

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

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

## 1. NÁZOV LIEKU

Zirabev 25 mg/ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentrátu obsahuje 25 mg bevacizumabu\*.

Každá 4 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu.

Každá 16 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mg bevacizumabu.

Odporúčania na riedenie a ostatné odporúčania pre zaobchádzanie s liekom, pozri časť 6.6.

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

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá 4 ml injekčná liekovka obsahuje 3 mg sodíka.

Každá 16 ml injekčná liekovka obsahuje 12,1 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číra až slabo opaleskujúca bezfarebná až svetlohnedá kvapalina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Zirabev v kombinácii s chemoterapiou na báze fluórpyrimidínu je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s metastatickým karcinómom hrubého čreva alebo konečníka.

Zirabev v kombinácii s paklitaxelom je indikovaný ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s metastatickým karcinómom prsníka. Pre ďalšie informácie týkajúce sa statusu ľudského epidermálneho rastového faktora 2 (HER2), pozri časť 5.1.

Zirabev v kombinácii s kapecitabínom je indikovaný ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, u ktorých nie je vhodná liečba inou chemoterapiou vrátane taxánov alebo antracyklínov. Pacienti, ktorí boli počas posledných 12 mesiacov adjuvantne liečení režimami obsahujúcimi taxány a antracyklíny, nemajú byť liečení Zirabevom v kombinácii s kapecitabínom. Pre ďalšie informácie týkajúce sa statusu HER2, pozri časť 5.1.

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

Zirabev v kombinácii s erlotinibom je indikovaný ako liečba prvej línie u dospelých pacientov

s neresekovateľným pokročilým, metastatickým alebo recidivujúcim, neskvamóznym, nemalobunkovým karcinómom pľúc s aktivujúcimi mutáciami receptora pre epidermálny rastový faktor (EGFR) (pozri časť 5.1).

Zirabev v kombinácii s interferónom alfa-2a je indikovaný ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s pokročilým a/alebo metastatickým karcinómom z obličkových buniek.

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

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

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

Zirabev v kombinácii s paklitaxelom a cisplatinou alebo, alternatívne, s paklitaxelom a topotekanom u pacientok, ktoré nemôžu byť liečené platínou, je indikovaný na liečbu dospelých pacientok s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice (pozri časť 5.1).

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

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

### Dávkovanie

#### Metastatický karcinóm hrubého čreva alebo konečníka (mCRC)

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

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

#### Metastatický karcinóm prsníka (mBC)

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

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

### Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC)

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

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

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

Klinický prínos u NSCLC pacientov sa prejavil s dávkou 7,5 mg/kg a 15 mg/kg (pozri časť 5.1).

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

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

Pred začiatkom liečby kombináciou Zirabevu a erlotinibu sa má vykonať testovanie mutácií EGFR. Je dôležité zvoliť dobre overenú a spoľahlivú metodológiu, aby sa zabránilo falošne negatívnym alebo falošne pozitívnym výsledkom.

Odporúčaná dávka Zirabevu, keď sa používa v kombinácii s erlotinibom, je 15 mg/kg telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva raz za 3 týždne vo forme intravenózneho infúzie.

Odporúča sa, aby liečba Zirabevom v kombinácii s erlotinibom pokračovala až do progresie ochorenia.

Úplné informácie o dávkovaní a spôsobe podávania erlotinibu pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku pre erlotinib.

### Pokročilý a/alebo metastatický karcinóm z obličkových buniek (mRCC)

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

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

### Epiteliálny karcinóm vaječníkov, Fallopiovej trubice a primárny peritoneálny karcinóm

*Prvá línia liečby:* Zirabev sa podáva spolu s karboplatinou a paklitaxelom po dobu 6 liečebných cyklov, po ktorých nasleduje pokračovanie v podávaní Zirabevu v monoterapii až do progresie ochorenia, ale najviac po dobu 15 mesiacov alebo do prejavov neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.

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

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

*Liečba rekurentného ochorenia rezistentného na platínu:* Zirabev sa podáva v kombinácii s jedným z nasledujúcich liečiv – paklitaxel, topotekan (podávaný raz týždenne) alebo pegylovaný lipozomálny doxorubicín. Odporúčaná dávka Zirabevu je 10 mg/kg telesnej hmotnosti podaná raz za 2 týždne vo forme intravenózneho infúzie. Keď sa Zirabev podáva v kombinácii s topotekanom

(podávaným v 1. – 5. deň každé 3 týždne), odporúčaná dávka Zirabevu je 15 mg/kg telesnej hmotnosti podaná raz za 3 týždne vo forme intravenózneho infúzie. Odporúča sa, aby liečba pokračovala až do progresie ochorenia alebo do prejavov neakceptovateľnej toxicity (pozri časť 5.1, štúdia MO22224).

### Karcinóm krčka maternice

Zirabev sa podáva v kombinácii s jedným z nasledovných režimov chemoterapeutickej liečby: paklitaxel a cisplatina alebo paklitaxel a topotekan.

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

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

### Osobné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

U pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov nie je potrebné upraviť dávkovanie.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

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

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

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

### Pediatrická populácia

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

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

### Spôsob podávania

Zirabev je určený na intravenózne použitie. Začiatková dávka sa má podávať počas 90 minút formou intravenózneho infúzie. Ak je prvá infúzia dobre tolerovaná, druhá infúzia sa môže podávať počas 60 minút. Ak je 60-minútová infúzia dobre tolerovaná, všetky nasledujúce infúzie sa môžu podávať počas 30 minút.

Nemá sa podávať formou intravenózneho rýchleho injekcie ani bolusovej injekcie.

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

### Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

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

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na produkty ovariálnych buniek čínskeho škrečka (CHO) alebo na iné rekombinantné ľudské alebo humanizované protilátky.
- Gravidita (pozri časť 4.6).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Sledovateľnosť

Na zlepšenie sledovateľnosti biologických liekov sa má názov a číslo šarže podávaného lieku jasne zaznamenať (alebo uviesť) v zdravotnej dokumentácii pacienta.

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

U pacientov, ktorí sú liečení bevacizumabom, môže byť zvýšené riziko gastrointestinálnej perforácie a perforácie žlčníka. Intraabdominálny zápalový proces môže byť rizikovým faktorom gastrointestinálnych perforácií u pacientov s metastatickým karcinómom hrubého čreva alebo konečníka, a preto je pri liečbe týchto pacientov potrebná opatrnosť. Predošlé ožarovanie je rizikovým faktorom pre GI perforácie u pacientok liečených bevacizumabom pre pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický karcinóm krčka maternice a všetci pacienti s GI perforáciami mali pozitívny anamnestický údaj o predchádzajúcej rádioterapii. u pacientov, u ktorých sa vyvinula gastrointestinálna perforácia, sa má liečba natrvalo ukončiť.

#### GI-vaginálne fistuly v štúdiu GOG-0240

Pacientky liečené bevacizumabom pre pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický karcinóm krčka maternice sú vystavené zvýšenému riziku vzniku fistuly medzi vagínou a ktoroukoľvek časťou GI traktu (gastrointestinálno-vaginálne fistuly). Predošlé ožarovanie je závažným rizikovým faktorom pre vývoj GI-vaginálnych fistúl a všetky pacientky s GI-vaginálnymi fistulami mali pozitívny anamnestický údaj o predchádzajúcej rádioterapii. Recidíva nádoru v oblasti, ktorá bola predtým ožarovaná, predstavuje ďalší dôležitý rizikový faktor vzniku GI-vaginálnych fistúl.

#### Iné ako gastrointestinálne fistuly (pozri časť 4.8)

U pacientov, ktorí sú liečení bevacizumabom, môže byť zvýšené riziko vzniku fistuly. u pacientov s tracheozofageálnou (TE) fistulou alebo akoukoľvek fistulou 4. stupňa [podľa US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.3)] natrvalo ukončíte liečbu Zirabevom. o pokračujúcom použití bevacizumabu u pacientov s inými fistulami sú k dispozícii len obmedzené informácie.

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

#### Komplikácie hojenia rán (pozri časť 4.8)

Bevacizumab môže nepriaznivo ovplyvniť proces hojenia rán. Boli hlásené závažné komplikácie hojenia rán vrátane anastomotických komplikácií s fatálnym následkom. Liečba sa nesmie začať najmenej 28 dní po rozsiahlej operácii alebo až do úplného zahojenia operačnej rany. u pacientov, ktorí mali počas liečby komplikácie pri hojení rán, liečbu treba vysadiť až do úplného zahojenia rany. Liečba sa má vysadiť pred plánovanou operáciou.

Prípady nekrotizujúcej fasciitídy, vrátane fatálnych, boli zriedkavo hlásené u pacientov liečených bevacizumabom. Tento stav sa zvyčajne objaví sekundárne pri komplikáciách hojenia rán, pri gastrointestinálnej perforácii alebo pri vytvorení fistuly. Liečba Zirabevom sa má ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyvinula nekrotizujúca fasciitída a okamžite sa má začať náležitá liečba.

### Hypertenzia (pozri časť 4.8)

U pacientov liečených bevacizumabom sa pozoroval zvýšený výskyt hypertenzie. Údaje o klinickej bezpečnosti naznačujú, že výskyt hypertenzie je pravdepodobne závislý od dávky. Hypertenzia vyskytujúca sa pred liečbou má byť adekvátne kontrolovaná predtým, ako sa začne liečba Zirabevom. Nie sú žiadne informácie o účinku bevacizumabu na pacientov s nekontrolovanou hypertenziou na začiatku liečby.

Počas liečby sa vo všeobecnosti odporúča sledovať krvný tlak.

Vo väčšine prípadov bola hypertenzia adekvátne kontrolovaná pomocou štandardnej antihypertenznej liečby vhodnej pre individuálnu situáciu postihnutého pacienta. Použitie diuretík na zvládnutie hypertenzie sa neodporúča u pacientov, ktorí sú liečení chemoterapeutickým režimom na báze cisplatin. Zirabev sa má natrvalo vysadiť, ak medicínsky významnú hypertenziu nie je možné adekvátne kontrolovať antihypertenznou liečbou, alebo ak sa u pacienta rozvinie hypertenzná kríza alebo hypertenzná encefalopatia.

### Aneuryzmy a arteriálne disekcie

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

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

U pacientov, ktorí sú liečení bevacizumabom, sa zaznamenali zriedkavé prípady rozvinutia príznakov a symptómov, ktoré sú konzistentné s PRES, zriedkavou neurologickou poruchou, ktorá sa môže prejavovať okrem iných, nasledujúcimi príznakmi a symptómami: záchvaty, bolesť hlavy, zmena mentálneho stavu, poruchy videnia alebo kortikálna slepota, spolu s hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES si vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu, najlepšie magnetickou rezonanciou (MRI). U pacientov s vyvinutým PRES sa odporúča liečba špecifických symptómov vrátane liečby hypertenzie súčasne s prerušením liečby Zirabevom. Bezpečnosť opakovanej liečby bevacizumabom u pacientov, ktorí mali v minulosti PRES, nie je známa.

### Proteinúria (pozri časť 4.8)

U pacientov s predchádzajúcim výskytom hypertenzie môže byť pri liečbe bevacizumabom zvýšené riziko vzniku proteinúrie. Existuje dôkaz, že proteinúria všetkých stupňov (podľa US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE verzia 3.0]) môže súvisieť s dávkou. Pred začiatkom liečby a počas liečby sa odporúča sledovať proteinúriu pomocou analýzy moču lakmusovým papierikom. Proteinúria 4. stupňa (nefrotický syndróm) bola pozorovaná až u 1,4 % pacientov liečených bevacizumabom. Liečba sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa prejaví nefrotický syndróm (NCI-CTCAE v.3).

### Arteriálny tromboembolizmus (pozri časť 4.8)

V klinických skúšaní bol výskyt arteriálnych tromboembolických reakcií vrátane cerebrálnych príhod (CVA), prechodných ischemických atakov (TIA) a infarktov myokardu (MI) vyšší u pacientov, ktorí dostávali bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou, v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali len chemoterapiu.

U pacientov, ktorým bol podávaný bevacizumab a chemoterapia, s predchádzajúcim výskytom arteriálneho tromboembolizmu, diabetu alebo u pacientov starších ako 65 rokov je zvýšené riziko vývoja arteriálnych tromboembolických reakcií počas liečby. Keď sa títo pacienti liečia Zirabevom, je potrebná opatrnosť.

U pacientov s arteriálnymi tromboembolickými reakciami sa liečba musí natrvalo ukončiť.

### Venóznym tromboembolizmus (pozri časť 4.8)

Počas liečby pacientov bevacizumabom môže byť riziko vzniku venóznym tromboembolických reakcií vrátane pľúcnej embólie.

Pacientky liečené pre pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický karcinóm krčka maternice bevacizumabom v kombinácii s paklitaxelom a cisplatinou môžu byť vystavené zvýšenému riziku venóznym tromboembolických príhod.

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

### Krvácanie

U pacientov liečených bevacizumabom je zvýšené riziko krvácania, hlavne krvácania spojeného s nádorom. Liečbu Zirabevom treba natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa počas liečby Zirabevom prejavilo krvácanie 3. alebo 4. stupňa (NCI-CTCAE v.3) (pozri časť 4.8).

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

Nie sú žiadne informácie o bezpečnostnom profile bevacizumabu u pacientov s vrodenu dispozíciou voči krvácaniu, so získanou koagulopatiou alebo u pacientov, ktorí dostávali plnú dávku antikoagulancií na liečbu tromboembolizmu pred zavedením liečby bevacizumabom, pretože takíto pacienti boli vylúčení z klinických skúšaní. Pred zavedením liečby je preto u týchto pacientov potrebná opatrnosť. Avšak u pacientov s venóznou trombózou sa počas liečby neprejavila zvýšená miera krvácania 3. alebo vyššieho stupňa, keď boli liečení plnou dávkou warfarínu súčasne s bevacizumabom (NCI-CTCAE v.3).

### Pľúcne krvácanie/hemoptýza

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

### Kongestívne zlyhávanie srdca (CHF) (pozri časť 4.8)

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

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

U pacientov v klinickom skúšaní AVF3694g, ktorí dostali liečbu antracyklínmi a predtým antracyklíny nedostávali, sa nepozorovala zvýšená incidencia CHF akéhokoľvek stupňa v skupine antracyklín + bevacizumab v porovnaní s liečbou antracyklínmi podávanými samostatne. Reakcie CHF 3. alebo vyššieho stupňa sa vyskytovali o niečo častejšie u pacientov dostávajúcich bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou ako u pacientov dostávajúcich iba chemoterapiu. To je



v zhode s výsledkami u pacientov v iných štúdiách metastatického karcinómu prsníka, ktorí nedostávali súbežnú antracyklínovú liečbu (NCI-CTCAE v.3) (pozri časť 4.8).

#### Neutropénia a infekcie (pozri časť 4.8)

U pacientov liečených niektorými myelotoxickými chemoterapeutickými režimami a bevacizumabom sa v porovnaní so samotnou chemoterapiou pozoroval zvýšený výskyt závažnej neutropénie, febrilnej neutropénie alebo infekcie so závažnou neutropéniou alebo bez neutropénie (vrátane niektorých fatálnych prípadov). Pozorovalo sa to najmä v kombinovanej liečbe založenej na platine alebo taxánoch pri liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc, metastatického karcinómu prsníka a v kombinácii s paklitaxelom a topotekanom pri pretrvávajúcom, rekurentnom alebo metastatickom karcinóme krčka maternice.

