BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aybintio 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml koncentrat indeholder 25 mg bevacizumab*.
Hvert 4 ml hætteglas indeholder 100 mg bevacizumab.
Hvert 16 ml hætteglas indeholder 400 mg bevacizumab.
Se pkt. 6.6. for anbefaling om fortynding og anden håndtering.

*Bevacizumab er et rekombinant humaniseret monoklonalt antistof, som fremstilles ved DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamster.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar til let opaliserende, farveløs til lysebrun væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Aybintio er, i kombination med kemoterapi baseret på fluoropyrimidin, indiceret til behandling af voksne patienter med metastatisk karcinom i colon eller rectum.

Aybintio er, i kombination med paclitaxel, indiceret til 1.-linjebehandling af voksne patienter med metastatisk brystkræft. Se pkt. 5.1 for yderligere oplysninger om human epidermal vækstfaktor receptor 2 (HER2)-status.

Aybintio er, i kombination med capecitabin, indiceret til 1.-linjebehandling af voksne patienter med metastatisk brystkræft, for hvem anden kemoterapi inklusive taxaner eller antracykliner ikke betragtes som værende hensigtsmæssig. Patienter, som har fået adjuverende behandling indeholdende taxan eller antracyklin inden for de sidste 12 måneder, bør udelukkes fra behandling med Aybintio i kombination med capecitabin. Se pkt. 5.1 for yderligere oplysninger HER2-status.

Aybintio er, i kombination med platinbaseret kemoterapi, indiceret til 1.-linjebehandling af voksne patienter med ikke-operabel fremskreden, metastatisk eller recidiverende, ikke-småcellet lungekræft. Undtaget herfra er lungekræft med overvejende planocellulær histologi.

Aybintio er, i kombination med erlotinib, indiceret til 1.linjebehandling hos voksne patienter med ikke-operabel fremskreden, metastatisk eller recidiverende ikke-planocellulær, ikke-småcellet lungekræft med *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)*-aktiverende mutationer (se pkt. 5.1).

Aybintio er, i kombination med interferon alfa-2a, indiceret til 1.-linjebehandling af voksne patienter med fremskreden og/eller metastatisk renalcellekarcinom.

Aybintio er, i kombination med carboplatin og paclitaxel, indiceret til frontlinjebehandling af voksne patienter med fremskreden *(International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) stadie III B, III C og IV) epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer (se pkt. 5.1).

Aybintio er, i kombination med carboplatin og gemcitabin eller i kombination med carboplatin og paclitaxel, indiceret til behandling af voksne patienter med første recidiv af platinsensitiv epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som ikke tidligere har fået behandling med bevacizumab eller andre vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF)-hæmmere eller VEGF-receptor-målrettede lægemidler.

Aybintio er, i kombination med paclitaxel, topotecan eller pegyleret liposomal doxorubicin, indiceret til behandling af voksne patienter med platin-resistent recidiverende epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som ikke har gennemgået mere end to kemoterapiregimer, og som ikke tidligere har fået behandling med bevacizumab, andre VEGF-hæmmere eller med VEGF-receptor-målrettede lægemidler (se pkt. 5.1).

Aybintio er, i kombination med paclitaxel og cisplatin eller alternativt med paclitaxel og topotecan, hos patienter, som ikke kan behandles med platin, indiceret til behandling af voksne patienter med persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Hætteglasset må ikke rystes.

Aybintio skal administreres under supervision af en læge med erfaring i anvendelse af antineoplastiske lægemidler.

Dosering

Metastatisk kolorektalkræft (mCRC)

Den anbefalede dosis af Aybintio administreres som intravenøs infusion og administreres enten som 5 mg/kg eller 10 mg/kg legemsvægt en gang hver 2. uge eller som 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg legemsvægt en gang hver 3. uge.

Det anbefales, at behandlingen fortsættes indtil progression af den underliggende sygdom eller indtil uacceptabel toksicitet.

Metastatisk brystkræft (mBC)

Den anbefalede dosis af Aybintio er 10 mg/kg legemsvægt en gang hver 2. uge eller 15 mg/kg legemsvægt en gang hver 3. uge administreret som intravenøs infusion.

Det anbefales, at behandlingen fortsættes indtil progression af den underliggende sygdom eller indtil uacceptabel toksicitet.

Ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)

1.-linjebehandling af ikke-planocellulær NSCLC i kombination med platinbaseret kemoterapi

Aybintio administreres sammen med platinbaseret kemoterapi i op til 6 behandlingsserier, efterfulgt af behandling med Aybintio som monoterapi indtil sygdomsprogression.

Den anbefalede dosis af Aybintio er 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg legemsvægt en gang hver 3. uge administreret som intravenøs infusion.

Klinisk effekt hos patienter med NSCLC er vist ved dosering af både 7,5 mg/kg og 15 mg/kg.

(se pkt. 5.1).

Det anbefales, at behandlingen fortsættes indtil progression af den underliggende sygdom eller indtil uacceptabel toksicitet.

1.-linjebehandling af ikke-planocellulær NSCLC med EGFR-aktiverende mutationer i kombination med erlotinib

Der skal udføres EGFR-mutationstest før igangsættelse af kombinationsbehandling med Aybintio og erlotinib. Det er vigtigt, at grundigt validerede og robuste metoder anvendes for at hindre falsk negative eller falsk positive resultater.

Den anbefalede dosis af Aybintio, når det anvendes sammen med erlotinib, er 15 mg/kg legemsvægt en gang hver 3. uge som intravenøs infusion.

Det anbefales, at behandling med Aybintio i tillæg til erlotinib fortsættes indtil sygdomsprogression.

Se produktresuméet for erlotinib for information vedrørende dosering og administration af erlotinib.

Fremskreden og/eller metastatisk renalcellekarcinom (mRCC)

Den anbefalede dosis af Aybintio er 10 mg/kg legemsvægt en gang hver 2. uge administreret som intravenøs infusion.

Det anbefales, at behandlingen fortsættes indtil progression af den underliggende sygdom eller indtil uacceptabel toksicitet.

Epitelial ovariecancer, tubacancer og primær peritonealcancer

Frontlinjebehandling
Aybintio administreres sammen med carboplatin og paclitaxel i op til 6 behandlingsserier, efterfulgt af fortsat behandling med Aybintio som monoterapi indtil sygdomsprogression eller i op til 15 måneder eller indtil uacceptabel toksicitet, alt efter hvad der forekommer først. Den anbefalede dosis af Aybintio er 15 mg/kg legemsvægt en gang hver 3. uge administreret som intravenøs infusion.

