výbor PRAC domnívá, že příčinná souvislost mezi bevacizumabem a anafylaktickým šokem je přinejmenším odůvodněně možná.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících bevacizumab mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se bevacizumabu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících bevacizumab zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.