#### Reakcie z precitlivenosti/reakcie na infúziu (pozri časť 4.8)

U pacientov môže byť riziko vzniku reakcií na infúziu/reakcií z precitlivenosti. Odporúča sa pozorné sledovanie pacienta počas a po podaní bevacizumabu, ako je bežné pri akejkoľvek infúzii terapeutickú humanizovanej monoklonálnej protilátky. v prípade reakcie treba infúziu ukončiť a podať primeranú liečbu. Systematická premedikácia sa nevyžaduje.

#### Osteonekróza čeľuste (ONJ) (pozri časť 4.8)

Prípady osteonekrózy čeľuste boli hlásené u pacientov s rakovinou liečených bevacizumabom, z ktorých väčšina dostávala pred liečbou alebo súbežne s ňou intravenózne bisfosfonáty, o ktorých je známe, že s ich použitím je spojené riziko vzniku osteonekrózy čeľuste. Keď sa Zirabev a intravenózne bisfosfonáty podávajú súbežne alebo postupne, je nutné postupovať opatrne.

Invazívne dentálne zákroky sú tiež identifikované ako rizikový faktor. Pred začatím liečby Zirabevom sa má zvážiť stomatologické vyšetrenie a náležitý preventívny dentálny zákrok. Ak je to možné, pacientom, ktorí predtým dostávali alebo dostávajú intravenózne bisfosfonáty, sa nemajú robiť invazívne dentálne zákroky.

#### Intravitreálne použitie

Zirabev nie je upravený do liekovej formy pre intravitreálne použitie.

#### Poruchy oka

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

#### Systémové účinky po intravitreálnom použití

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

#### Ovariálne zlyhanie/fertilita

Bevacizumab môže poškodiť fertilitu u žien (pozri časti 4.6 a 4.8). Preto sa majú so ženami v reprodukčnom veku pred začiatkom liečby Zirabevom prediskutovať stratégie na zachovanie fertility.

## Informácie o pomocnej látke

Tento liek obsahuje 3 mg sodíka v 4 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,15 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek obsahuje 12,1 mg sodíka v 16 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,61 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Účinok antineoplastických liekov na farmakokinetiku bevacizumabu

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

### Účinok bevacizumabu na farmakokinetiku iných antineoplastických liekov

Nebola pozorovaná žiadna klinicky relevantná interakcia bevacizumabu s farmakokinetikou súčasne podávaného interferónu alfa 2a, erlotinibu (a jeho aktívneho metabolitu OSI-420) alebo chemoterapeutík irinotekanu (a jeho aktívneho metabolitu SN38), kapecitabínu, oxaliplatinu (stanovované meraním voľnej a celkovej platiny) a cisplatiny. Závěry o vplyve bevacizumabu na farmakokinetiku gemcitabínu nie je možné popísať.

### Kombinácia bevacizumabu a sunitinib malátu

V dvoch klinických skúšaní metastatického karcinómu z obličkových buniek bola u 7 z 19 pacientov liečených kombináciou bevacizumabu (10 mg/kg každé 2 týždne) a sunitinib malátu (50 mg denne) hlásená mikroangiopatická hemolytická anémia (MAHA).

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

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

Zvýšený výskyt závažnej neutropénie, febrilnej neutropénie alebo infekcie s alebo bez závažnej neutropénie (vrátane úmrtí) bol pozorovaný hlavne u pacientov liečených liečbou na báze platiny alebo taxánov pri liečbe NSCLC a mBC.

### Rádioterapia

Bezpečnosť a účinnosť súbežného podávania rádioterapie a bevacizumabu nebola stanovená.

### EGFR monoklonálne protilátky v kombinácii s chemoterapeutickými režimami s bevacizumabom

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. EGFR monoklonálne protilátky sa nemajú podávať pri liečbe metastatického karcinómu hrubého čreva alebo konečníka (mCRC) v kombinácii s chemoterapiou, ktorá obsahuje bevacizumab. Výsledky randomizovaných štúdií fázy 3, PACCE a CAIRO-2 u pacientov s mCRC naznačujú, že používanie anti-EGFR monoklonálnych protilátok, panitumumabu, respektíve cetuximabu, v kombinácii s chemoterapiou a bevacizumabom je spojené

so znížením PFS a/alebo OS a so zvýšenou toxicitou v porovnaní s používaním len bevacizumabu a chemoterapie samotnej.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Ženy vo fertilnom veku

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

##### Gravidita

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

##### Dojčenie

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

##### Fertilita

Štúdie toxicity pri opakovanej dávke u zvierat ukázali, že bevacizumab môže mať nežiaduci účinok na fertilitu žien (pozri časť 5.3). v skúšaní fázy 3 s adjuvantnou liečbou pacientov s rakovinou hrubého čreva sa v podštúdiu s premenopauzálnymi ženami preukázal vyšší výskyt nových prípadov ovariálneho zlyhania v skupine s bevacizumabom v porovnaní s kontrolnou skupinou. Po ukončení liečby bevacizumabom sa u väčšiny pacientok funkcia vaječníkov obnovila. Dlhodobé účinky liečby bevacizumabom na fertilitu nie sú známe.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Bevacizumab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri používaní bevacizumabu však boli hlásené somnolencia a synkopa (pozri Tabuľku 1 v časti 4.8). Ak sa u pacientov vyskytnú príznaky, ktoré ovplyvňujú ich zrak alebo koncentráciu, alebo ich schopnosť reagovať, musia byť upozorení na to, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, kým nedôjde k ustúpeniu príznakov.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

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

K najzávažnejším nežiaducim reakciám patrili:

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

- Arteriálny tromboembolizmus (pozri časť 4.4).

K najčastejšie pozorovaným nežiaducim reakciám v klinických skúšaníach u pacientov, ktorí dostávali bevacizumab, patrili hypertenzia, únava alebo asténia, hnačka a bolesť brucha.

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

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

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

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

- porovnania frekvencie výskytu prípadov zaznamenaných medzi liečebnými skupinami klinického skúšania (s rozdielom aspoň 10 % v porovnaní s kontrolnou skupinou pre reakcie 1. – 5. stupňa podľa NCI-CTCAE alebo s rozdielom aspoň 2 % v porovnaní s kontrolnou skupinou pre reakcie 3. – 5. stupňa podľa NCI-CTCAE),
- štúdií bezpečnosti po registrácii lieku,
- spontánnych hlásení,
- epidemiologických štúdií/neintervenčných alebo observačných štúdií,
- alebo vyhodnocovania individuálnych prípadových hlásení.

Tabuľka 2 uvádza frekvenciu závažných nežiaducich reakcií. Závažné reakcie sú definované ako nežiaduce reakcie s rozdielom aspoň 2 % v porovnaní s kontrolnou skupinou klinických štúdií pre reakcie 3. – 5. stupňa podľa NCI-CTCAE. V tabuľke 2 sú tiež zahrnuté nežiaduce reakcie, ktoré vyhodnotil držiteľ rozhodnutia o registrácii ako klinicky významné alebo závažné.

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

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

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

Niektoré nežiaduce reakcie sú reakcie často pozorované pri použití chemoterapie, avšak bevacizumab v kombinácii s chemoterapeutikami môže tieto reakcie zhoršiť. Príklady zahŕňajú syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie pri podávaní pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu alebo kapecitabínu, periférnu sensorickú neuropatiu pri podávaní paklitaxelu alebo oxaliplatinu, poruchy nechťov alebo alopeciu pri podávaní paklitaxelu a paronychium pri podávaní erlotinibu.

**Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie podľa frekvencie**

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Sepsa, Absces <sup>b, d</sup> , Celulitída, Infekcia, Infekcia močových ciest		Nekrotizujúca fasciitída <sup>a</sup>		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia, Leukopénia, Neutropénia <sup>b</sup> , Trombocytopenia	Anémia, Lymfopénia				
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť, Reakcie na infúziu <sup>a, b, d</sup>				
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia, Hypomagneziémia, Hyponatriémia	Dehydratácia				
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia <sup>b</sup> , Dyzartria, Bolesť hlavy, Dysgeúzia	Cievna mozgová príhoda, Synkopa, Somnolencia		Posteriórny reverzibilný encefalopa- tický syndróm <sup>a, b, d</sup>	Hypertenzná encefalopatia <sup>a</sup>	
Poruchy oka	Porucha oka, Zvýšená lakrimácia					
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Kongestívne zlyhávanie srdca <sup>b, d</sup> , Supraventrikulár- na tachykardia				
Poruchy ciev	Hypertenzia <sup>b, d</sup> , Tromboemboliz- mus (venózný) <sup>b, d</sup>	Tromboemboliz- mus (arteriálny) <sup>b, d</sup> , Krvácanie <sup>b, d</sup> , Trombóza hlbokých žíl				Aneurizmy a arteriálne disekcie, Obličková trombotická mikroangiopatia <sup>a, b</sup>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe, Rinitída, Epistaxa, Kašeľ	Pľúcne krvácanie/He- moptýza <sup>b, d</sup> , Embólia pľúc, Hypoxia, Dysfónia <sup>a</sup>				Pľúcna hypertenzia <sup>a</sup> , Perforácia nosového septa <sup>a</sup>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Krvácanie z konečníka, Stomatitída, Zápcha, Hnačka, Nevolnosť, Vracanie, Bolesť brucha	Gastrointestinálna perforácia <sup>b, d</sup> , Intestinálna perforácia, Ileus, Obštrukcia tenkého čreva, Rekto-vaginálna fistula <sup>d, e</sup> , Gastrointestinálna porucha, Proktalgia				Gastrointestinálny vred <sup>a</sup>
Poruchy pečene a žlčových ciest						Perforácia žlčníka <sup>a, b</sup>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Komplikácie hojenia rán <sup>b, d</sup> , Exfoliatívna dermatitída, Suchá koža, Zmena sfarbenia kože	Syndróm palmárno- plantárnej erytrodyzestézie				

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia, Myalgia	Fistula <sup>b, d</sup> , Svalová slabosť, Bolesť chrbta				Osteonekróza čeľuste <sup>a, b</sup> , Iná ako mandibulárna osteonekróza <sup>a, f</sup>
Poruchy obličiek a močových ciest	Proteinúria <sup>b, d</sup>					
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Ovariálne zlyhanie <sup>b, c, d</sup>	Bolesť v panvovej oblasti				
Vrodená, familiárna a genetická porucha						Fetálne abnormality <sup>a, b</sup>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, Únava, Horúčka, Bolesť, Zápal slizníc	Letargia				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zníženie telesnej hmotnosti					

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

- <sup>a</sup> Ďalšie informácie si pozrite v Tabuľke 3 „Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh.“
- <sup>b</sup> Výrazy predstavujú skupinu udalostí, ktoré opisujú skôr medicínsky koncept ako jednotlivý stav alebo uprednostňovaný výraz podľa MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities – slovník medicínskej terminológie pre regulačné aktivity). Táto skupina medicínskych výrazov môže mať rovnaký patofyziologický základ (napr. arteriálne tromboembolické reakcie zahŕňajú cerebrovaskulárnu príhodu, infarkt myokardu, prechodný ischemický atak a ďalšie arteriálne tromboembolické reakcie).
- <sup>c</sup> Na základe podštúdie NSABP C-08 s 295 pacientmi
- <sup>d</sup> Ďalšie informácie si prečítajte nižšie v časti „Opis vybraných závažných nežiaducich reakcií“.
- <sup>e</sup> Rekto-vaginálne fistuly sú najbežnejšie fistuly v kategórii GI-vaginálnych fistúl.
- <sup>f</sup> Pozorované len u pediatrickej populácie

**Tabuľka 2 Závažné nežiaduce reakcie podľa frekvencie**

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Sepsa, Celulitída, Absces <sup>a, b</sup> , Infekcia, Infekcia močových ciest				Nekrotizujúca fasciitída <sup>c</sup>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia, Leukopénia, Neutropénia <sup>a</sup> , Trombocytopenia	Anémia, Lymfopénia				
Poruchy imunitného systému						Precitlivosť, Reakcie na infúziu <sup>a, b, c</sup>
Poruchy metabolizmu a výživy		Dehydratácia, Hyponatriémia				
Poruchy nervového systému	Periférna senzitivná neuropatia <sup>a</sup>	Cievna mozgová príhoda, Synkopa, Somnolencia, Bolesť hlavy				Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm <sup>a, b, c</sup> , Hypertenzná encefalopatia <sup>c</sup>

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Kongestívne zlyhávanie srdca <sup>a,b</sup> , Supraventrikulárna tachykardia				
Poruchy ciev	Hypertenzia <sup>a, b</sup>	Arteriálny tromboembolizmus <sup>a, b</sup> , Krvácanie <sup>a, b</sup> , Cievny tromboembolizmus <sup>a, b</sup> , Trombóza hlbokých žíl				Aneurizmy a arteriálne disekcie, Obličková trombotická mikroangiopatia <sup>b, c</sup>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Pľúcne krvácanie/Hemoptýza <sup>a</sup> , <sup>b</sup> , pľúcna embólia, epistaxa, dyspnoe, hypoxia				Pľúcna hypertenzia <sup>c</sup> , Perforácia nosového septa <sup>c</sup>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, Nevoľnosť, Vracanie, Bolesť brucha	Intestinálna perforácia, Ileus, Obštrukcia tenkého čreva, Rektovaginálna fistula <sup>c, d</sup> , Gastrointestinálna porucha, Stomatitída, Proktalgia				Gastrointestinálna perforácia <sup>a, b</sup> , Gastrointestinálny vred <sup>c</sup> , Krvácanie z konečníka
Poruchy pečene a žlčových ciest						Perforácia žlčníka <sup>b, c</sup>
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Komplikácie pri hojení rán <sup>a, b</sup> , Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie				
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Fistula <sup>a, b</sup> , Myalgia, Artralgia, Svalová slabosť, Bolesť chrbta				Osteonekróza čeľuste <sup>b, c</sup>
Poruchy obličiek a močových ciest		Proteinúria <sup>a, b</sup>				
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Bolesť v panvovej oblasti				Zlyhanie vaječnícov <sup>a, b</sup>
Vrodená, familiárna a genetická porucha						Fetálne abnormality <sup>a, c</sup>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, Únava	Bolesť, Letargia, Zápal slizníc				

Tabuľka 2 uvádza frekvenciu závažných nežiaducich reakcií. Závažné reakcie sú definované ako nežiaduce reakcie s rozdielom aspoň 2 % v porovnaní s kontrolnou skupinou klinických štúdií pre reakcie 3. – 5. stupňa podľa NCI-CTCAE. v tabuľke 2 sú tiež zahrnuté nežiaduce reakcie, ktoré vyhodnotil držiteľ

rozhodnutia o registrácii ako klinicky významné alebo závažné. Tieto klinicky významné nežiaduce reakcie boli hlásené v klinických skúšaníach, ale reakcie 3. – 5. stupňa nedosiahli hranicu rozdielu aspoň 2 % v porovnaní s kontrolnou skupinou. Do tabuľky 2 sú zahrnuté klinicky významné nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali len v období po uvedení lieku na trh, a preto frekvencia ani stupeň NCI-CTCAE nie sú známe. Tieto klinicky významné reakcie sú preto zahrnuté do tabuľky 2 v stĺpci označenom „Neznáme“.