Behandling af platinfølsom recidiverende sygdom
Aybintio administreres enten sammen med carboplatin og gemcitabin i 6 og op til 10 behandlingsserier eller sammen med carboplatin og paclitaxel i 6 og op til 8 behandlingsserier, efterfulgt af fortsat behandling med Aybintio som monoterapi indtil sygdomsprogression. Den anbefalede Aybintio-dosis er 15 mg/kg legemsvægt en gang hver 3. uge administreret som intravenøs infusion.

Behandling af platinresistent recidiverende sygdom
Aybintio administreres i kombination med et af følgende stoffer - paclitaxel, topotecan (givet ugentligt) eller pegyleret liposomal doxorubicin. Den anbefalede Aybintio-dosis er 10 mg/kg kropsvægt en gang hver 2. uge som intravenøs infusion. Når Aybintio administreres i kombination med topotecan (givet på dag 1-5 hver 3. uge), er den anbefalede Aybintio-dosis 15 mg/kg kropsvægt en gang hver 3. uge som intravenøs infusion. Det anbefales, at behandlingen fortsætter indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (se pkt. 5.1, Studie MO22224).

Cervixcancer

Aybintio administreres i kombination med et af følgende kemoterapiregimer: paclitaxel og cisplatin eller paclitaxel og topotecan.

Den anbefalede dosis af Aybintio er 15 mg/kg kropsvægt en gang hver 3. uge som intravenøs infusion.

Det anbefales, at behandlingen fortsættes indtil progression af den underliggende sygdom eller indtil uacceptabel toksicitet (se pkt. 5.1)
Specielle patientgrupper

Ældre patienter
Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter ≥ 65 år.

Patienter med nedsat nyrefunktion
Sikkerheden og effekten er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion
Sikkerheden og effekten er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population
Bevacizumabs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Det er ikke relevant at anvende bevacizumab i den pædiatriske population for indikationerne behandling af cancer i kolon, rektum, bryst, lunge, ovarie, æggeleder, peritoneum, cervix og nyre.

Administration

Aybintio er til intravenøs anvendelse. Initialdosis skal gives over 90 minutter som intravenøs infusion. Hvis den første infusion tolereres godt, kan den næste infusion gives over 60 minutter. Hvis infusionen over 60 minutter tolereres godt, kan alle efterfølgende infusioner gives over 30 minutter.

Bør ikke administreres som intravenøs støddosis eller som bolus.
Det anbefales ikke at nedsætte dosis på grund af bivirkninger. Hvis det er påkrævet skal behandlingen enten seponeres permanent eller afbrydes midlertidigt, som beskrevet i pkt. 4.4.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

For instruktion i fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. Infusionsvæsker med Aybintio bør ikke administreres eller blandes med glucoseopløsninger. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Overfølsomhed over for præparater fremstillet i ovarieceller (CHO) fra kinesisk hamster eller andre rekombinante eller humaniserede antistoffer.
- Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed
For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Gastrointestinale perforationer og fistler (se pkt. 4.8)
Patienter kan have en øget risiko for gastrointestinal perforation og galdeblæreperforation, når de behandles med bevacizumab. En intra-abdominal inflammatorisk proces kan være en risikofaktor for gastrointestinal perforation hos patienter med metastatisk kolorektalkræft, og der skal derfor iagttages forsigtighed, når disse patienter behandles. Hos patienter, behandlet med bevacizumab for persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer, er tidligere strålebehandling en risikofaktor

for gastrointestinal perforation og alle patienter, som fik gastrointestinal perforation, havde tidligere fået strålebehandling,
Behandlingen skal seponeres permanent hos patienter, som udvikler gastrointestinal perforation.
Gastrointestinale-vaginale fistler i studie GOG-0240
Patienter, behandlet med bevacizumab for persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer, har en øget risiko for dannelse af fistler mellem vagina og alle dele af mave-tarmkanalen (gastrointestinale-vaginale fistler). Tidligere strålebehandling er en væsentlig risikofaktor for udvikling af gastrointestinale-vaginale fistler, og alle patienter, som fik gastrointestinale-vaginale fistler, havde tidligere fået strålebehandling. Recidiv af kræft indenfor strålefeltet af den tidligere strålebehandling er yderligere en risikofaktor for udvikling af gastrointestinale-vaginale fistler.

Ikke-gastrointestinale fistler (se pkt. 4.8)
Patienter kan have en øget risiko for udvikling af fistler, når de behandles med bevacizumab. Behandling med Aybintio skal seponeres permanent hos patienter med trakeo-øsofageale (TE) fistler eller med andre fistler af grad 4 [*US National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) version 3]. Der er kun begrænset information om fortsat brug af bevacizumab hos patienter med andre fistler. Seponering af Aybintio skal overvejes hos patienter med interne fistler, som ikke dannes i mave-tarmkanalen.

Sårhelingskomplikationer (se pkt. 4.8)
Bevacizumab kan påvirke sårhelingen negativt. Der har været rapporteret alvorlige sårhelingskomplikationer, herunder anastomotiske komplikationer, med dødelig udgang. Behandlingen bør tidligst påbegyndes 28 dage efter større operationer, eller efter såret er fuldstændig helet. Hos patienter, som udvikler problemer med sårheling under behandlingen, bør behandlingen seponeres indtil såret er fuldstændig helet. Behandlingen bør midlertidigt stoppes før elektiv kirurgi.

Der er i sjældne tilfælde rapporteret nekrotiserende fasciitis, inklusive dødelige tilfælde, hos patienter behandlet med bevacizumab; dette har som regel været sekundært til sårhelingskomplikationer, gastrointestinal perforation eller fisteldannelse. Aybintio bør seponeres hos patienter, der udvikler nekrotiserende fasciitis og relevant behandling straks påbegyndes.

Hypertension (se pkt. 4.8)
Der er observeret øget forekomst af hypertension hos bevacizumab-behandlede patienter. Kliniske sikkerhedsdata tyder på, at hyppigheden af hypertension sandsynligvis er dosisafhængig. Allerede eksisterende hypertension skal være tilstrækkelig kontrolleret, inden Aybintio-behandling påbegyndes. Der foreligger ingen information om effekten af bevacizumab hos patienter, der har ukontrolleret hypertension ved behandlingens påbegyndelse.

Det anbefales at kontrollere blodtrykket under behandlingen.