- <sup>a</sup> Výrazy predstavujú skupinu udalostí, ktoré opisujú skôr medicínsky koncept ako jednotlivý stav alebo uprednostňovaný výraz podľa MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities – slovník medicínskej terminológie pre regulačné aktivity). Táto skupina medicínskych výrazov môže mať rovnaký patofyziologický základ (napr. arteriálne tromboembolické reakcie zahŕňajú cerebrovaskulárnu príhodu, infarkt myokardu, prechodný ischemický atak a ďalšie arteriálne tromboembolické reakcie).
- <sup>b</sup> Ďalšie informácie si prečítajte nižšie v časti „Opis vybraných závažných nežiaducich reakcií“
- <sup>c</sup> Ďalšie informácie si pozrite v Tabuľke 3 „Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh.“
- <sup>d</sup> Rekto-vaginálne fistuly sú najbežnejšie fistuly v kategórii GI-vaginálnych fistúl.

### Opis vybraných závažných nežiaducich reakcií

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

Bevacizumab bol spojený so závažnými prípadmi gastrointestinálnej perforácie.

Gastrointestinálne perforácie boli hlásené v klinických skúšaníach s výskytom nižším ako 1 % u pacientov s neskvamóznym nemalobunkovým karcinómom pľúc, s výskytom do 1,3 % u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, s výskytom do 2,0 % u pacientov s metastatickým karcinómom z obličkových buniek alebo u pacientok s karcinómom vaječníkov a s výskytom do 2,7 % (vrátane gastrointestinálnej fistuly a abscesu) u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom. z klinického skúšania (štúdia GOG-0240) bolo u pacientok s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice hlásených 3,2 % pacientok s GI perforáciami (všetkých stupňov), pričom každá z nich mala v anamnéze predchádzajúce ožarovanie panvovej oblasti. Výskyt týchto príhod sa odlišoval typom a závažnosťou, boli v rozsahu od voľného vzduchu viditeľného na röntgenovom snímku brucha, ktorý vymizol bez liečby, až po intestinálnu perforáciu s abdominálnym abscesom a fatálnym následkom. v niektorých prípadoch bol prítomný základný intraabdominálny zápal zapríčinený buď gastrickým vredovým ochorením, nekrozou nádoru, divertikulitídou alebo kolitídou spojenou s chemoterapiou.

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

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

#### GI-vaginálne fistuly v štúdiu GOG-0240

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



#### Iné ako GI fistuly (pozri časť 4.4)

Používanie bevacizumabu sa spája so závažnými prípadmi fistúl vrátane reakcií, ktoré viedli k úmrtiu.

Z klinického skúšania u pacientok s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice (GOG-0240) hlásilo 1,8 % pacientok liečených bevacizumabom a 1,4 % pacientok z kontrolnej skupine iné ako gastrointestinálno-vaginálne, vezikálne fistuly alebo fistuly na ženských pohlavných orgánoch.

Menej časté ( $\geq 0,1$  % až  $< 1$  %) hlásenia fistúl, ktoré postihujú iné oblasti tela ako gastrointestinálny trakt (napríklad bronchopleurálne a biliárne fistuly) boli zaznamenané v celom rade indikácií. Fistuly boli hlásené aj zo skúseností po uvedení lieku na trh.

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

#### Hojenie rán (pozri časť 4.4)

Keďže bevacizumab môže mať nežiaduci vplyv na hojenie rán, pacienti do 28 dní po rozsiahlej operácii boli vylúčení z účasti v klinických skúšaniach fázy 3.

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

Boli hlásené závažné komplikácie hojenia rán vrátane anastomotických komplikácií, z ktorých niektoré mali fatálny následok.

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

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

#### Hypertenzia (pozri časť 4.4)

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

V štúdií JO25567 boli všetky stupne hypertenzie pozorované u 77,3 % pacientov, ktorí dostávali bevacizumab v kombinácii s erlotinibom ako prvolinióvu liečbu neskvamózneho NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR, v porovnaní so 14,3 % pacientov, ktorí boli liečení samotným erlotinibom. Hypertenzia 3. stupňa sa vyskytla u 60 % pacientov liečených bevacizumabom v kombinácii s erlotinibom v porovnaní s 11,7 % pacientov liečených samotným erlotinibom. Nezaznamenali sa prípady hypertenzie 4. alebo 5. stupňa.

Hypertenzia bola zvyčajne dostatočne zvládnutá perorálnymi antihypertenzívami, napríklad

inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín, diuretikami a blokátormi kalciových kanálov. v zriedkavých prípadoch viedla hypertenzia k ukončeniu liečby bevacizumabom alebo k hospitalizácii.

Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady hypertenznej encefalopatie, z ktorých niektoré boli fatálne.

Riziko hypertenzie spojenej s bevacizumabom nekorelovalo s východiskovými charakteristikami pacientov, so základným ochorením alebo súčasne prebiehajúcou liečbou.

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

U pacientov liečených bevacizumabom sa zaznamenali zriedkavé prípady rozvinutia príznakov a symptómov, ktoré sú konzistentné s PRES, zriedkavou neurologickou poruchou. Môže sa prejavíť ako záchvaty, bolesť hlavy, zmena mentálneho stavu, poruchy videnia alebo kortikálna slepota, spolu s hypertenziou alebo bez nej. Klinický prejav PRES je často nešpecifický a preto si diagnóza PRES vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu, najlepšie MRI.

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

V klinických skúšaniach bolo hlásených 8 prípadov PRES. Dva z ôsmich prípadov sa rádiologicky nepotvrdili prostredníctvom MRI vyšetrenia.

#### Proteinúria (pozri časť 4.4)

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

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

#### Krvácanie (pozri časť 4.4)

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

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

Hemoragické reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaniach, boli v prvom rade krvácanie spojené s nádorom (pozri ďalej) a pozorovali sa tiež menšie krvácania do slizníc a kože (napr. epistaxa).

#### Krvácanie spojené s nádorom (pozri časť 4.4)

Rozsiahle alebo masívne pľúcne krvácanie/hemoptýza sa pozorovalo predovšetkým v skúšaniach

u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC). Možné rizikové faktory zahŕňajú histologický nález skvamózných buniek, liečbu antireumatikami/protizápalovými látkami, liečbu antikoagulanciami, predchádzajúcu rádioterapiu, liečbu bevacizumabom, aterosklerózu v predchádzajúcej anamnéze, lokalizáciu nádoru v centrálnej časti a kavitáciu nádorov pred alebo počas liečby. Jediné premenné, u ktorých sa dokázali štatisticky významné korelácie s krvácaním, boli liečba bevacizumabom a histologický nález skvamózných buniek. Pacienti s NSCLC so známym histologickým nálezom skvamózných buniek alebo zmiešaného bunkového typu s histologickým nálezom prevažne skvamózných buniek boli vylúčení z ďalších skúšaní fázy 3, zatiaľ čo pacienti s neznámou histológiou nádoru boli zaradení.

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

U pacientov s kolorektálnym karcinómom boli hlásené gastrointestinálne krvácania, zahŕňajúce krvácanie z konečníka a melénu, a toto sa vyhodnotilo ako krvácania spojené s nádorom.

Krvácanie spojené s nádorom sa zriedkavo vyskytlo aj u iných typov nádorov a na iných miestach vrátane prípadov krvácania do centrálneho nervového systému (CNS) u pacientov s metastázami do CNS (pozri časť 4.4).

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

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

Menej často sa vyskytovali aj reakcie v podobe menšieho mukokutánneho krvácania na iných miestach, napríklad krvácanie ďasien alebo vaginálne krvácanie.

#### Tromboembolizmus (pozri časť 4.4)

##### *Arteriálny tromboembolizmus*

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

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

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

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

#### *Venózne tromboembolizmus*

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

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

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

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

Pacienti, u ktorých došlo k venóznej tromboembolickej reakcii, môžu byť vystavení zvýšenému riziku jej opakovaného výskytu, ak dostávajú bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou oproti len samotnej chemoterapii.

#### *Kongestívne zlyhávanie srdca (CHF)*

V klinických skúšaníach s bevacizumabom sa kongestívne zlyhávanie srdca (CHF) pozorovalo pri všetkých doposiaľ skúmaných rakovinových indikáciách, ale vyskytovalo sa predovšetkým u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka. V štyroch skúšaníach fázy 3 (AVF2119g, E2100, BO17708 a AVF3694g) sa u pacientov s metastatickou rakovinou prsníka hlásil CHF 3. alebo vyššieho stupňa (NCI-CTCAE v.3) až u 3,5 % pacientov liečených bevacizumabom v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s kontrolnými skupinami, kde bol výskyt do 0,9 % u pacientov v štúdií AVF3694g, ktorí dostávali antracyklín s bevacizumabom, bol výskyt CHF 3. alebo vyššieho stupňa pre príslušnú skupinu s bevacizumabom a pre kontrolnú skupinu podobnú výskytu v iných štúdiách s metastatickým karcinómom prsníka: 2,9 % v skupine antracyklín + bevacizumab a 0 % v skupine antracyklín + placebo. Okrem toho v štúdií AVF3694g bol výskyt CHF akéhokoľvek stupňa podobný medzi skupinami antracyklín + bevacizumab (6,2 %) a antracyklín + placebo (6,0 %).

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

Z väčšiny klinických skúšaní s bevacizumabom boli pacienti s už existujúcim CHF triedy II. – IV. podľa NYHA (New York Heart Association) vylúčení, a preto nie sú k dispozícii žiadne informácie o riziku CHF v tejto populácii.

Predošlá expozícia antracyklínom a/alebo predošlé ožarovanie hrudnej steny môžu byť možné

rizikové faktory vzniku CHF.

Zvýšený výskyt CHF sa pozoroval v klinickom skúšaní u pacientov s difúznym veľkobunkovým B-lymfómom, keď dostávali bevacizumab s kumulatívnou dávkou doxorubicínu vyššou ako 300 mg/m<sup>2</sup>. Toto klinické skúšanie fázy 3 porovnávalo rituximab/cyklofosfamid/doxorubicín/vinkristín/prednizón (R-CHOP) plus bevacizumab s R-CHOP bez bevacizumabu. Kým výskyt CHF bol u oboch skupín vyšší ako výskyt pozorovaný predtým v súvislosti s liečbou doxorubicínom, miera bola vyššia v skupine s R-CHOP plus bevacizumab. Tieto výsledky naznačujú, že starostlivé klinické sledovanie s primeraným hodnotením srdcových funkcií sa má zväziť u pacientov vystavených kumulatívnym dávkam doxorubicínu vyšším ako 300 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s bevacizumabom.

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

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

#### Infekcie

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

#### Ovariálne zlyhanie/fertilita (pozri časti 4.4 a 4.6)

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

#### Laboratórne odchýlky

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

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

Klinické skúšania preukázali, že dočasné zvýšenie hodnôt kreatinínu v sére (v rozmedzí 1,5 – 1,9-násobku oproti východiskovým hodnotám) s proteinúriou, ako aj bez proteinúrie, je spojené s používaním bevacizumabu. Pozorované zvýšenie sérového kreatinínu nebolo spojené s vyšším výskytom klinických prejavov poruchy funkcie obličiek u pacientov liečených bevacizumabom.

## Ďalšie osobitné skupiny pacientov

### Starší pacienti

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

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

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť bevacizumabu u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená.

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

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

Bevacizumab nie je schválený na použitie u pacientov mladších ako 18 rokov. V správach z publikovanej literatúry boli u pacientov mladších ako 18 rokov liečených bevacizumabom pozorované prípady inej ako mandibulárnej osteonekrózy.

### Skúsenosti po uvedení lieku na trh

**Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh**

Trieda orgánových systémov (TOS)	Reakcie (frekvencia*)
Infekcie a nákazy	Nekrotizujúca fasciitída, zvyčajne sekundárna pri komplikáciách hojenia rán, pri gastrointestinálnej perforácii alebo pri vytvorení fistuly (zriedkavo) (pozri tiež časť 4.4)
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti a reakcie na infúziu (neznáma); súbežne s ďalšími možnými príznakmi: dyspnoe/ťažkosti s dýchaním, návaly horúčavy/sčervenanie/vyrážka, hypotenzia alebo hypertenzia, znížená saturácia kyslíkom, bolesť na hrudníku, stuhnutosť a nevoľnosť/vracanie (pozri tiež časť 4.4 a Reakcie z precitlivenosti/reakcie na infúziu vyššie)

Trieda orgánových systémov (TOS)	Reakcie (frekvencia*)
Poruchy nervového systému	Hypertenzná encefalopatia (veľmi zriedkavé) (pozri tiež časť 4.4 a Hypertenzia v časti 4.8) Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES), (zriedkavé) (pozri tiež časť 4.4)
Poruchy ciev	Renálna trombotická mikroangiopatia, ktorá sa môže klinicky prejavovať ako proteinúria (neznáma), pri súbežnom používaní sunitinibu alebo bez neho. Pre ďalšie informácie o proteinúrii pozri časť 4.4 a Proteinúria v časti 4.8.
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Perforácia nosového septa (neznáma), Pľúcna hypertenzia (neznáma), Dysfónia (časté)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Gastrointestinálny vred (neznáma)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Perforácia žlčníka (neznáma)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Prípady osteonekrózy čeľuste (ONJ) boli hlásené u pacientov liečených bevacizumabom, z ktorých väčšina sa vyskytla u pacientov, ktorí mali zistené rizikové faktory pre ONJ, obzvlášť u pacientov, ktorí boli vystavení intravenóznym bisfosfonátom a/alebo mali v anamnéze zubné ochorenie, ktoré vyžaduje invazívny stomatologický zákrok (pozri tiež časť 4.4)
	Prípady inej ako mandibulárnej osteonekrózy boli pozorované u pediatrických pacientov liečených bevacizumabom (pozri časť 4.8, Pediatricka populácia).
Vrodené, familiárne a genetické poruchy	Boli pozorované prípady abnormalít plodu u žien liečených bevacizumabom samotným alebo v kombinácii so známymi embryotoxickými chemoterapeutikami (pozri časť 4.6)

\* ak je uvedená, frekvencia pochádza z údajov z klinického skúšania

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## 4.9 Predávkovanie

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká a imunomodulátory, cytostatiká, iné cytostatiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XC07

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

#### Mechanizmus účinku

Bevacizumab sa viaže na vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF), čo je kľúčový aktivátor vaskulogenézy a angiogenézy, a tým inhibuje väzbu VEGF na receptory Flt-1 (VEGFR-1) a KDR

(VEGFR-2) na povrchu endoteliálnych buniek. Neutralizácia biologickej aktivity VEGF spôsobuje regresiu vaskularizácie nádorov, normalizuje zvýšené cievne zásobovanie nádoru a bráni tvorbe nového cievneho zásobovania nádoru, a tak inhibuje rast nádoru.