I de fleste tilfælde kunne hypertensionen kontrolleres tilstrækkeligt ved anvendelse af standard antihypertensionsbehandling, der er tilpasset den individuelle situation og patient. Diuretika bør ikke anvendes til behandling af hypertension hos patienter, som får cisplatinbaseret kemoterapi. Aybintio skal seponeres permanent, hvis en klinisk signifikant hypertension ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med standard antihypertensionsbehandling, eller hvis patienten udvikler hypertensiv krise eller hypertensiv encefalopati.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) (se pkt. 4.8)
Der har været sjældne tilfælde af bevacizumab-behandlede patienter, som har udviklet symptomer, der stemmer overens med PRES, en sjælden neurologisk forstyrrelse, som kan optræde med blandt andre følgende tegn og symptomer: Kramper, hovedpine, forandret mental status, visuelle forstyrrelser eller kortikal blindhed, med eller uden tilknyttet hypertension. PRES-diagnosen kræver bekræftelse ved en hjernescanning, fortrinsvist magnetisk resonans- (MR) skanning. For patienter, der udvikler PRES, anbefales behandling af symptomerne samt kontrol af hypertensionen samtidig med, at Aybintio-behandlingen afbrydes. Sikkerheden ved at genoptage behandlingen med bevacizumab hos patienter, der tidligere har udviklet PRES, er ikke kendt.

Proteinuri (se pkt. 4.8)
Patienter, som tidligere har haft hypertension, kan have øget risiko for at udvikle proteinuri, når de behandles med bevacizumab. Der er evidens for, at alle grader af proteinuri (*US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Event* [NCI-CTCAE v.3]) kan være relateret til dosis. Det anbefales at teste for proteinuri med en urinstix før og under behandlingen. Grad 4 proteinuri (nefrotisk syndrom) blev set hos op til 1,4% af de patienter, som blev behandlet med bevacizumab. Behandlingen skal seponeres permanent hos patienter, som udvikler nefrotisk syndrom [NCI-CTCAE v.3].

Arteriel tromboemboli (se pkt. 4.8)
I kliniske studier var forekomsten af arterielle tromboemboliske bivirkninger, inklusive cerebrovaskulære tilfælde, transitorisk iskæmisk attak og myokardieinfarkter højere hos patienter, som fik bevacizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med patienter, som fik kemoterapi alene.

Patienter, som behandles med bevacizumab samt kemoterapi, og som har en anamnese med arterielle tromboemboliske hændelser eller, diabetes eller er over 65 år, har en øget risiko for at udvikle arterielle tromboemboliske bivirkninger under behandlingen. Der skal iagttages forsigtighed, når disse patienter behandles med Aybintio.

Behandlingen skal seponeres permanent hos patienter, som udvikler arterielle tromboemboliske bivirkninger.

Venøs tromboemboli (se pkt. 4.8)
Patienter i bevacizumab-behandling kan have risiko for at udvikle venøse tromboemboliske bivirkninger, herunder lungeemboli.

Patienter, behandlet med bevacizumab for persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer i kombination med paclitaxel og cisplatin, kan have en øget risiko for venøse tromboemboliske bivirkninger.

Aybintio skal seponeres hos patienter med livstruende (grad 4) tromboemboliske bivirkninger, herunder lungeemboli (NCI-CTCAE v. 3). Patienter med tromboemboliske bivirkninger ≤ grad 3 (NCI-CTCAE v. 3) skal monitoreres nøje.

Blødninger
Patienter, som behandles med bevacizumab, har en øget risiko for at udvikle blødning, særligt tumorassocieret blødning. Aybintio bør seponeres permanent hos patienter, som får grad 3 eller 4 blødninger (NCI-CTCAE v. 3) under behandlingen med bevacizumab (se pkt. 4.8).

Patienter med ubehandlede CNS-metastaser, verificeret ved billeddiagnostik eller tegn og symptomer, er rutinemæssigt blevet udeladt af kliniske studier med bevacizumab. Derfor er risikoen for CNS-blødning hos disse patienter ikke blevet undersøgt prospektivt i randomiserede kliniske studier (se pkt. 4.8). Patienter skal overvåges for tegn og symptomer på CNS-blødning, og behandling med Aybintio skal seponeres i tilfælde af intrakranial blødning.

Der findes ingen informationer om sikkerhedsprofilen af bevacizumab hos patienter med kongenit hæmoragisk diatese, erhvervet koagulationsdefekt eller hos patienter, som får fuld dosis af antikoagulantia for behandling af tromboemboli, før behandlingen med bevacizumab påbegyndes, da sådanne patienter ikke indgik i de kliniske studier. Der skal derfor iagttages forsigtighed, før behandlingen påbegyndes hos disse patienter. Patienter, der udviklede venøs trombose under behandlingen, så dog ikke ud til at have en øget risiko for udvikling af blødning af grad 3 eller derover (NCI-CTCAE v. 3), når de blev behandlet med en fuld warfarin-dosis og bevacizumab samtidigt.

Pulmonal blødning/hæmoptyse
Patienter med ikke små-cellet lungekræft, som behandles med bevacizumab, kan have risiko for svære og i visse tilfælde dødelige pulmonale blødninger/hæmoptyse. Patienter med nylig pulmonal blødning/hæmoptyse (> 2,5 ml rødt blod) bør ikke behandles med bevacizumab.

Aneurismer og arterielle dissektioner
Brug af VEGF-hæmmere hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelse af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Inden indledning af behandling med Aybintio bør denne risiko overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller tidligere aneurisme.

Kongestiv hjerteinsufficiens (CHF) (se pkt. 4.8)
Bivirkninger, som er forenelige med CHF, er rapporteret i kliniske studier. Fundene spændte fra asymptomatisk fald i venstre ventrikels uddrivningsfraktion til symptomatisk CHF, der krævede behandling eller indlæggelse. Der bør udvises forsigtighed, når patienter med klinisk signifikant hjertesygdom, såsom hjertekarsygdom eller kongestiv hjerteinsufficiens, behandles med bevacizumab.

De fleste patienter, som fik CHF, havde metastatisk brystkræft og var tidligere behandlet med antracykliner, havde fået strålebehandling af venstre brystvæg eller havde andre risikofaktorer for CHF.

Hos patienter i AVF3694g, som blev behandlet med antracykliner, og som ikke havde været behandlet med antracykliner tidligere, blev der ikke observeret øget hyppighed af CHF (alle grader) i gruppen, som blev behandlet med antracyklin + bevacizumab, sammenlignet med gruppen, som blev behandlet med antracykliner alene. CHF-bivirkninger af grad 3 eller højere var lidt hyppigere hos patienter i behandling med bevacizumab i kombination med kemoterapi end hos patienter, som blev behandlet med kemoterapi alene. Dette er i overensstemmelse med resultater i andre studier af metastatisk brystkræft hos patienter, som ikke fik samtidig behandling med antracykliner (NCI-CTCAE v. 3) (se pkt. 4.8).