### Farmakodynamické účinky

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

### Klinická účinnosť

#### Metastatický karcinóm hrubého čreva alebo konečníka (mCRC)

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

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

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

- NO16966: Bevacizumab v dávke 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej raz za 3 týždne v kombinácii s perorálnym kapecitabínom a intravenóznou oxaliplatinou (XELOX) alebo bevacizumab v dávke 5 mg/kg podávanej raz za 2 týždne v kombinácii s leukovorínom a bolusom 5-fluóruracilom a následnou infúziou 5-fluóruracilom a intravenóznou oxaliplatinou (FOLFOX-4).
- E3200: Bevacizumab v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej raz za 2 týždne v kombinácii s leukovorínom a bolusom 5-fluóruracilom a následnou infúziou 5-fluóruracilom a intravenóznou oxaliplatinou (FOLFOX-4) u pacientov, ktorí predtým neboli liečení bevacizumabom.
- ML18147: Bevacizumab v dávke 5,0 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej raz za 2 týždne alebo bevacizumab v dávke 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej raz za 3 týždne v kombinácii s fluórpyrimidínom/irinotekanom alebo s fluórpyrimidínom/oxaliplatinou u pacientov s progresiou ochorenia po liečbe bevacizumabom v prvej línii. Použitie režimu obsahujúceho irinotekan alebo oxaliplatinu bolo zmenené v závislosti od použitia buď oxaliplatinu, alebo irinotekanu v prvej línii liečby.

#### *AVF2107g*

Toto bola 3. fáza randomizovaného, dvojito zaslepeného, aktívne kontrolovaného klinického skúšania, pri ktorom sa hodnotil bevacizumab v kombinácii s IFL ako liečba prvej línie metastatického karcinómu hrubého čreva alebo konečníka. 813 pacientov bolo randomizovaných



na liečbu IFL + placebo (skupina 1) alebo IFL + bevacizumab (5 mg/kg, každé 2 týždne, skupina 2). Tretia skupina so 110 pacientmi dostávala bolus 5-FU/FA + bevacizumab (skupina 3). Zaradovanie pacientov bolo v 3. skupine ukončené, v súlade s tým ako bolo vopred špecifikované, keď sa stanovila bezpečnosť bevacizumabu s režimom IFL a keď sa považovala za prijateľnú. Všetky druhy liečby pokračovali až do progresie ochorenia. Celkový priemerný vek bol 59,4 rokov; výkonnostný stav pacienta hodnotený podľa škály ECOG bol u 56,6 % pacientov 0, u 43 % pacientov mal hodnotu 1 a u 0,4 % pacientov mal hodnotu 2. 15,5 % pacientov podstúpilo predtým rádioterapiu a 28,4 % pacientov podstúpilo predtým chemoterapiu.

Premennou primárnej účinnosti v skúšaní bolo celkové prežívanie. Pridanie bevacizumabu k IFL viedlo k štatisticky významnému predĺženiu celkového prežívania, prežívania bez progresie ochorenia a k zvýšeniu celkovej miery odpovede (pozri tabuľku 4). Klinický prínos vzhľadom na celkové prežívanie sa pozoroval vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách pacientov vrátane skupín zadefinovaných vekom pohlavím, výkonnostným stavom, miestom primárneho nádoru, počtom postihnutých orgánov a trvaním metastatického ochorenia.

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

**Tabuľka 4 Výsledky účinnosti zo skúšania AVF2107g**

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

<sup>a</sup> 5 mg/kg, každé 2 týždne.

<sup>b</sup> Vzhľadom na kontrolnú skupinu

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

#### AVF2192g

Toto bola fáza 2 randomizovaného, dvojito zaslepeného, aktívne kontrolovaného klinického skúšania, pri ktorom sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť bevacizumabu v kombinácii s 5-FU/FA ako liečby prvej línie metastatického kolorektálneho karcinómu u pacientov, ktorí neboli optimálnymi kandidátmi na liečbu prvej línie irinotekanom. 105 pacientov bolo randomizovaných do skupiny 5-FU/FA + placebo a 104 pacientov do skupiny 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg, každé 2 týždne). Všetky druhy liečby pokračovali až do progresie ochorenia. Pridanie bevacizumabu 5 mg/kg každé dva týždne k 5-FU/FA viedlo k vyšším mieram objektívnej odpovede, k významne dlhšiemu prežívaniu bez progresie ochorenia a trendu dlhšieho prežívania v porovnaní so samotnou 5-FU/FA chemoterapiou.

#### AVF0780g

Toto bola fáza 2 randomizovaného aktívne kontrolovaného otvoreného klinického skúšania, ktoré

skúmalo bevacizumab v kombinácii s 5-FU/FA ako liečbu prvej línie metastatického kolorektálneho karcinómu. Medián veku bol 64 rokov. 19 % pacientov podstúpilo predtým chemoterapiu a 14 % pacientov podstúpilo predtým rádioterapiu. 71 pacientov bolo randomizovaných na liečbu bolusom 5-FU/FA alebo 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg každé 2 týždne). Tretia skupina s 33 pacientmi dostávala bolus 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg každé 2 týždne). Pacienti boli liečení až do progresie ochorenia. Primárnymi koncovými ukazovateľmi skúšania boli miera objektívnej odpovede a prežívanie bez progresie ochorenia. Pridanie bevacizumabu 5 mg/kg každé dva týždne k 5-FU/FA viedlo k vyšším mieram objektívnej odpovede, k dlhšiemu prežívaniu bez progresie ochorenia a trendu dlhšieho prežívania v porovnaní len so samotnou 5-FU/FA chemoterapiou (pozri tabuľku 5). Tieto údaje o účinnosti sú zhodné s výsledkami skúšania AVF2107g.

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

**Tabuľka 5 Výsledky účinnosti zo skúšaní 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 pacientov	36	35	33	105	104
<b>Celkové prežívanie</b>					
Medián času (mesiace)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 % IS				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Pomer rizika <sup>c</sup>	–	0,52	1,01		0,79
p-hodnota		0,073	0,978		0,16
<b>Prežívanie bez progresie ochorenia</b>					
Medián času (mesiace)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Pomer rizika		0,44	0,69		0,5
p-hodnota	–	0,0049	0,217		0,0002
<b>Celková miera odpovede</b>					
Miera (percento)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95 % IS	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
p-hodnota		0,029	0,43		0,055
<b>Trvanie odpovede</b>					
Medián času (mesiace)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25 – 75 percentil (mesiace)	5,5 – NR	6,1 – NR	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

<sup>a</sup> 5 mg/kg každé 2 týždne.

<sup>b</sup> 10 mg/kg každé 2 týždne.

<sup>c</sup> Vzhľadom na kontrolnú skupinu

NR = nedosiahnuté.

#### NO16966

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

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

**Tabuľka 6 Liečebné režimy v skúšaní NO16966 (mCRC)**

	Liečba	Začiatková dávka	Režim
FOLFOX-4 alebo FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatina Leukovorín 5-fluóruracil	85 mg/m <sup>2</sup> intravenózne 2 h 200 mg/m <sup>2</sup> intravenózne 2 h 400 mg/m <sup>2</sup> intravenózne bolus, 600 mg/m <sup>2</sup> intravenózne 22 h	Oxaliplatina v 1. deň Leukovorín v 1. a 2. deň 5-fluóruracil intravenózne bolus/infúzia, vždy v 1. a 2. deň
	Placebo alebo bevacizumab	5 mg/kg intravenózne 30 – 90 min	1. deň, pred FOLFOX-4, raz za 2 týždne
XELOX alebo XELOX + bevacizumab	Oxaliplatina Kapecitabín	130 mg/m <sup>2</sup> intravenózne 2 h 1 000 mg/m <sup>2</sup> perorálne dvakrát denne	Oxaliplatina v 1. deň Kapecitabín perorálne dvakrát denne počas 2 týždňov (po ktorých nasleduje 1 týždeň bez liečby)
	Placebo alebo bevacizumab	7,5 mg/kg intravenózne 30 – 90 min	1. deň, pred XELOX, raz za 3 týždne
5-fluóruracil: intravenózne bolusová injekcia podaná ihneď po leukovoríne			

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

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Vzhľadom na kontrolnú skupinu

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

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

#### *ECOG E3200*

Toto skúšanie bolo randomizované, aktívne kontrolované, otvorené skúšanie fázy 3 skúmajúce bevacizumab v dávke 10 mg/kg podávanej raz za 2 týždne v kombinácii s leukovorínom a bolusom 5-fluóruracilu a následnou infúziou 5-fluóruracilu a intravenózne podávanou oxaliplatinou (FOLFOX-4) u pacientov s pokročilým kolorektálnym karcinómom po predchádzajúcej liečbe (druhá línia liečby). V skupinách, ktoré dostávali chemoterapiu, sa v režime FOLFOX-4 používali rovnaké dávky a dávkovací režim ako je uvedené v tabuľke 6 pre skúšanie NO16966.

Primárnym ukazovateľom účinnosti v skúšaní bolo celkové prežitie, definované ako doba trvajúca od randomizácie do úmrtia z akejkoľvek príčiny. Randomizovaných bolo 829 pacientov (292 do skupiny s FOLFOX-4, 293 do skupiny s bevacizumabom + FOLFOX-4 a 244 do skupiny s bevacizumabom v monoterapii). Pridanie bevacizumabu k FOLFOX-4 viedlo k štatisticky významnému predĺženiu prežívania. Zistili sa aj štatisticky významné zlepšenia v prežívaní bez progresie ochorenia a v objektivnej miere odpovede (pozri tabuľku 8).

**Tabuľka 8 Výsledky účinnosti zo skúšania E3200**

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

<sup>a</sup> 10 mg/kg každé 2 týždne

<sup>b</sup> Vzhľadom na kontrolnú skupinu

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

#### ML18147

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

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

Celkovo sa randomizovalo 820 pacientov. Pridanie bevacizumabu k chemoterapii obsahujúcej fluórpyrimidín viedlo k štatisticky významnému predĺženiu prežívania u pacientov s mCRC, ktorí progredovali po režime prvej línie obsahujúcom bevacizumab (ITT = 819) (pozri tabuľku 9).

**Tabuľka 9 Výsledky účinnosti zo štúdie ML18147 (ITT populácia)**

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

<sup>a</sup> 5,0 mg/kg raz za 2 týždne alebo 7,5 mg/kg raz za 3 týždne

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

V štúdi E3200 sa používala dávka bevacizumabu ekvivalentná týždennej dávke 5 mg/kg u pacientov, ktorí predtým neboli liečení bevacizumabom, zatiaľ čo v štúdi ML18147 sa používala dávka ekvivalentná týždennej dávke 2,5 mg/kg bevacizumabu u pacientov, ktorí boli predtým liečení bevacizumabom. Krížové porovnanie údajov o účinnosti a bezpečnosti je limitované rozdielmi medzi týmito štúdiami, hlavne v populáciách pacientov, predchádzajúcim vystavení bevacizumabu a chemoterapeutických režimoch. Dávky ekvivalentné týždennej dávke bevacizumabu 5 mg/kg aj 2,5 mg/kg preukázali štatisticky významný prínos vo vzťahu k OS (HR 0,751 v štúdi E3200, HR 0,81 v štúdi ML18147) a PFS (HR 0,518 v štúdi E3200; HR 0,68 v štúdi ML18147). Z hľadiska bezpečnosti bol vyšší celkový výskyt nežiaducich účinkov 3. – 5. stupňa v štúdi E3200 v porovnaní so štúdiou ML18147.

#### Metastatický karcinóm prsníka (mBC)

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

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

- Štúdia E2100 (paklitaxel)
  - Predĺženie mediánu PFS o 5,6 mesiaca, HR 0,421 (p < 0,0001, 95 % IS 0,343; 0,516)
- Štúdia AVF3694g (kapecitabín)
  - Predĺženie mediánu PFS o 2,9 mesiaca, HR 0,69 (p = 0,0002, 95 % IS 0,56; 0,84)

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

### ECOG E2100

Skúšanie E2100 bolo otvorené, randomizované, aktívne kontrolované, multicentrické klinické skúšanie, ktoré hodnotilo bevacizumab v kombinácii s paklitaxelom, ako liečbu lokálne rekurentného alebo metastatického karcinómu prsníka u pacientov, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu na lokálne rekurentné alebo metastatické ochorenie. Pacienti boli randomizovaní buď na liečbu samotným paklitaxelom (90 mg/m<sup>2</sup> podávaných 1 hodinu formou intravenózneho infúzie raz za týždeň počas troch zo štyroch týždňov), alebo v kombinácii s bevacizumabom (10 mg/kg podávaných formou intravenózneho infúzie raz za dva týždne). Povolená bola predošlá hormonálna terapia na liečbu metastatického ochorenia. Adjuvantná liečba taxánmi bola povolená len vtedy, ak sa skončila najmenej 12 mesiacov pred zaradením do skúšania. Zo 722 pacientov v skúšaní mala väčšina pacientov HER2-negatívne ochorenie (90 %), pričom malý počet pacientov mal neznámy (8 %) alebo potvrdený HER2-pozitívny status (2 %), a pacienti boli predtým liečení trastuzumabom alebo sa u nich liečba trastuzumabom nepokladala za vhodnú. Okrem toho 65 % pacientov predtým dostávalo adjuvantnú chemoterapiu zahŕňajúcu u 19 % predošlú liečbu taxánmi a u 49 % predošlú liečbu antracyklínmi. Pacienti s metastázami v centrálnom nervovom systéme, vrátane predtým liečených alebo resekovaných lézií mozgu, boli vylúčení.

V skúšaní E2100 boli pacienti liečení až do progresie ochorenia. V situáciách, v ktorých bolo potrebné predčasné ukončenie chemoterapie, sa v liečbe bevacizumabom ako jediným liekom pokračovalo až do progresie ochorenia. Charakteristiky pacientov boli podobné vo všetkých skupinách v rámci skúšania. Primárnym koncovým ukazovateľom tohto skúšania bolo prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) na základe vyhodnotenia progresie ochorenia skúšajúcim. Okrem toho sa uskutočňovalo aj nezávislé posúdenie primárneho koncového ukazovateľa. Výsledky tohto skúšania sú prezentované v tabuľke 10.

**Tabuľka 10 Výsledky účinnosti zo skúšania E2100**

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

\* primárna analýza

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

Klinická prospešnosť bevacizumabu meraná pomocou PFS sa pozorovala vo všetkých skúšaných

vopred špecifikovaných podskupinách (zahŕňajúcich interval bez prejavov ochorenia, počet metastatických ložísk, predošlú adjuvantnú chemoterapiu a stav estrogénových receptorov (ER)).