Neutropeni og infektioner (se pkt. 4.8)
Der er observeret en øget hyppighed af alvorlig neutropeni, febril neutropeni eller infektion med eller uden alvorlig neutropeni (herunder nogle dødsfald) hos patienter, som blev behandlet med visse myelotoksiske kemoterapiregimer plus bevacizumab i forhold til kemoterapi alene. Dette er hovedsageligt blevet observeret i kombination med platin- eller taxanbaserede terapier i behandlingen af NSCLC, mBC og i kombination med paclitaxel og topotecan i behandlingen af persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer.

Overfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaktisk shock)/infusionsreaktioner (se pkt. 4.8)
Der er risiko for, at patienterne udvikler infusions-/overfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaktisk shock). Omhyggelig monitorering af patienten anbefales under og efter administration af bevacizumab, som det forventes ved enhver infusion af et terapeutisk humaniseret monoklonalt antistof. Hvis der opstår en reaktion, skal infusionen ophøre og passende medicinsk behandling iværksættes. En systematisk præmedicinering anbefales ikke.

Osteonekrose af kæben (se pkt. 4.8)
Tilfælde af osteonekrose af kæben er blevet rapporteret hos kræftpatienter behandlet med bevacizumab. De fleste havde tidligere eller samtidigt fået behandling med intravenøse bisfosfonater, hvor osteonekrose af kæben er en kendt risiko. Der bør udvises forsigtighed, når bevacizumab og intravenøse bisfosfonater administreres samtidigt eller sekventielt.

Invasive tandprocedurer er også en kendt risikofaktor. Tandundersøgelse og passende forebyggende tandbehandling bør overvejes før behandling med Aybintio. Hvis muligt bør invasive tandprocedurer undgås hos patienter, som tidligere er blevet eller bliver behandlet med intravenøse bisfosfonater.

Intravitreal anvendelse
Aybintio er ikke formuleret til intravitreal anvendelse.

Øjensygdomme
Individuelle tilfælde og samling af tilfælde med alvorlige okulære bivirkninger er blevet rapporteret efter ikke-godkendt intravitreal anvendelse af bevacizumab i hætteglas godkendt til intravenøs administration til kræftpatienter. Disse bivirkninger inkluderede infektiøs endophthalmitis, intraokulær inflammation såsom steril endophthalmitis, uveitis og vitritis, nethindeløsning, rift i pigmentepitelcellelaget i nethinden, forhøjet intraokulært tryk, intraokulær blødning såsom corpus vitreum blødning eller nethindeblødning og konjunktival blødning. Nogle af disse bivirkninger resulterede i varierende grader af synstab, herunder permanent blindhed.

Systemiske bivirkninger efter intravitreal anvendelse
Der er påvist nedsat koncentration af cirkulerende vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) efter intravitreal anti-VEGF-behandling. Systemiske bivirkninger, herunder ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske bivirkninger, er blevet rapporteret efter intravitreal injektion af VEGF-hæmmere.

Ovariesvigt/fertilitet
Bevacizumab kan nedsætte fertiliteten hos kvinder (se pkt. 4.6 og 4.8). Fertilitetsbevarende strategier bør derfor drøftes med kvinder i den fertile alder før igangsættelse af bevacizumab-behandling.

Natriumindhold
Dette lægemiddelindeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Effekt af antineoplastiske lægemidler på bevacizumabs farmakokinetik
Der er ikke observeret klinisk relevante interaktioner på bevacizumabs farmakokinetik af samtidigt administreret kemoterapi,baseret på resultaterne fra populationsfarmakokinetiske analyser. Der var hverken statistisk signifikante eller klinisk relevante forskelle på bevacizumabs clearance hos patienter, som fik bevacizumab monoterapi, i forhold til patienter, som fik bevacizumab i kombination med interferon alfa-2a, erlotinib eller kemoterapiregimer (IFL, 5-FU/LV, carboplatin/paclitaxel, capecitabin, doxorubicin eller cisplatin/gemcitabin).

Bevacizumabs effekt på farmakokinetikken af andre antineoplastiske lægemidler
Der er ikke observeret klinisk relevante interaktioner af bevacizumab på farmakokinetikken af samtidig administreret interferon alfa 2a, erlotinib (og den aktive metabolit OSI-420) eller af følgende kemoterapeutika: irinotecan (og den aktive metabolit SN38), capecitabin, oxaliplatin (bestemt ved måling af frit og totalt platin) og cisplatin. Der kan ikke drages konklusion vedrørende bevacizumabs påvirkning af gemcitabins farmakokinetik.

Kombination af bevacizumab og sunitinibmaleat
I to kliniske studier omhandlende metastatisk renalcellekarcinom, blev mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi (MAHA) rapporteret hos 7 ud af 19 patienter behandlet med bevacizumab (10 mg/kg hver 2. uge) og sunitinibmaleat (50 mg daglig) i kombination.

MAHA er en hæmolytisk lidelse, som kan optræde med fragmentering af røde blodlegemer, anæmi og thrombocytopeni. Nogle patienter kan derudover lide af hypertension (inklusive hypertensive kriser), forhøjet kreatinin og neurologiske symptomer. Alle symptomerne var reversible efter afbrydelse af behandling med bevacizumab og sunitinibmaleat (se *Hypertension*, *Proteinuria*, *PRES* i pkt. 4.4).

Kombination med platin- eller taxanbaserede terapier (se pkt. 4.4 og 4.8)
Øget hyppighed af alvorlig neutropeni, febril neutropeni eller infektion med eller uden alvorlig neutropeni (herunder nogle dødsfald) er hovedsagelig blevet observeret hos patienter behandlet med platin- eller taxanbaserede terapier i behandlingen af NSCLC og mBC.

Strålebehandling
Sikkerheden og effekten af samtidigt administreret strålebehandling og bevacizumab er ikke fastlagt.

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-monoklonale antistoffer i kombination med kemoterapi, som indeholder bevacizumab
Der er ikke udført interaktionsstudier. EGFR-monoklonale antistoffer bør ikke anvendes til behandling af metastatisk kolorektalkræft i kombination med kemoterapi, som indeholder bevacizumab. Resultater fra de randomiserede fase III-studier, PACCE og CAIRO-2, hos patienter med metastisk karcinom i colon eller rectum tyder på, at anvendelse af anti-EGFR monoklonale antistoffer, henholdsvis panitumumab og cetuximab, i kombination med bevacizumab og kemoterapi, er forbundet med nedsat progressionsfri overlevelse (PFS) og/eller samlet overlevelse (OS) samt øget toksicitet sammenlignet med bevacizumab og kemoterapi alene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder
Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv kontraception under og i op til 6 måneder efter behandling.

Graviditet
Der er ingen data fra kliniske studier om anvendelse af bevacizumab til gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet, inklusive malformationer (se pkt. 5.3). Det vides, at IgG passerer placentabarrieren, og bevacizumab forventes at hæmme angiogenesen hos fostret og er dermed under mistanke for at kunne forårsage alvorlige medfødte misdannelser ved indgivelse under graviditet. Efter markedsføring er der observeret tilfælde af anormaliteter hos fostre, hvor moderen er blevet behandlet med bevacizumab alene eller i kombination med kemoterapeutika med kendt embryotoksicitet (se pkt. 4.8). Bevacizumab er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Amning
Det vides ikke, om bevacizumab udskilles i human mælk. Idet maternel IgG udskilles i mælk, og da bevacizumab kan skade barnets vækst og udvikling (se pkt. 5.3), skal kvinden stoppe med at amme under behandlingen og i mindst 6 måneder efter sidste bevacizumabdosis.

Fertilitet
Toksicitetsstudier på dyr med gentagne doser har vist, at bevacizumab kan have en ugunstig virkning på hunners fertilitet (se pkt. 5.3). I et fase III-studie med adjuverende behandling hos patienter med coloncancer har et substudie med præmenopausale kvinder vist en højere hyppighed af nye tilfælde af ovariesvigt i bevacizumab-gruppen sammenlignet med kontrolgruppen. Ovariefunktionen blev genoprettet hos størstedelen af patienterne efter seponering af bevacizumab. Langtidsvirkningerne af bevacizumab-behandling på fertiliteten er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bevacizumab påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.
Alligevel er søvnighed og synkope blevet rapporteret ved anvendelse af bevacizumab (se tabel 1, pkt. 4.8). Hvis patienter oplever symptomer, som påvirker deres syn eller koncentration eller deres reaktionsevne, bør de frarådes at køre bil eller betjene maskiner indtil symptomerne aftager.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen
Sikkerhedsprofilen for bevacizumab er baseret på data fra kliniske studier med over 5.700 patienter med forskellige maligne sygdomme, som primært blev behandlet med bevacizumab i kombination med kemoterapi.

De alvorligste bivirkninger var:

- Gastrointestinale perforationer (se pkt. 4.4).
- Blødninger, inklusive pulmonal blødning/hæmoptyse, som er mere almindelig hos patienter med ikke-småcellet lungekræft (se pkt. 4.4).
- Arteriel tromboemboli (se også pkt. 4.4).

De hyppigst observerede bivirkninger i alle kliniske studier hos patienter, som fik bevacizumab, var hypertension, træthed eller asteni, diarré og abdominalsmerter.

Analyser af de kliniske sikkerhedsdata tyder på, at forekomst af hypertension og proteinuri efter behandling med bevacizumab sandsynligvis er dosisafhængig.

Bivirkninger i tabelform

Bivirkninger, som er opsummeret i dette afsnit, er delt ind i følgende frekvenskategorier: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 og 2 opsummerer de bivirkninger, som er associeret til brugen af bevacizumab i kombination med forskellige kemoterapiregimer til flere forskellige indikationer, i henhold til MedDRA-systemorganklasse.

Tabel 1 viser frekvensen af alle bivirkninger, hvor der er fastslået årsagssammenhæng med bevacizumab gennem

- komparativ incidens, som er konstateret mellem behandlingsarme i kliniske studier (med mindst 10 % forskel i forhold til kontrolarmen for NCI-CTCAE grad 1-5 bivirkninger eller med mindst 2 % forskel i forhold til kontrolarmen for NCI-CTCAE grad 3-5 bivirkninger),
- sikkerhedsstudier efter markedsføringstilladelse,
- spontane indberetninger,
- epidemiologiske studier/non-interventionsstudier eller observationsstudier,
- eller ved evaluering af individuelle rapporter.

Tabel 2 viser frekvensen af alvorlige bivirkninger. Alvorlige bivirkninger defineres som bivirkninger med mindst 2 % forskel i forhold til kontrolarmen i kliniske studier for NCI-CTCAE grad 3-5 bivirkninger. Tabel 2 inkluderer også bivirkninger, som markedsføringsindehaver har vurderet som klinisk signifikante eller alvorlige.

Postmarketing-bivirkninger er inkluderet i både tabel 1 og 2, hvis relevant. Detaljeret information om disse postmarketing-bivirkninger er givet i tabel 3.

I tabellerne er bivirkningerne anført under den relevante frekvenskategori i henhold til den højeste frekvens, som observeredes ved nogen indikation.
Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne anført med de alvorligste først.

Nogle af bivirkningerne er almindelige ved behandling med kemoterapi, men bevacizumab kan forværre disse bivirkninger, når det gives i kombination med kemoterapi, f.eks. palmoplantar erytrodysæstesisyndrom med pegyleret liposomal doxorubicin eller capecitabin, perifer sensorisk neuropati med paclitaxel eller oxaliplatin, negleproblemer og alopeci med paclitaxel og paronykie med erlotinib.

Tabel 1. Frekvenser for bivirkninger

System-organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almind-elig	Sjælden	Meget sjælden	Hyppighed ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Sepsis Absces[b,d] Cellulitis Infektion Urinvejs-infektion		Nekroti-serende fasciitis[a]		
Blod og lymfe-system	Febril neutropeni Leukopeni Neutropeni[b] Trombo-cytopeni	Anæmi Lymfopeni				
Immun-systemet		Overfølsom-hed Infusions-reaktioner[a,b,d]		Anafylakt isk shock		
Meta-bolisme og ernæring	Anoreksi Hypo-magnesiæmi Hyponatriæmi	Dehydrering				
Nerve-systemet	Perifer sensorisk neuropati[b] Dysartri Hovedpine Dysgeusi	Cerebro-vaskulære hændelse Synkope Søvnighed		Posteriort reversi-belt encefalo-pati syndrom [a.b.d]	Hyper-tensiv encefalo-pati[a]	
Øjne	Øjengener Tåreflåd					
Hjerte		Kongestivt hjertesvigt[b,d] Supra-ventrikulær takykardi				
Vaskulære sygdomme	Hyper-tension [b,d] Tromboemboli (venøs)[b,d]	Trombo-emboli (arteriel)[b,d] Blødning[b,d] Dyb vene-trombose				Renal trombotisk mikro-angiopati[a,b] Aneurismer og arterielle dissektioner