#### *AVF3694g*

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

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

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

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

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



**Tabuľka 11 Výsledky účinnosti v štúdií AVF3694g: – kapecitabín<sup>a</sup> a bevacizumab/placebo (kap + bevacizumab/PI)**

Čas prežívania bez progresie ochorenia <sup>b</sup>				
	Hodnotenie skúšajúceho lekára		Hodnotenie nezávislej komisie	
	kap + pl (n = 206)	kap + bevacizumab (n = 409)	kap + pl (n = 206)	kap + bevacizumab (n = 409)
Medián PFS (mesiace)	5,7	8,6	6,2	9,8
Pomer rizika oproti skupine s placebom (95% IS)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-hodnota	0,0002		0,0011	
Miera odpovede (u pacientov s merateľným ochorením) <sup>b</sup>				
	kap + pl (n = 161)		kap + bevacizumab (n = 325)	
% pacientov s objektívnou odpoveďou	23,6		35,4	
p-hodnota	0,0097			
Celkové prežívanie <sup>b</sup>				
Pomer rizika (95 % IS)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-hodnoty (exploračná)	0,33			

<sup>a</sup> 1000 g/m<sup>2</sup> perorálne dvakrát denne počas 14 dní podávané každé tri týždne.

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

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

### Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC)

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

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

#### *E4599*

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

Pacienti boli randomizovaní do skupiny, kde dostávali chemoterapiu na báze platiny (paklitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>) a karboplatinu AUC = 6,0; obe intravenóznou infúziou (PC) v 1. deň každého 3-týždňového cyklu až do 6 cyklov, alebo PC v kombinácii s bevacizumabom v dávke 15 mg/kg

intravenóznou infúziou v 1. deň každého 3-týždňového cyklu. Po ukončení šiestich cyklov chemoterapie karboplatinou-paklitaxelom alebo po predčasnom ukončení chemoterapie, pacienti liečení bevacizumabom + karboplatinou-paklitaxelom pokračovali v liečbe bevacizumabom v monoterapii každé 3 týždne až do progresie ochorenia. 878 pacientov bolo randomizovaných do dvoch skupín.

Počas skúšania, z pacientov, ktorí dostávali liečbu v skúšaní, 32,2 % (136/422) pacientov dostalo 7 – 12 dávok bevacizumabu a 21,1 % (89/422) pacientov dostalo 13 alebo viac dávok bevacizumabu.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo trvanie prežívania. Výsledky sú prezentované v tabuľke 12.

**Tabuľka 12 Výsledky účinnosti zo skúšania E4599**

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

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

#### *BO17704*

Skúšanie BO17704 bolo randomizované, dvojito zaslepené skúšanie bevacizumabu fázy 3, kde sa bevacizumab pridával k cisplatine a gemcitabínu versus placebo, cisplatina a gemcitabín u pacientov s lokálne pokročilým (štádium IIIb s metastázami v supraklavikulárnych lymfatických uzlinách alebo s malígnym pleurálnym alebo perikardiálnym výpotkom), metastatickým alebo rekurentným neskvamóznym NSCLC, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia, sekundárnym koncovým ukazovateľom v skúšaní bola dĺžka celkového prežívania.

Pacienti boli randomizovaní do skupiny, kde dostávali chemoterapiu na báze platiny, cisplatinu v dávke 80 mg/m<sup>2</sup> intravenóznou infúziou v 1. deň a gemcitabín v dávke 1 250 mg/m<sup>2</sup> intravenóznou infúziou v 1. a 8. deň každého 3-týždňového cyklu až do 6 cyklov (CG) s placebom alebo CG s bevacizumabom v dávke 7,5 alebo 15 mg/kg intravenóznou infúziou v 1. deň každého 3-týždňového cyklu. Pacienti v skupinách s bevacizumabom mohli dostať bevacizumab v monoterapii každé 3 týždne až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Výsledky skúšania ukázali, že 94 % (277/296) vhodných pacientov pokračovalo v 7. cykle v monoterapii bevacizumabom. Vysoký podiel pacientov (približne 62 %) následne prešiel na liečbu rôznymi protirakovinovými liekmi nešpecifikovanými v protokole, ktoré mohli mať vplyv na výsledok analýzy celkového prežívania.

Výsledky účinnosti sú prezentované v tabuľke 13.

**Tabuľka 13 Výsledky účinnosti zo skúšania BO17704**

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

<sup>a</sup> pacienti s merateľným ochorením na začiatku štúdie

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

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

*JO25567*

Skúšanie JO25567 bolo randomizované, otvorené, multicentrické skúšanie fázy II uskutočnené v Japonsku, za účelom hodnotenia účinnosti a bezpečnosti bevacizumabu podávaného v kombinácii s erlotinibom u pacientov s neskvamóznym NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR (delécia exónu 19 alebo mutácia exónu 21 L858R) bez predchádzajúcej systémovej liečby na ochorenie v štádiu IIIB/IV alebo recidivujúceho ochorenia.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (PFS), ktoré sa hodnotilo nezávislým posúdením. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali celkové prežívanie, mieru odpovede, mieru kontroly ochorenia, trvanie odpovede a bezpečnosť.

Pred skríningom sa u každého pacienta stanovila prítomnosť mutácií EGFR a 154 pacientov bolo randomizovaných tak, že dostávali buď erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg perorálne každý deň + bevacizumab [15 mg/kg intravenózne každé 3 týždne]) alebo len erlotinib (150 mg perorálne každý deň) až kým nedošlo k progresii ochorenia (PD) alebo neprijateľnej toxicite. Ak nedošlo k PD, ukončenie podávania jednej zložky skúšanej liečby v ramene erlotinib + bevacizumab nevedlo k ukončeniu podávania druhej zložky skúšanej liečby ako je špecifikované v protokole skúšania.

Výsledky účinnosti v tomto skúšaní sú uvedené v tabuľke 14.

**Tabuľka 14 Výsledky účinnosti pre skúšanie JO25567**

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

<sup>#</sup> Celkovo sa randomizovalo 154 pacientov (výkonnostný stav ECOG 0 alebo 1). Avšak dvaja z randomizovaných pacientov odstúpili zo skúšania predtým, ako dostali akúkoľvek skúšanú liečbu.

<sup>^</sup> Zaslepené nezávislé hodnotenie (primárna analýza definovaná v protokole).

\* Exploratívna analýza: finálna analýza OS s klinickými údajmi získanými k 31. októbru 2017, kedy zomrelo približne 59 % pacientov.

IS, interval spoľahlivosti; HR, pomer rizika podľa nestratifikovanej Cox regresnej analýzy; NR, nedosiahnuté.

#### Pokročilý a/alebo metastatický karcinóm z obličkových buniek (mRCC)

##### *Bevacizumab v kombinácii s interferénom alfa-2a ako liečba prvej línie pre pokročilý a/alebo metastatický karcinóm z obličkových buniek (BOI7705)*

Toto skúšanie bolo randomizované, dvojito zaslepené skúšanie fázy 3 na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti bevacizumabu v kombinácii s interferénom (IFN) alfa-2a oproti samotnému IFN alfa-2a ako liečba prvej línie pri mRCC. 649 randomizovaných pacientov (641 z nich bolo liečených) malo výkonnostný stav podľa Karnofského (KPS)  $\geq 70$  %, nemalo žiadne metastázy do CNS a malo adekvátnu funkciu orgánov. u pacientov s primárnym karcinómom z obličkových buniek bola vykonaná nefrektómia. Bevacizumab 10 mg/kg bol podávaný raz za 2 týždne až do progresie ochorenia. IFN alfa-2a bol podávaný až 52 týždňov alebo až do progresie ochorenia v odporúčanej začiatkovej dávke 9 MIU trikrát týždenne, pričom bolo povolené zníženie dávky na 3 MIU trikrát týždenne v 2 krokoch. Pacienti boli stratifikovaní podľa krajiny a Motzerovho skóre a liečebné skupiny boli dobre vyvážené z hľadiska prognostických faktorov.

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

Výsledky účinnosti sú prezentované v tabuľke 15.

**Tabuľka 15 Výsledky účinnosti zo skúšania BO17705**

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

<sup>a</sup> interferón alfa-2a 9 MIU 3-krát týždenne

<sup>b</sup> bevacizumab 10 mg/kg raz za 2 týždne

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

Z exploračného multivariantného Coxovho regresného modelu využívajúceho spätnú selekciu premenných vyplynulo, že nasledujúce východiskové prognostické faktory silno súviseli s prežívaním, a to nezávisle od liečby: pohlavie, počet bielych krviniek, počet krvných doštičiek, úbytok telesnej hmotnosti v priebehu 6 mesiacov pred zaradením do skúšania, počet metastatických ložísk, súčet najdlhších priemerov cieľových lézií, Motzerovo skóre. Úprava vzhľadom na tieto východiskové faktory viedla k pomeru rizika liečby s hodnotou 0,78 (95 % IS [0,63; 0,96],  $p = 0,0219$ ), z ktorej vyplýva 22 % zníženie rizika úmrtia u pacientov v skupine s bevacizumabom + IFN alfa-2a v porovnaní so skupinou s IFN alfa-2a.

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

#### AVF2938

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

#### AVF0890

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

#### *Epiteliálny karcinóm vaječníkov, karcinóm Fallopiovej trubice a primárny peritoneálny karcinóm*

##### *Prvá línia liečby karcinómu vaječníkov*

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

#### GOG-0218

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

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

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

- Skupina CPP: Päť cyklov placebo (so začiatkom v druhom cykle) v kombinácii s karboplatinou (AUC 6) a paklitaxelom (175 mg/m<sup>2</sup>) počas 6 cyklov nasledovaných podávaním samotného placebo až do 15 mesiacov liečby
- Skupina CPB15: Päť cyklov bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týždne so začiatkom v druhom cykle) v kombinácii s karboplatinou (AUC 6) a paklitaxelom (175 mg/m<sup>2</sup>) počas 6 cyklov nasledovaných podávaním samotného placebo až do 15 mesiacov liečby
- Skupina CPB15+: Päť cyklov bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týždne so začiatkom v druhom cykle) v kombinácii s karboplatinou (AUC 6) a paklitaxelom (175 mg/m<sup>2</sup>) počas 6 cyklov nasledovaných kontinuálnym podávaním bevacizumabu v monoterapii (15 mg/kg každé 3 týždne) až do 15 mesiacov liečby.

Väčšina pacientov zaradených do štúdie boli belosi (87 % vo všetkých troch skupinách); medián veku bol 60 rokov v skupinách CPP a CPB15 a 59 rokov v skupine CPB15+; a 29 % pacientov v skupine CPP alebo CPB15 a 26 % v skupine CPB15+ bolo vo veku nad 65 rokov. Celkovo približne 50 % pacientov malo východiskové skóre GOG PS 0, 43 % malo GOG PS skóre 1 a 7 % malo GOG PS skóre 2. Väčšina pacientov mala EOC (82 % v CPP a CPB15, 85 % v CPB15+), po ktorom nasleduje PPC (16 % v CPP, 15 % v CPB15, 13 % v CPB15+) a FTC (1 % v CPP, 3 % v CPB15, 2 % v CPB15+). Väčšina pacientov mala histologicky serózny adenokarcinóm (85 % v CPP a CPB15, 86 % v CPB15+). Celkovo približne 34 % pacientov bolo vo FIGO štádiu III s optimálne zmenšeným nádorom a s výrazným reziduálnym ochorením, 40 % vo FIGO štádiu III so suboptimálne zmenšeným nádorom a 26 % pacientov bolo v štádiu IV.

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

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

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

Výsledky tejto klinickej štúdie sú zhrnuté v tabuľke 16.

**Tabuľka 16 Výsledky účinnosti z klinickej štúdie GOG-0218**

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

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

<sup>2</sup> Vzhľadom na kontrolnú skupinu; stratifikovaný pomer rizika.

<sup>3</sup> Jednostranná log-rank p-hodnota

<sup>4</sup> Za podmienky hranice p-hodnoty 0,0116.

<sup>5</sup> Pacienti s merateľným ochorením na začiatku.

<sup>6</sup> Finálna analýza celkového prežívania uskutočnená po úmrtí 46,9 % pacientov.

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

- Protokolom špecifikovaná analýza PFS hodnotená skúšajúcim (bez cenzurovania pre progresiu CA-125 alebo neprotokolovej liečby [NPT]) preukázala stratifikovaný pomer rizika 0,71 (95 % IS: 0,61-0,83, jednostranná long-rank hodnota < 0,0001), keď sa CPB15+ porovnáva s CPP, s mediánom PFS 10,4 mesiacov v CPP skupine a 14,1 mesiacov v CPB15+ skupine.
- Primárna analýza PFS hodnotená skúšajúcim (cenzurovaná pre progresiu CA-125 a NPT) preukázala stratifikovaný pomer rizika 0,62 (95 % IS: 0,52-0,75, jednostranná long-rank

hodnota < 0,0001), keď sa CPB15+ porovnáva s CPP, s mediánom PFS 12 mesiacov v CPP skupine a 18,2 mesiacov v CPB15+ skupine.

- Analýza PFS stanovená nezávislou hodnotiacou komisiou (cenzurovaná pre NPT) preukázala stratifikovaný pomer rizika 0,62 (95 % IS: 0,50-0,77, jednostranná long-rank hodnota < 0,0001), keď sa CPB15+ porovnáva s CPP, s mediánom PFS 13,1 v CPP skupine a 19,1 mesiacov v CPB15+ skupine.

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

**Tabuľka 17 Výsledky PFS<sup>1</sup> podľa stavu ochorenia a stavu zmenšenia ochorenia zo štúdie GOG-0218**

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

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

<sup>2</sup> S výrazným reziduálnym ochorením.

<sup>3</sup> 3,7 % celkovej randomizovanej populácie pacientov malo ochorenie v štádiu IIIB.

<sup>4</sup> Vzhľadom na kontrolnú skupinu.

### BO17707 (ICON7)

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

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

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

- Skupina CP: Karboplatina (AUC 6) a paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) počas 6 cyklov trvajúcich 3 týždne



- Skupina CPB7,5+: Karboplatina (AUC 6) a paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) počas 6 cyklov trvajúcich 3 týždne spolu s bevacizumabom (7,5 mg/kg každé 3 týždne) po dobu 12 mesiacov (bevacizumab sa začal podávať v druhom cykle chemoterapie, ak liečba začala v priebehu 4 týždňov od chirurgického zákroku alebo v prvom cykle, ak liečba začala neskôr ako 4 týždne po chirurgickom zákroku).

Väčšina pacientov zaradených do štúdie boli belosi (96 %); medián veku bol 57 rokov v oboch liečených skupinách, 25 % pacientov v každej liečenej skupine bolo vo veku 65 rokov alebo viac a približne 50 % pacientov malo ECOG PS 1; 7 % pacientov v každej liečenej skupine malo ECOG PS 2. Väčšina pacientov mala EOC (87,7 %), po ktorom nasleduje PPC (6,9 %) a FTC (3,7 %) alebo zmes troch pôvodov (1,7 %). Väčšina pacientov mala FIGO štádium III (obidve skupiny 68 %), po ktorom nasledovalo FIGO štádium IV (13 % a 14 %), FIGO štádium II (10 % a 11 %) a FIGO štádium I (9 % a 7 %). Väčšina pacientov v každej liečenej skupine (74 % a 71 %) mala na začiatku klinickej štúdie slabo diferencované (stupeň 3) (NCI-CTCAE v.3) primárne nádory. Incidencia každého histologického podtypu EOC bola podobná medzi liečenými skupinami; 69 % pacientov v každej liečenej skupine mala serózný adenokarcinóm histologického typu.