System-organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almind-elig	Sjælden	Meget sjælden	Hyppighed ikke kendt
Luftveje, thorax og media-Stinum	Dyspnø Rinitis Epistaxis Hoste	Pulmonal blødning/ Hæmo-ptyse[b,d] Lungeemboli Hypoksi Dysfoni[a]				Pulmonal hyper-tension[a] Næseseptum-perforation[a]
Mave-tarm-kanalen	Rektal-blødning Stomatitis Obstipation Diarré Kvalme Opkastning Abdominal-smerter	Gastrointes-tinal perforation[b,d] Intestinal perforation Ileus Intestinal obstruktion Rektovaginal e fistler[d,e] Gastro-intestinale forstyrrelser Proktalgi				Gastro-intestinalt ulcus[a]
Lever og galdeveje						Galde-blære-perfora-tion[a,b]
Hud og subkutane væv	Sårhelings-komplika-tioner[b,d] Eksfoliativ dermatitis Tør hud Misfarvet hud	Palmo-plantar erytro-dysæstesi-syndrom				
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi Myalgi	Fistler[b,d] Muskel-svaghed Rygsmerter				Osteo-nekrose af kæben[a] Ikke-mandibulær osteo-nekrose[a,f]
Nyrer og urinveje	Proteinuri[b]					
Det re-produktive system og mammae	Ovariesvigt[b,c,d]	Bækken-smerter				
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme						Føtale anormali-teter[a,b]
Almene symptomer og reaktioner på admini-	Asteni Træthed Pyreksi Smerte Slimhinde-inflammation	Letargi				

System-organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almind-elig	Sjælden	Meget sjælden	Hyppighed ikke kendt
strations-stedet						
Under-søgelser	Vægttab					

Hvis bivirkningerne i kliniske studier er registreret som både bivirkning af alle grader og bivirkning af grad 3-5, er den højeste frekvens, som er observeret hos patienter, rapporteret. Data er ikke justeret for forskelle i tidspunktet i behandlingsforløbet.

[a] For yderligere information henvises til Tabel 3 'Bivirkninger rapporteret post-marketing'.

[b] Termerne repræsenterer grupperede bivirkninger, der beskriver et medicinsk koncept frem for en enkelttilstand eller den foretrukne term i MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Denne gruppe medicinske termer kan involvere samme underliggende patofysiologi (fx arterielle tromboemboliske bivirkninger inklusive cerebrovaskulære tilfælde, myokardieinfarkt, transitorisk iskæmisk attak og andre arterielle tromboemboliske hændelser).

[c] Baseret på et substudie fra NSABP C-08 med 295 patienter.

[d] For yderligere information henvises til nedenstående afsnit "Yderligere information om visse alvorlige bivirkninger".

[e] Rektovaginale fistler er de hyppigste fistler i kategorien gastrointestinale-vaginale fistler.

[f] Kun observeret i den pædiatriske population.

Tabel 2. Frekvens af alvorlige bivirkninger

System-organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke alminde-lig	Sjælden	Meget sjælden	Hyppighed ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Sepsis Cellulitis Absces[a,b,d] Infektion Urinvejs-infektion				Nekroti-serende fasciitis[c]
Blod og lymfesystem	Febril neutropeni Leukopeni Neutropeni[a] Trombo-cytopeni	Anæmi Lymfopeni				
Immun-systemet		Overføl-sømhed Infusions-reaktioner[a,b,c]		Anafyla ktisk shock		
Meta-bolisme og ernæring		Dehydrering Hypo-natriæmi				
Nerve-systemet	Perifer sensorisk neuropati[a]	Cerebro-vaskulære tilfælde Synkope Søvnighed Hovedpine				Posteriort reversibelt encefalo-pati syndrom[a.b.c] Hyper-tensivencefal-opati[c]

System-organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Hyppighed ikke kendt
Hjerte		Kongestivt hjertesvigt[a,b] Supra-ventrikulær takykardi				
Vaskulære sygdomme	Hyper-tension[a,b]	Trombo-emboli (arteriel)[a,b] Blødning[a,b] Trombo-emboli (venøs)[b] Dyb vene-trombose				Renal trombotisk mikro-angiopati[b,c] Aneurismer og arterielle dissektioner
Luftveje, thorax og mediast-Inum		Pulmonal blødning/ hæmoptyse[a,b] Lungeemboli Epistaxis Dyspnø Hypoksi				Pulmonal hyper-tension[c] Næseseptum-perforation[c]
Mave-tarm-kanalen	Diarré Kvalme Opkastning Abdominal-smerter	Intestinal perforation Ileus Intestinal obstruktion Rekto-vaginale fistler[c,d] Gastro-intestinale forstyrrelser Stomatitis Proktalgi				Gastro-intestinal perfora-tion[a,b] Gastro-intestinalt ulcus[c] Rektal-blødning
Lever og galdeveje						Galdeblære-perforation[a,b]
Hud og subkutane væv		Sårhelings-komplika-tioner[a,b] Palmoplantar erytro-dysæstesi-syndrom				

System-organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Hyppighed ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv		Fistler[a,b] Myalgi Artralgi Muskel-svaghed Rygsmerter				Osteonekrose af kæben[b,c]
Nyrer og urinveje		Proteinuri[a,b]				
Det reproduktive system og mammae		Bækken-smerter				Ovariesvigt[a,b]
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme						Føtale anormaliteter[a,c]
Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet	Asteni Træthed	Smerter Letargi Slimhinde-inflammation				

Tabel 2 viser frekvensen af alvorlige bivirkninger. Alvorlige bivirkninger defineres som bivirkninger med mindst 2 % forskel i forhold til kontrolarmen i kliniske studier for NCI-CTCAE grad 3-5 bivirkninger. Tabel 2 inkluderer også bivirkninger, som markedsføringsindehaver har vurderet som klinisk signifikante eller alvorlige. Disse klinisk signifikante bivirkninger blev rapporteret i kliniske studier, men grad 3-5 bivirkningerne opfyldte ikke grænsen på mindst 2 % forskel i forhold til kontrolarmen. Tabel 2 indeholder også klinisk signifikante bivirkninger, som kun blev set post-marketing, og derfor kendes hverken frekvensen eller NCI-CTCAE-graden. Disse klinisk signifikante bivirkninger er derfor inkluderet i Tabel 2 under kolonnen ”Hyppighed ikke kendt”

[a] Termerne repræsenterer grupperede bivirkninger, der beskriver et medicinsk koncept frem for en enkelttilstand eller MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) foretrukne term. Denne gruppe medicinske termer kan involvere samme underliggende patofysiologi (fx arterielle tromboemboliske bivirkninger inklusive cerebrovaskulære tilfælde, myokardieinfarkt, transitorisk iskæmisk attak og andre arterielle tromboemboliske bivirkninger).
[b] For yderligere information henvises til nedenstående afsnit "Yderligere information om visse alvorlige bivirkninger".
[c] For yderligere information se tabel 3 ”Bivirkninger rapporteret post-marketing”
[d] Rektovaginale fistler er de hyppigste fistler i kategorien gastrointestinale-vaginale fistler.

Beskrivelse af udvalgte alvorlige bivirkninger

Gastrointestinale perforationer og fistler (se pkt. 4.4.)
Bevacizumab er blevet forbundet med alvorlige tilfælde af gastrointestinal perforation.

Gastrointestinal perforation er blevet rapporteret i kliniske studier med en hyppighed på mindre end 1 % hos patienter ikke-småcellet lungekræft, op til 1,3 % hos patienter med metastatisk brystkræft, op til 2,0 % hos patienter med metastatisk renalcellekarcinom eller hos patienter med ovariecancer og op til 2,7 % (herunder gastrointestinale fistler og abscesser) hos patienter med metastatisk kolorektalkræft. Fra et klinisk studie hos patienter med persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer (studie GOG-0240), blev gastrointestinale perforationer (alle grader) rapporteret hos 3,2 % af patienterne og alle havde tidligere fået stråling af bækkenet.

Forekomsten af disse bivirkninger varierede i type og intensitet fra fri luft set på et almindeligt røntgenbillede af abdomen og som normaliseredes uden behandling til perforation af colon med abdominal absces og dødeligt udfald. I nogle af disse tilfælde var intraabdominal inflammation allerede erkendt, enten fra mavesår, tumornekrose, divertikulitis eller kemoterapiassocieret colitis.

Der blev rapporteret dødelig udgang i ca. en tredjedel af de alvorlige tilfælde af gastrointestinal perforation, hvilket svarer til 0,2-1 % af alle bevacizumab-behandlede patienter.

I kliniske studier med bevacizumab er gastrointestinale fistler (alle grader) blevet rapporteret hos op til 2 % af patienterne med metastatisk kolorektalkræft og ovariecancer, men blev også rapporteret mindre hyppigt hos patienter med andre cancertyper.

Gastrointestinale-vaginale fistler i GOG-0240 studiet
I et studie hos patienter med persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer var forekomsten af gastrointestinale-vaginale fistler 8,3 % hos bevacizumab-behandlede patienter og 0,9 % i kontrolgruppen. Alle havde tidligere fået strålebehandling af bækkenet. Forekomsten af gastrointestinale-vaginale fistler hos patienter, som var behandlet med bevacizumab + kemoterapi, var højere hos patienter med recidiv indenfor strålefeltet af tidligere strålebehandling (16,7 %) sammenlignet med patienter, som ikke tidligere havde fået strålebehandling og/eller patienter med ingen recidiv indenfor strålefeltet af tidligere strålebehandling (3.6 %). Den tilsvarende forekomst hos kontrolgruppen, som blev behandlet med kemoterapi alene, var henholdsvis 1,1 % og 0,8 %. Patienter, som får gastroinstestinale-vaginale fistler, kan også have tarmobstruktion, som kræver kirurgisk indgreb såvel som stomi.

Ikke gastrointestinale fistler (se pkt. 4.4)
Brugen af bevacizumab er blevet forbundet med alvorlige tilfælde af fistler, herunder også letale tilfælde.

I et klinisk studie hos patienter med persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer (GOG-0240) blev det rapporteret, at 1,8 % af de bevacizumab-behandlede patienter og 1,4 % af patienterne i kontrolgruppen havde haft ikke-gastrointestinale -vaginale, -vesikale eller gynækologiske fistler.

Ved forskellige indikationer er der set fistler, der involverer andre dele af kroppen end mave-tarmkanalen (f.eks. bronkopleurale og biliære fistler). Dette er rapporteret med en frekvens, der svarer til ikke almindelig (≥ 0,1 % til < 1 %). Fistler er også rapporteret post-marketing.

Bivirkningerne blev rapporteret ved forskellige tidspunkter i behandlingen fra en uge efter behandlingsstart med bevacizumab til mere end et år efter. De fleste bivirkninger optrådte inden for de første 6 måneder af behandlingen.

Sårheling (se pkt. 4.4)
Da bevacizumab kan påvirke sårheling negativt, blev patienter som havde fået foretaget større operationer indenfor de sidste 28 dage, ekskluderet fra deltagelse i kliniske studier i fase III.

I kliniske studier for metastatisk kolorektalkræft var der ingen forøget risiko for postoperativ blødning eller sårhelingskomplikationer hos patienter, der fik foretaget større kirurgiske indgreb mellem 28 og 60 dage før påbegyndelsen af behandlingen med bevacizumab. Der blev observeret en forøget hyppighed af postoperativ blødning eller sårhelingskomplikationer ved større kirurgiske indgreb i op til 60 dage efter indgrebet, hvis patienten var i behandling med bevacizumab på tidspunktet for operationen. Hyppigheden varierede mellem 10 % (4/40) og 20 % (3/15).

Der har været rapporteret alvorlige sårhelingskomplikationer, herunder anastomotiske komplikationer, hvoraf nogle havde dødelig udgang.

I kliniske studier omhandlende lokalt recidiverende eller metastatisk brystkræft blev der observeret sårhelingskomplikationer af grad 3-5 hos op til 1,1 % af patienterne, som fik bevacizumab, og hos op til 0,9 % af patienterne i kontrolarmene (NCI-CTCAE v. 3).

I kliniske studier af ovariecancer blev der observeret sårhelingskomplikationer af grad 3-5 hos op til 1,8 % af patienterne i bevacizumab-armen i forhold til 0,1 % i kontrolarmen (NCI-CTCAE v. 3).