Primárny koncový ukazovateľ bol PFS hodnotený skúšajúcim pomocou RECIST.

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

Výsledky tejto štúdie sú zhrnuté v tabuľke 18.

**Tabuľka 18 Výsledky účinnosti zo štúdie BO17707 (ICON7)**

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

<sup>1</sup> U pacientov s ochorením merateľným na začiatku štúdie.

<sup>2</sup> Skúšajúci posúdil analýzu PFS s dátumom ukončenia zhromažďovania údajov 30. november 2010.

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

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

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

**Tabuľka 19 Výsledky PFS<sup>1</sup> podľa stavu ochorenia a stavu zmenšenia ochorenia zo štúdie BO17707 (ICON7)**

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

<sup>1</sup> Skúšajúci posúdil analýzu PFS s dátumom ukončenia zhromažďovania údajov 30. november 2010.

<sup>2</sup> S výrazným reziduálnym ochorením alebo bez neho.

<sup>3</sup> 5,8 % celkovej randomizovanej populácie pacientov malo ochorenie v štádiu IIIB.

<sup>4</sup> Vzhľadom na kontrolnú skupinu.

#### *Recidivujúci karcinóm vaječníkov*

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

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

#### *AVF4095g*

Bezpečnosť a účinnosť bevacizumabu v liečbe pacientov s recidivujúcim epiteliálnym karcinómom vaječníkov, karcinómom Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom citlivým na platínu, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu pre recidivujúce ochorenie alebo predchádzajúcu liečbu bevacizumabom, sa skúmali v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom

klinickom skúšaní fázy III (AVF4095g). Klinická štúdia porovnávala účinnosť pridania bevacizumabu k chemoterapii obsahujúcej karboplatinu a gemcitabín a pokračovania v monoterapii bevacizumabom až do progresie so samotnou karboplatinou a gemcitabínom.

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

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

- karboplatiny (AUC4, 1. deň) a gemcitabínu (1 000 mg/m<sup>2</sup> 1. a 8. deň) súbežne s placebom každé 3 týždne počas 6 až 10 cyklov nasledovaných podávaním samotného placeba (každé 3 týždne) až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity
- karboplatiny (AUC4, 1. deň) a gemcitabínu (1 000 mg/m<sup>2</sup> 1. a 8. deň) súbežne s bevacizumabom (15 mg/kg 1. deň) každé 3 týždne počas 6 až 10 cyklov nasledovaných podávaním samotného bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týždne) až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Primárny koncový ukazovateľ bolo prežívanie bez progresie vychádzajúce z posúdenia skúšajúceho pomocou modifikácie RECIST 1,0. Ďalšie koncové ukazovatele zahŕňali objektívnu odpoveď, trvanie odpovede, celkové prežívanie a bezpečnosť. Uskutočnilo sa aj nezávislé hodnotenie primárneho koncového ukazovateľa.

Výsledky tejto klinickej štúdie sú zhrnuté v tabuľke 20.

**Tabuľka 20** Výsledky účinnosti z klinickej štúdie AVF4095

Prežívanie bez progresie	Posúdenie skúšajúceho Assessment		Posúdenie IRC	
	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)
<i>Necenzurované pre NPT</i>				
Medián PFS (mesiace)	8,4	12,4	8,6	12,3
Pomer rizika (95 % IS)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Cenzurované pre NPT</i>				
Medián PFS (mesiace)	8,4	12,4	8,6	12,3
Pomer rizika (95 % IS)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	

Miera objektívnej odpovede				
	Posúdenie skúšajúceho		Posúdenie IRC	
	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)
% pacientov s objektívnou odpoveďou	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
p –hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Celkové prežívanie				
	placebo + C/G (n = 242)		bevacizumab + C/G (n = 242)	
Medián OS (mesiace)	32,9		33,6	
Pomer rizika (95 % CI)	0,952 [0,771; 1,176]			
p-hodnota	0,6479			

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

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

	Posúdenie skúšajúceho	
Čas od poslednej liečby platinou do recidívy	placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)
<b>6 - 12 mesiace (n = 202)</b>		
<b>Medián</b>	8,0	11,9
Pomer rizika (95 % IS)	0,41 (0,29 – 0,58)	
<b>&gt; 12 mesiace (n = 282)</b>		
<b>Medián</b>	9,7	12,4
Pomer rizika (95 % IS)	0,55 (0,41 – 0,73)	

### GOG-0213

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

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

- Skupina s CP: karboplatina (AUC5) a paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> intravenózne) každé 3 týždne počas 6 až 8 cyklov.
- Skupina CPB: karboplatina (AUC5), paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> intravenózne) a súbežne podávaný bevacizumab (15 mg/kg) každé 3 týždne počas 6 až 8 cyklov, následne bevacizumab (15 mg/kg každé 3 týždne) podávaný samostatne až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity.

Väčšina pacientov v oboch skupinách s CP (80,4 %) a v skupine s CPB (78,9 %) boli belosi. Medián veku bol v skupine s CP 60,0 roka a v skupine s CPB 59,0 roka. Väčšina pacientov (CP: 64,6 %; CPB: 68,8 %) bola vo veku < 65 rokov. Väčšina pacientov v oboch skupinách liečby mala východiskové

skóre GOG PS 0 (82,4 % v CP; 80,7 % v CPB) alebo 1 (16,7 % v CP; 18,1 % v CPB). Východiskové skóre GOG PS 2 bolo hlásené u 0,9 % pacientov v skupine CP a u 1,2 % pacientov v skupine s CPB.

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

**Tabuľka 22 Výsledky účinnosti<sup>1,2</sup> zo štúdie GOG-0213**

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

<sup>1</sup> Finálna analýza

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

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

<sup>b</sup> Stratifikovaný podľa trvania obdobia bez liečby pred zaradením do tejto štúdie podľa registračného formulára a stavu sekundárneho chirurgického debulkingu Áno/Nie.

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

#### MO22224

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

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

- Skupina s CT (samotná chemoterapia):
  - Paklitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> vo forme 1 hodinu trvajúcej intravenózne infúzie v 1., 8., 15. a 22. deň každé 4 týždne.
  - Topotekan 4 mg/m<sup>2</sup> vo forme 30 minút trvajúcej intravenózne infúzie v 1., 8. a 15. deň každé 4 týždne. Alternatívne sa mohla podať dávka 1,25 mg/m<sup>2</sup> počas 30 minút v 1. - 5. deň každé 3 týždne.

- PLD 40 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózneho infúzie s rýchlosťou 1 mg/min iba v 1. deň každé 4 týždne. Po 1. cykle sa liečivo mohlo podávať vo forme 1 hodinu trvajúcej infúzie.
- Skupina s CT+BV (chemoterapia plus bevacizumab):
  - Zvolená chemoterapia bola kombinovaná s bevacizumabom 10 mg/kg intravenózne raz za 2 týždne (alebo s bevacizumabom 15 mg/kg raz za 3 týždne, ak sa použil v kombinácii s topotekanom 1,25 mg/m<sup>2</sup> v 1. - 5. deň každé 3 týždne).

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

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

**Tabuľka 23 Výsledky účinnosti zo štúdie MO22224**

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

Všetky analýzy uvedené v tejto tabuľke sú stratifikované analýzy.

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

\*\* Randomizovaní pacienti s merateľným ochorením na začiatku štúdie.

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

zaradených pacientov.

Klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ, ktorým bolo zlepšenie PFS. V porovnaní s pacientmi s recidivujúcim ochorením rezistentným na platínu, ktorí boli liečení samotnou chemoterapiou (paklitaxel, topotekan alebo PLD), sa u pacientov, ktorí boli liečení bevacizumabom v dávke 10 mg/kg raz za 2 týždne (alebo 15 mg/kg raz za 3 týždne, ak sa používal v kombinácii s topotekanom v dávke 1,25 mg/m<sup>2</sup> v 1. - 5. deň každé 3 týždne) v kombinácii s chemoterapiou, a ktorí pokračovali v liečbe bevacizumabom až do progresie ochorenia alebo do prejavov neprijateľnej toxicity, dosiahlo štatisticky významné zlepšenie PFS. Exploratívne analýzy prežívania bez progresie a OS analýzy v jednotlivých kohortách podľa chemoterapie (paklitaxel, topotekan alebo PLD) sú zhrnuté v tabuľke 24.

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

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

### Karcinóm krčka maternice

#### *GOG-0240*

Účinnosť a bezpečnosť bevacizumabu v kombinácii s chemoterapiou (paklitaxel a cisplatina alebo paklitaxel a topotekan) v liečbe pacientov s pretrvávajúcim, rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice sa hodnotila v randomizovanej, 4-skupinovej, otvorenej, multicentrickej štúdii fázy 3, GOG-0240.

Celkovo bolo randomizovaných 452 pacientov, ktorí dostávali:

- paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózneho infúzie počas 24 hodín v 1. deň a cisplatinu 50 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózneho infúzie v 2. deň, každé 3 týždne; alebo paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózneho infúzie počas 3 hodín v 1. deň a cisplatinu 50 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózneho infúzie v 2. deň, každé 3 týždne; alebo paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózneho infúzie počas 3 hodín v 1. deň a cisplatinu 50 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózneho infúzie v 1. deň, každé 3 týždne
- paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózneho infúzie počas 24 hodín v 1. deň a cisplatinu 50 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózneho infúzie v 2. deň plus bevacizumab 15 mg/kg vo forme intravenózneho infúzie v 2. deň, každé 3 týždne; alebo paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózneho infúzie počas 3 hodín v 1. deň a cisplatinu 50 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózneho infúzie v 2. deň plus bevacizumab 15 mg/kg vo forme intravenózneho infúzie v 2. deň, každé 3 týždne; alebo

paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózneho infúzie počas 3 hodín v 1. deň a cisplatinu 50 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózneho infúzie v 1. deň plus bevacizumab 15 mg/kg vo forme intravenózneho infúzie v 1. deň, každé 3 týždne

- paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózneho infúzie počas 3 hodín v 1. deň a topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút v 1. až 3. deň, každé 3 týždne
- paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózneho infúzie počas 3 hodín v 1. deň a topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút v 1. až 3. deň plus bevacizumab 15 mg/kg vo forme intravenózneho infúzie v 1. deň, každé 3 týždne

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

Medián veku bol 46,0 rokov (rozsah: 20 – 83) v skupine liečenej samotnou chemoterapiou a 48,0 rokov (rozsah: 22 – 85) v skupine liečenej chemoterapiou + bevacizumabom; s 9,3 % pacientov v skupine liečenej samotnou chemoterapiou a 7,5 % pacientov v skupine liečenej chemoterapiou + bevacizumabom, ktorí boli vo veku nad 65 rokov.

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

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali prežívanie bez progresie ochorenia a mieru objektívnej odpovede. Výsledky primárnej a následnej analýzy sú v tabuľke 25 prezentované podľa liečby bevacizumabom a v tabuľke 26 podľa liečby v skúšaní.



**Tabuľka 25 Výsledky účinnosti zo štúdie GOG-0240 podľa liečby bevacizumabom**

	chemoterapia (n = 225)	chemoterapia + bevacizumab (n = 227)
<b>Primárny koncový ukazovateľ</b>		
<b>Celkové prežívanie – primárna analýza<sup>6</sup></b>		
Medián (mesiace) <sup>1</sup>	12,9	16,8
Pomer rizika [95 % IS]	0,74 [0,58; 0,94] (p-hodnota <sup>5</sup> = 0,0132)	
<b>Celkové prežívanie – následná analýza<sup>7</sup></b>		
Medián (mesiace) <sup>1</sup>	13,3	16,8
Pomer rizika [95 % IS]	0,76 [0,62; 0,94] (p-hodnota <sup>5,8</sup> = 0,0126)	
<b>Sekundárne koncové ukazovatele</b>		
<b>Prežívanie bez progresie ochorenia – primárna analýza<sup>6</sup></b>		
Medián PFS (mesiace) <sup>1</sup>	6,0	8,3
Pomer rizika [95 % IS]	0,66 [0,54; 0,81] (p-hodnota <sup>5</sup> < 0,0001)	
<b>Najlepšia celková odpoveď – primárna analýza<sup>6</sup></b>		
Responderi (miera odpovede <sup>2</sup> )	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95 % IS pre miery odpovede <sup>3</sup>	[27,6 %, 40,4 %]	[38,8 %, 52,1 %]
Rozdiel v mierach odpovede	11,60 %	
95 % IS pre rozdiel v mierach odpovede <sup>4</sup>	[2,4 %, 20,8 %]	
p-hodnota (Chi-kvadrátový test)	0,0117	

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

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

<sup>3</sup> 95 % IS pre jednovzorkový binomický test za použitia metódy Pearson-Clopper

<sup>4</sup> Približne 95 % IS na určenie rozdielu dvoch hodnôt za použitia metódy Hauck-Anderson

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

<sup>6</sup> Primárna analýza sa uskutočnila s dátumom ukončenia zhromažďovania údajov 12. december 2012 a bola považovaná za konečnú analýzu

<sup>7</sup> Následná analýza sa uskutočnila s dátumom ukončenia zhromažďovania údajov 7. marec 2014

<sup>8</sup> Zobrazená p-hodnota má výlučne popisný účel

**Tabuľka 26 Výsledky celkového prežívania zo štúdie GOG-0240 podľa liečby v skúšaní**

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

<sup>1</sup> Primárna analýza sa uskutočnila s dátumom ukončenia zhromažďovania údajov 12. december 2012 a bola považovaná za konečnú analýzu

<sup>2</sup> Následná analýza sa uskutočnila s dátumom ukončenia zhromažďovania údajov 7. marec 2014; všetky p-hodnoty sú uvedené len na popisný účel

### Pediatriká populácia

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

### Glióm vysokého stupňa malignity

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

- V štúdií s jednou skupinou (PBTC-022) bolo 18 detí s rekurentným alebo progresívnym nepontinným gliómom vysokého stupňa malignity (vrátane 8 detí s glioblastómom [WHO IV. stupňa], 9 detí s anaplastickým astrocytómom [III. stupeň] a 1 dieťaťom s anaplastickým oligodendrogliómom [III. stupeň]) liečených bevacizumabom (10 mg/kg) s odstupom dvoch týždňov a potom s bevacizumabom v kombinácii s CPT-11 (125 – 350 mg/m<sup>2</sup>) raz za dva týždne až do progresie. Nezaznamenali sa žiadne objektívne (čiastočné alebo úplné) rádiologické odpovede (MacDonaldove kritériá). Toxicita a nežiaduce reakcie zahŕňali arteriálnu hypertenziu a únavu, ako aj ischémiu CNS s akútnym neurologickým deficitom.
- V skupine retrospektívnych jednorazových inštitúcií bolo postupne (2005 až 2008) 12 detí s relapsom alebo progresívnym gliómom vysokého stupňa malignity (3 deti s WHO IV. stupňa, 9 detí s III. stupňom) liečených bevacizumabom (10 mg/kg) a irinotekanom (125 mg/m<sup>2</sup>) každé 2 týždne. Nepozorovali sa žiadne úplné odpovede a 2 čiastočné odpovede (MacDonaldove kritériá).

V randomizovanej štúdií fázy 2 (BO25041), do ktorej bolo zaradených celkovo 121 pacientov vo veku ≥ 3 roky až < 18 rokov s novodiagnostikovaným supratentoriálnym alebo infratentoriálnym cerebelárnym alebo pedunkulárnym gliómom vysokého stupňa malignity (HGG), liečených pooperačne rádioterapiou (RT) a adjuvantne temozolomidom (T) s bevacizumabom alebo bez neho, v dávke 10 mg/kg intravenózne každé dva týždne.

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

Pridanie bevacizumabu k RT/T nedemonštrovalo v štúdií BO25041 klinický prínos u 60 hodnotiteľných detských pacientov s novodiagnostikovaným supratentoriálnym alebo infratentoriálnym cerebelárnym alebo pedunkulárnym gliómom vysokého stupňa malignity (HGG). (pre informácie o pediatrickom použití pozri časť 4.2).

### Sarkóm mäkkého tkaniva

V randomizovanej štúdií fázy 2 (BO20924) bolo celkovo 154 pacientov vo veku ≥ 6 mesiacov až < 18 rokov s novodiagnostikovaným metastatickým rabdomyosarkómom a sarkómom iného ako

rabdomyosarkómového mäkkého tkaniva liečených štandardnou liečbou (indukčná liečba IVADO/IVA s lokálnou liečbou alebo bez nej, s následnou udržiavacou liečbou vinorelbínom a cyklofosfamidom) a s bevacizumabom alebo bez bevacizumabu (2,5 mg/kg/týždeň) s celkovým trvaním liečby približne 18 mesiacov. v čase finálnej primárnej analýzy nepreukázal primárny koncový ukazovateľ EFS, podľa nezávislého centrálného posúdenia, štatisticky významný rozdiel medzi dvoma liečebnými skupinami s HR 0,93 (95 % IS: 0,61, 1,41; p-hodnota = 0,72).

Podľa nezávislého centrálného posúdenia bol rozdiel v ORR 18 % (IS: 0,6 %, 35,3 %) medzi dvoma liečebnými skupinami u niekoľkých pacientov, ktorí mali hodnotiteľný nádor na začiatku liečby a ktorí mali potvrdenú odpoveď na liečbu pred použitím akejkoľvek lokálnej liečby, a to nasledovne: 27/75 pacientov (36,0 %, 95 % IS: 25,2 %, 47,9 %) v skupine s chemoterapiou a 34/63 pacientov (54,0 %, 95 % IS: 40,9 %, 66,6 %) v skupine s bevacizumabom a chemoterapiou. Sekundárny koncový ukazovateľ celkového prežívania (OS) nebol zrelý na vyhodnotenie. Pokiaľ nebudú k dispozícii zrelé výsledky pre OS a údaje o bezpečnosti, nemôže sa vyvodit' žiadny definitívny záver o pomere prínosu a rizika.

Pridanie bevacizumabu k štandardnej liečbe v klinickom skúšaní BO20924 nepreukázalo klinický prínos u 71 hodnotiteľných detských pacientov (vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov) s metastatickým rabdomyosarkómom a sarkómom iného ako rabdomyosarkómového mäkkého tkaniva (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Výskyt nežiaducich účinkov, vrátane nežiaducich a závažných nežiaducich účinkov  $\geq 3$ . stupňa, bol podobný v oboch liečebných skupinách. V žiadnej liečebnej skupine sa nevyskytol nežiaduci účinok, ktorý by viedol k úmrtiu. Všetkým úmrtiam bola pripísaná súvislosť s progresiou ochorenia. Pridanie bevacizumabu k viacerým typom štandardnej liečby sa javilo v tejto pediatrickej populácii ako dobre znášané.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

### Distribúcia

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

### Biotransformácia

Stanovenie metabolizmu bevacizumabu u králikov po jednej intravenózne dávke  $^{125}\text{I}$ -bevacizumabu naznačuje, že jeho metabolický profil je podobný profilu, ktorý sa očakáva u IgG molekuly, ktorá sa neviaže na VEGF. Metabolizmus a eliminácia bevacizumabu sú podobné endogénnemu IgG, t.j. hlavne proteolytický telový katabolizmus vrátane endoteliálnych buniek a nie je závislý primárne od eliminácie obličkami a pečeňou. Väzba IgG na FcRn receptor vedie k ochrane pred bunkovým metabolizmom a dlhým terminálnym polčasom.

### Eliminácia

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

Nízka hodnota albumínu a vysoká nádorová záťaž vo všeobecnosti indikujú závažnosť ochorenia. Klírens bevacizumabu bol približne o 30 % rýchlejší u pacientov s nízkymi hladinami albumínu v sére a o 7 % rýchlejší u pacientov s vyššou nádorovou záťažou v porovnaní s typickým pacientom s mediánovými hodnotami albumínu a nádorovej záťaže.

#### Farmakokinetika u osobitných populácií

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

#### Porucha funkcie obličiek

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

#### Porucha funkcie pečene

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

#### Pediatrická populácia

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

Farmakokinetika bevacizumabu bola dobre charakterizovaná prostredníctvom pediatrického populačného PK modelu v štúdiu BO20924 u 70 pacientov (vo veku 1,4 až 17,6 rokov; s telesnou hmotnosťou 11,6 až 77,5 kg) a v štúdiu BO25041 u 59 pacientov (vo veku 1 až 17 rokov; s telesnou hmotnosťou 11,2 až 82,3 kg). V štúdiu BO20924 bola vo všeobecnosti expozícia bevacizumabu nižšia v porovnaní s typickými dospelými pacientmi pri rovnakej dávke. v štúdiu BO25041 bola expozícia bevacizumabu v porovnaní s typickými dospelými pri rovnakej dávke podobná. v oboch štúdiách expozícia bevacizumabu vykazovala trend znižovania s poklesom telesnej hmotnosti.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

Neuskutočnili sa štúdie na vyhodnotenie mutagénneho a karcinogénneho potenciálu bevacizumabu.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Sacharóza  
Kyselina jantárová  
Edetan disodný  
Polysorbát 80  
Hydroxid sodný (na úpravu pH)  
Voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

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

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

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Injekčná liekovka (neotvorená)

3 roky

#### Nariedený liek

Chemická a fyzikálna stabilita sa preukázala po dobu 35 dní pri teplote 2 °C až 8 °C po nariedení a po dobu 48 hodín pri teplote neprevyšujúcej 30 °C v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Z mikrobiologického hľadiska sa produkt má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností by takéto uchovávanie nemalo prekročiť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a schválených aseptických podmienok.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

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

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

4 ml roztoku v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (butylová guma) obsahujúceho 100 mg bevacizumabu. 16 ml roztoku v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (butylová guma) obsahujúceho 400 mg bevacizumabu.

Balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Zirabev má pripravovať zdravotník použitím aseptickkej metódy, aby sa zabezpečila sterilita pripravovaného roztoku.

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

Parenterálne lieky sa musia pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú nerozpustené častice a či nezmenili farbu.

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

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/18/1344/001      100 mg/4 ml injekčná liekovka  
EU/1/18/1344/002      400 mg/16 ml injekčná liekovka

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14. februára 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## **PRÍLOHA II**

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

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, LLC  
1 Burt Road  
Andover  
Massachusetts  
01810  
Spojené štáty americké

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Írsko

alebo

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem  
1930  
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

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

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

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

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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



Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATULEA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Zirabev 25 mg/ml infúzny koncentrát  
bevacizumab

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Sacharóza, kyselina jantárová, edetan disodný, polysorbát 80, hydroxid sodný, voda na injekcie.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka obsahujúca 4 ml  
100 mg/4 ml

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie po nariadení  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.  
Neuchovávajte v mrazničke.  
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/18/1344/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

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

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Zirabev 25 mg/ml sterilný koncentrát  
bevacizumab  
i.v. po nariedení

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

100 mg/4 ml

**6. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATULEA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zirabev 25 mg/ml infúzny koncentrát  
bevacizumab

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg bevacizumabu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Sacharóza, kyselina jantárová, edetan disodný, polysorbát 80, hydroxid sodný, voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka obsahujúca 16 ml  
400 mg/16 ml

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Intravenózne použitie po nariadení  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke.  
Neuchovávajte v mrazničke.  
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/18/1344/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



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

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Zirabev 25 mg/ml sterilný koncentrát  
bevacizumab  
i.v. po nariedení

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

400 mg/16 ml

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Zirabev 25 mg/ml infúzny koncentrát bevacizumab

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

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

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

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

#### 1. Čo je Zirabev a na čo sa používa

Zirabev obsahuje liečivo bevacizumab, čo je humanizovaná monoklonálna protilátka (druh bielkoviny, ktorú prirodzene vytvára imunitný systém na pomoc pri obrane tela proti infekcii a rakovine). Bevacizumab sa selektívne viaže na bielkovinu, ktorá sa nazýva ľudský cievny endoteliálny rastový faktor (VEGF) nachádzajúci sa vo výstelke krvných a lymfatických ciev tela. Bielkovina VEGF spôsobuje rast krvných ciev v nádoroch, a tie tak poskytujú nádoru živiny a kyslík. Keď sa bevacizumab naviaže na VEGF, zabraňuje rastu nádorov zablokovaním rastu krvných ciev, ktoré nádoru poskytujú živiny a kyslík.

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

Zirabev sa používa u dospelých pacientov aj na liečbu rakoviny prsníka s tvorbou metastáz (nových ložísk rakoviny). Keď sa používa u pacientov s rakovinou prsníka, podáva sa s chemoterapeutickým liekom, ktorý sa nazýva paklitaxel alebo kapecitabín.

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

Zirabev sa používa u dospelých pacientov aj na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu (rakoviny) pľúc, keď rakovinové bunky majú špecifické mutácie bielkoviny, ktorá sa nazýva receptor pre epidermálny rastový faktor (EGFR). Zirabev sa bude podávať v kombinácii s erlotinibom.

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

Zirabev sa používa u dospelých pacientov tiež na liečbu pokročilého epiteliálneho karcinómu vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu. Pri použití u pacientov s epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym

karcinómom sa bude podávať v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom.

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

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

Zirabev sa používa u dospelých pacientok aj na liečbu pretrvávajúceho, rekurentného alebo metastatického karcinómu krčka maternice. Zirabev sa bude podávať v kombinácii s paklitaxelom a cisplatinou alebo, alternatívne, s paklitaxelom a topotekanom u pacientok, u ktorých nie je vhodná liečba platinou.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Zirabev

### Nepoužívajte Zirabev

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

### Upozornenia a opatrenia

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

- Váš lekár má zaznamenať obchodný názov a číslo šarže vášho lieku.
- Je možné, že Zirabev môže zvýšiť riziko vzniku otvorov v črevnej stene. Ak máte stavy spôsobujúce zápal vo vnútri brušnej dutiny (napr. divertikulitídu, žalúdočné vredy, kolitídu spojenú s chemoterapiou), porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.
- Zirabev môže zvýšiť riziko vzniku nezvyčajného prepojenia alebo priechodu medzi dvoma orgánmi alebo cievami. Riziko vzniku prepojenia medzi vagínou a ktoroukoľvek časťou čreva môže byť zvýšené, ak máte pretrvávajúci, rekurentný alebo metastatický karcinóm krčka maternice.
- Tento liek môže zvýšiť riziko krvácania alebo môže zvýšiť riziko problémov pri hojení rán po operácii. Ak máte ísť na operáciu, ak ste za posledných 28 dní podstúpili rozsiahlu operáciu alebo ak stále máte nezahojenú ranu po operácii, nemá vám byť podaný tento liek.
- Zirabev môže zvýšiť riziko vývoja závažných infekcií kože alebo hlbších vrstiev pod kožou, najmä ak ste mali otvory v črevnej stene alebo problémy s hojením rán.
- Zirabev môže zvýšiť výskyt vysokého krvného tlaku. Ak máte vysoký krvný tlak, ktorý sa nedá dostatočne kontrolovať liekmi na liečbu vysokého krvného tlaku, poraďte sa so svojím lekárom, pretože je dôležité zabezpečiť, aby bol váš krvný tlak pod kontrolou pred začiatkom liečby Zirabevom.

- Ak máte alebo ste mali aneuryzmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlinu v stene krvnej cievy.
- Tento liek zvyšuje riziko výskytu bielkovín v moči, najmä ak už máte vysoký krvný tlak.
- Riziko vzniku krvných zrazenín v tepnách (typ krvnej cievy) sa môže zvýšiť, ak máte viac ako 65 rokov, ak máte cukrovku alebo ak ste mali v minulosti krvné zrazeniny v tepnách. Poradte sa so svojím lekárom, pretože krvné zrazeniny môžu viesť k srdcovému infarktu a cievnej mozgovej príhode.
- Zirabev môže zvýšiť aj riziko vzniku krvných zrazenín v žilách (typ krvnej cievy).
- Tento liek môže spôsobiť krvácanie, predovšetkým krvácanie súvisiace s nádorom. Poradte sa so svojím lekárom, ak vy alebo niekto z vašej rodiny má sklón ku krvácaniu alebo ak užívate lieky na riedenie krvi z akéhokoľvek dôvodu.
- Je možné, že Zirabev môže spôsobiť krvácanie v mozgu alebo v okolí mozgu. Ak máte metastatickú rakovinu postihujúcu mozog, poradte sa so svojím lekárom.
- Je možné, že Zirabev môže zvýšiť riziko krvácania do pľúc vrátane vykašliavania alebo vyplývania krvi. Ak sa u vás také niečo v minulosti vyskytlo, poradte sa so svojím lekárom.
- Zirabev môže zvýšiť riziko rozvoja srdcovej slabosti. Je dôležité povedať lekárovi, ak ste niekedy užívali antracyklíny (napríklad doxorubicín, určitý druh chemoterapie používaný na liečbu niektorých druhov rakoviny) alebo ak ste podstúpili rádioterapiu hrudníka alebo máte ochorenie srdca.
- Tento liek môže spôsobiť infekcie a znížený počet neutrofilov (typ bielych krviniek, ktoré sú dôležité na ochranu pred baktériami).
- Je možné, že Zirabev môže spôsobiť precitlivosť a/alebo reakcie na infúziu (reakcie súvisiace s injekciou lieku). Ak sa u vás v minulosti vyskytli problémy po podaní injekcií, ako je závrat/pocit mdlôb, dýchavičnosť, opuch alebo kožná vyrážka, informujte o tom svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- S liečbou bevacizumabom súvisel zriedkavý neurologický (nervový) vedľajší účinok, ktorý sa nazýva posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES). Ak máte bolesť hlavy, poruchy videnia, ste zmätený alebo máte záchvaty s alebo bez vysokého krvného tlaku, informujte, prosím, svojho lekára.

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

Pred podaním Zirabevu alebo počas liečby Zirabevom:

- ak vás bolia alebo boleli ústa, zuby a/alebo sánka, ak máte opuch alebo vrede v ústach, máte necitlivú sánku alebo máte pocit, že vám tŕpne alebo máte uvoľnený zub v jeho lôžku, okamžite informujte svojho lekára a zubára.
- ak potrebujete podstúpiť invazívne (prenikajúce do zubu, ďasna) zubné oštiepenie alebo zubný chirurgický zákrok, povedzte svojmu zubárovi, že sa liečite Zirabevom, najmä ak tiež dostávate alebo ste dostali injekciu bisfosfonátov do krvi.

Možno vám odporučia, aby ste si pred liečbou Zirabevom nechali urobiť zubnú prehliadku.

### **Deti a dospelávajúci**

Používanie Zirabevu sa neodporúča u detí a dospelávajúcich vo veku do 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť v tejto populácii pacientov neboli stanovené.

U pacientov mladších ako 18 rokov liečených bevacizumabom bolo hlásené odumieranie kostného tkaniva (osteonekróza) v kostiach iných ako je čeľusť.

### **Iné lieky a Zirabev**

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

Kombinácia Zirabevu s iným liekom, nazývaným sunitinib malát (predpisovaným na liečbu rakoviny obličiek a tráviaceho traktu), môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky. Poradte sa so svojím lekárom, aby ste sa uistili, že nekombinujete tieto lieky.

Ak užívate liečbu založenú na platine alebo taxáne na liečbu rakoviny pľúc alebo metastatického karcinómu prsníka, povedzte to svojmu lekárovi. Takáto liečba v kombinácii so Zirabevom môže zvýšiť riziko závažných vedľajších účinkov.

Informujte svojho lekára, ak ste v poslednom čase dostali alebo dostávate rádioterapiu.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná, nesmiete používať tento liek. Zirabev môže poškodiť vaše nenarodené dieťa, pretože môže zastaviť tvorbu nových krvných ciev. Váš lekár vás má poučiť o používaní antikoncepcie počas liečby Zirabevom a najmenej 6 mesiacov po poslednej dávke Zirabevu.

Ak ste tehotná, ak počas liečby týmto liekom otehotníte alebo ak v blízkej budúcnosti plánujete otehotniť, ihneď o tom informujte svojho lekára.

Počas liečby Zirabevom a najmenej 6 mesiacov po poslednej dávke Zirabevu nesmiete dojčiť svoje dieťa, pretože tento liek môže narušiť rast a vývin vášho dieťaťa.

Zirabev môže narušiť plodnosť žien. Ak potrebujete viac informácií, obráťte sa na svojho lekára.

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek sa poradte so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nepreukázalo sa, že by bevacizumab znižoval schopnosť viesť vozidlá, používať akékoľvek nástroje alebo obsluhovať stroje. Pri používaní bevacizumabu však bola hlásená ospalosť a mdloby. Ak sa u vás vyskytnú príznaky, ktoré ovplyvnia váš zrak, sústredenie alebo schopnosť reagovať, nevedte vozidlá a neobsluhujte stroje, kým tieto príznaky neustúpia.

### **Zirabev obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje 3 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v každej 4 ml injekčnej liekovke. To sa rovná 0,15 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Tento liek obsahuje 12,1 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v každej 16 ml injekčnej liekovke. To sa rovná 0,61 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

V závislosti od vašej telesnej hmotnosti a vašej dávky Zirabevu, môžete dostať viac injekčných liekoviek. To sa má vziať do úvahy, ak ste na diéte s nízkym obsahom soli.

## **3. Ako používať Zirabev**

### **Dávka a častosť podávania**

Potrebná dávka Zirabevu závisí od vašej telesnej hmotnosti a od druhu rakoviny, na ktorú sa liečite. Odporúčaná dávka je 5 mg, 7,5 mg, 10 mg alebo 15 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Váš lekár vám predpíše dávku Zirabevu, ktorá je pre vás vhodná. So Zirabevom sa budete liečiť každé

2 alebo 3 týždne. Počet infúzií, ktoré dostanete, bude závisieť od toho, ako budete reagovať na liečbu. Tento liek máte dostávať, až pokým Zirabev neprestane spomaľovať rast nádoru. Váš lekár sa o tom s vami porozpráva.

### **Spôsob a cesta podávania**

Zirabev je infúzny koncentrát. V závislosti od dávky, ktorá vám bola predpísaná, časť alebo celý obsah injekčnej liekovky Zirabevu sa pred použitím nariedi roztokom chloridu sodného. Lekár alebo zdravotná sestra vám podá tento nariadený roztok Zirabevu formou intravenózne (vnútrožilovej) infúzie (kvapkaním do žily). Prvá infúzia sa vám bude podávať 90 minút. Ak ju budete dobre znášať, druhá infúzia sa môže podávať počas 60 minút. Ďalšie infúzie sa vám môžu podávať počas 30 minút.

### **Podávanie Zirabevu sa musí dočasne prerušiť**

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

### **Podávanie Zirabevu sa musí natrvalo ukončiť, ak u vás dôjde**

- k závažnému zvýšeniu krvného tlaku do tej miery, že sa nedá kontrolovať liekmi na krvný tlak alebo náhlemu závažnému zvýšeniu krvného tlaku,
- k prítomnosti bielkovín v moči, sprevádzanej opuchmi tela,
- k vytvoreniu otvoru v črevnej stene,
- k vytvoreniu neobvyklého trubicového spojenia alebo priechodu medzi priedušnicou a pažerákom, medzi vnútornými orgánmi a kožou, medzi vagínou a akoukoľvek časťou čreva alebo medzi ostatnými tkanivami, ktoré nie sú normálne prepojené (fistula) a váš lekár ich považuje za závažné,
- k vzniku závažných infekcií kože alebo hlbších vrstiev pod kožou,
- k vytvoreniu krvnej zrazeniny v tepnách,
- k vytvoreniu krvnej zrazeniny v pľúcnych cievach,
- k akémukoľvek závažnému krvácaniu.

### **Ak sa podá viac Zirabevu ako sa má**

- môže sa u vás prejaviť silná migréna. Ak k tomu dôjde, ihneď sa obráťte na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

### **Ak sa vynechá dávka Zirabevu**

- váš lekár rozhodne, kedy máte dostať nasledujúcu dávku Zirabevu. Mali by ste sa o tom porozprávať so svojím lekárom.

### **Ak sa prestanete liečiť Zirabevom**

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

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

## **4. Možné vedľajšie účinky**

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

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky uvedené ďalej boli pozorované, keď sa bevacizumab podával spolu s chemoterapiou. Nemusí to znamenať, že tieto vedľajšie účinky boli spôsobené výlučne

bevacizumabom.

### **Alergické reakcie**

Ak budete mať alergickú reakciu, okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnícky personál. K prejavom môžu patriť: ťažkosti pri dýchaní alebo bolesť na hrudníku. Môže sa tiež u vás objaviť sčervenanie alebo návaly horúčavy, sčervenanie kože alebo vyrážka, zimnica a triaška, nevoľnosť (nauzea) alebo vracanie.

**Ak trpíte ktorýmkoľvek z nižšie uvedených vedľajších účinkov, ihneď vyhľadajte pomoc.**

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

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

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

- perforácia (prederavenie) čreva,
- krvácanie vrátane krvácania v pľúcach u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc,
- upchatie tepien krvnou zrazeninou,
- upchatie žíl krvnou zrazeninou,
- upchatie ciev v pľúcach krvnou zrazeninou,
- upchatie žíl v dolných končatinách krvnou zrazeninou,
- zlyhávanie srdca,
- ťažkosti s hojením rán po operácii,
- začervenanie, ošupovanie, citlivosť, bolesť alebo tvorba pľuzgierov na prstoch alebo chodidlách,
- znížený počet červených krviniek v krvi,
- nedostatok energie,
- poruchy žalúdka a čriev,
- bolesť svalov a kĺbov, svalová slabosť,
- sucho v ústach spolu so smädom a/alebo znížené množstvo moču alebo tmavý moč,
- zápal sliznice úst a čriev, pľúc a dýchacích ciest, pohlavných orgánov a močových ciest,
- zápal sliznice ústnej dutiny a pažeráka (trubice, ktorá spája ústnu dutinu a žalúdok), ktorý môže byť bolestivý a spôsobovať ťažkosti s prehĺtaním,
- bolesť vrátane bolesti hlavy, bolesť chrbta a bolesť v oblasti panvy a konečníka,
- nahromadenie hnisu v určitom mieste,
- infekcia, obzvlášť infekcia krvi alebo močového mechúra,
- nedostatočné prekrvenie mozgu alebo cievna mozgová príhoda,
- ospalosť,
- krvácanie z nosa,
- zrýchlený tep srdca (pulz),
- upchatie tenkého alebo hrubého čreva,
- neobvyklé výsledky vyšetrenia moču (bielkovina v moči),
- dýchavičnosť alebo nízke hladiny kyslíka v krvi,
- infekcie kože alebo hlbších vrstiev pod kožou,
- fistula: nezvyčajné tubicové spojenie medzi vnútornými orgánmi a kožou alebo inými tkanivami, ktoré zvyčajne nie sú spojené, vrátane spojení medzi vagínou a črevom u pacientok s karcinómom krčka maternice.



Závažné vedľajšie účinky s **neznámou** častotou (častot' nie je možné odhadnúť z dostupných údajov) zahrňujú:

- závažné infekcie kože alebo hlbších vrstiev pod kožou, a to najmä vtedy, ak ste mali otvory v črevnej stene alebo ťažkosti s hojením rán,
- alergické reakcie (prejavy môžu zahŕňať ťažkosti s dýchaním, začervenanie tváre, vyrážku, nízky krvný tlak alebo vysoký krvný tlak, nízky objem kyslíka v krvi, bolesť na hrudi alebo nevoľnosť/vracanie),
- negatívny účinok na plodnosť u žien (pozrite si ďalšie odporúčania uvedené v častiach, ktoré sa nachádzajú pod zoznamom vedľajších účinkov),
- porucha mozgu s príznakmi ako záchvaty (kŕče), bolesť hlavy, zmätenosť a poruchy zraku (posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm alebo PRES),
- príznaky, ktoré naznačujú zmeny v normálnej funkcii mozgu (bolesti hlavy, poruchy zraku, zmätenosť alebo záchvaty) a vysoký krvný tlak,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlinka v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- upchatie veľmi malej cievy (ciev) v obličkách,
- nezvyčajne vysoký krvný tlak v krvných cievach pľúc, ktorý spôsobuje, že pravá strana srdca pracuje viac ako je zvyčajné,
- otvor v nosovej priehradke, ktorá rozdeľuje nosné dierky,
- otvor v žalúdku alebo črevách,
- otvorená rana alebo otvor v sliznici žalúdka alebo tenkého čreva (prejavy môžu zahŕňať bolesť brucha, pocit nafukovania, čiernu dechtovitú stolicu alebo krv v stolici alebo vo zvratkoch),
- krvácanie v dolnej časti hrubého čreva,
- lézie v d'asnách s odkrytou čeľustnou kosťou, ktoré sa nehoja a môžu byť spojené s bolesťou a zápalom okolitého tkaniva (pozrite si ďalšie odporúčania uvedené v časti, ktorá sa nachádza pod zoznamom vedľajších účinkov),
- otvor v žľníku (prejavy a príznaky môžu zahŕňať bolesť brucha, horúčku a nevoľnosť/vracanie).

**Ak trpíte ktorýmkoľvek z nižšie uvedených vedľajších účinkov, čo najskôr vyhľadajte pomoc.**

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

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

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

- zmeny hlasu a chrapľavosť.

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

- krvná zrazenina v tepnách, ktorá môže spôsobiť cievnu mozgovú príhodu alebo srdcový infarkt,
- pokles počtu bielych krviniek a krvných doštičiek, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi,
- hnačka,
- nevoľnosť,
- bolesť hlavy,
- únava,
- vysoký krvný tlak.

Zirabev môže tiež spôsobiť zmeny v laboratórnych testoch, ktoré vykonáva lekár. Tieto zahŕňajú:

znížený počet bielych krviniek v krvi, najmä neutrofilov (typ bielych krviniek, ktoré pomáhajú chrániť pred infekciami); prítomnosť bielkovín v moči; zníženú hladinu draslíka, sodíka alebo fosforu (minerál) v krvi; zvýšenú hladinu cukru v krvi; zvýšenú hladinu krvnej alkalickéj fosfatázy (enzým); zvýšenú hladinu kreatinínu (bielkovina, ktorá sa vyšetruje krvným testom, aby sa zistilo, či vaše obličky pracujú správne) v sére; zníženú hladinu hemoglobínu (nachádza sa v červených krvinkách, ktoré prenášajú kyslík), čo môže byť závažné.

Bolesť v ústach, bolesť zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo vredy v ústach, necitlivosť alebo pocit típnutia sánky alebo uvoľnenie zuba v jeho lôžku. Toto môžu byť príznaky a prejavy poškodenia kosti v sánke (osteonekróza). Ak spozorujete niektoré z uvedených príznakov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi a zubárovi.

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

Zirabev je vyvinutý a vyrobený na liečbu rakoviny injekčným podaním do krvného obehu. Nie je vyvinutý ani vyrobený na injekčné podanie do oka. Preto nie je povolené použitie týmto spôsobom. V prípade injekčného podania Zirabevu priamo do oka (neschválené použitie) sa môžu vyskytnúť nasledovné vedľajšie účinky:

- infekcia alebo zápal očnej gule,
- začervenanie oka, malé čiastočky alebo škvrny v oku (plávajúce telieska), bolesť oka,
- videnie zábleskov svetla s plávajúcimi telieskami vedúce k určitej miere zhoršenia zraku,
- zvýšený očný tlak,
- krvácanie do oka.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

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

## **5. Ako uchovávať Zirabev**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchováajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Infúzne roztoky sa musia použiť okamžite po nariedení. Ak sa nepoužijú ihneď, za čas a podmienky uchovávanía počas používania je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností by nemali prekročiť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa infúzne roztoky nepripravili v sterilnom prostredí. Ak nariedenie prebehlo v sterilnom prostredí, Zirabev je stabilný po dobu 35 dní pri teplote 2 °C až 8 °C po nariedení a po dobu 48 hodín pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nepoužívajte Zirabev, ak pred podaním spozorujete, že obsahuje akékoľvek pevné častice alebo zmenil farbu.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Zirabev obsahuje

- Liečivo je bevacizumab. Každý ml koncentrátu obsahuje 25 mg bevacizumabu. Každá 4 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu. Každá 16 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mg bevacizumabu.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, kyselina jantárová, edetan disodný, polysorbát 80, hydroxid sodný (na úpravu pH) a voda na injekcie (pozri časť 2 „Zirabev obsahuje sodík“).

### Ako vyzerá Zirabev a obsah balenia

Zirabev je infúzny koncentrát. Koncentrát je číra až slabo opaleskujúca bezfarebná až svetlohnedá kvapalina v sklenenej injekčnej liekovke s gumovou zátkou. Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg bevacizumabu v 4 ml roztoku alebo 400 mg bevacizumabu v 16 ml roztoku. Každé balenie Zirabevu obsahuje jednu injekčnú liekovku.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Írsko

alebo

Pfizer Service Company BV, Hoge Wei 10, Zaventem, 1930, Belgicko

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

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

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**Deutschland**  
Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: +49 (0)800 8535555

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

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

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

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

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská Republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

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