Hypertension (se pkt. 4.4)
I kliniske studier, med undtagelse af studie JO25567, var den totale hyppighed af hypertension (alle grader) på op til 42,1 % i bevacizumab-armene sammenlignet med en hyppighed på op til 14 % i kontrol-armene. Den totale hyppighed af NCI-CTC grad 3 og 4 hypertension blev set hos mellem 0,4 % og 17,9 % af patienterne, som fik bevacizumab. Grad 4 hypertension (hypertensiv krise) forekom hos op til 1,0 % af patienterne, som fik bevacizumab og kemoterapi, i forhold til op til 0,2 % af patienterne, som fik kemoterapi alene.

I studie JO25567 blev hypertension af alle grader observeret hos 77,3 % af patienterne, som fik bevacizumab i kombination med erlotinib, som 1.-linje behandling af ikke-planocellulær NSCLC med EGFR- aktiverende mutationer, sammenlignet med 14,3 % af patienterne, som blev behandlet med erlotinib alene. Hypertension af grad 3 forekom hos 60,0 % af patienterne, som fik bevacizumab i kombination med erlotinib, sammenlignet med 11,7 % hos patienterne, som blev behandlet med erlotinib alene. Der var ingen tilfælde af hypertension af grad 4 eller 5.

Hypertension blev generelt adækvat behandlet med orale antihypertensiva som f.eks. ACE-hæmmere, diuretika og calciumantagonister. Hypertension resulterede sjældent i afbrydelse af bevacizumab-behandlingen eller hospitalsindlæggelse.

Meget sjældne tilfælde af hypertensiv encefalopati er rapporteret, enkelte var dødelige.

Risikoen for bevacizumab-associeret hypertension korrelerede ikke med patienternes *baseline*-karakteristika, med den underliggende sygdom eller med anden samtidig behandling.

*Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRE*S) (se pkt. 4.4)
Der har været sjældne rapporter om symptomer, der stemmer overens med PRES, en sjælden neurologisk forstyrrelse, hos bevacizumab-behandlede patienter. Symptomerne kan inkludere kramper, hovedpine, forandret mental status, visuelle forstyrrelser eller kortikal blindhed, med eller uden tilknyttet hypertension. Det kliniske billede af PRES er ofte uspecifikt, og diagnosticeringen kræver derfor en bekræftelse ved en hjernescanning, helst magnetisk resonans- (MR) skanning.

For patienter, der udvikler PRES, anbefales tidlig opdagelse af symptomerne sammen med hurtig behandling af specifikke symptomer, herunder kontrol af hypertension (hvis der er tilknyttet en alvorlig ukontrolleret hypertension) samtidig med, at bevacizumab-behandlingen afbrydes. Symptomerne forsvinder normalt eller bedres i løbet af et par dage efter behandlingsafbrydelse, selvom nogle patienter har oplevet neurologiske sequalae. Sikkerheden ved at genoptage behandlingen med bevacizumab hos patienter, der tidligere har udviklet PRES, er ikke kendt.

I kliniske studer er der rapporteret 8 tilfælde af PRES. To af de otte tilfælde var ikke radiologisk bekræftet med MR-skanning.

Proteinuri (se pkt. 4.4)
Proteinuri er blevet rapporteret hos mellem 0,7 % og 54,7 % af patienterne, som fik bevacizumab i kliniske studier.

Proteinurien varierede i sværhed fra klinisk symptomfri, forbigående, spor af protein i urinen til nefrotisk syndrom, dog med størstedelen som grad 1 proteinuri (NCI-CTCAE v. 3). Der blev rapporteret grad 3 proteinuri hos op til 10,9 % af de behandlede patienter. Grad 4 proteinuri (nefrotisk syndrom) blev set hos op til 1,4 % af de behandlede patienter. Det anbefales at teste for proteinuri før start på bevacizumab-behandling I de fleste kliniske studier medførte proteinkoncentrationer på ≥ 2 g/24 timer i urinen til seponering af bevacizumab-behandlingen, indtil der var nået et niveau på < 2 g/24 timer.

Blødning (se pkt. 4.4)
I kliniske studier inden for alle indikationer spændte hyppigheden af NCI-CTCAE v.3 grad 3-5 blødning fra 0,4 % til 6,9 % hos bevacizumab-behandlede patienter *versus* 4,5 % hos de patienter, der fik kemoterapi alene.

I et klinisk studie hos patienter med persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer (studie GOG-0240) blev blødninger af grad 3-5 rapporteret hos op til 8,3 % af patienterne, som blev behandlet med bevacizumab i kombination med paclitaxel og topotecan, sammenlignet med hos op til 4,6 % af patienterne, som blev behandlet med paclitaxel og topotecan.

De blødninger, som blev observeret i de kliniske studier, var fortrinsvis tumorassocierede blødninger (se nedenfor) og mindre slimhindeblødninger (f.eks. epistaxis).

Tumorassocieret blødning (se pkt. 4.4)
Alvorlig eller massiv pulmonal blødning/hæmoptyse er observeret fortrinsvis i studier med patienter med ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Mulige risikofaktorer inkluderer planocellulær histologi, behandling med antireumatiske/antiinflammatoriske lægemidler, behandling med antikoagulantia, tidligere strålebehandling, bevacizumab-behandling, aterosklerose i anamnesen, central placering af tumor og kavernedannelse i tumorer før eller under behandling. De eneste faktorer, som viste statistisk signifikant sammenhæng med blødning, var bevacizumab-behandling og planocellulær histologi. Patienter med NSCLC med kendt planocellulær histologi eller blandet celletype med dominerende planocellulær histologi blev ekskluderet fra de efterfølgende fase III-studier, mens patienter med ukendt tumorhistologi blev inkluderet.

Hos de patienter med NSCLC, der ikke har dominerende planocellulær histologi, der blev behandlet med bevacizumab og kemoterapi, blev der set bivirkninger af alle grader med frekvenser på op til 9,3 % sammenlignet med op til 5 % hos de patienter, der kun blev behandlet med kemoterapi. Hos de patienter, der blev behandlet med bevacizumab og kemoterapi, blev grad 3-5 bivirkninger set hos op til 2,3 %. Dette skal ses i sammenligning med < 1 % af de patienter, der kun fik kemoterapi (NCI-CTCAE v. 3). Alvorlig eller massiv pulmonal blødning/hæmoptyse kan opstå pludseligt, og op mod to tredjedele af de alvorlige pulmonale blødninger havde dødelig udgang.

Gastrointestinale blødninger, inklusive rektale blødninger og melæna er blevet rapporteret hos patienter med kolorektalkræft. Disse blødninger er blevet vurderet som tumorassocierede blødninger.

I sjældne tilfælde blev der også set tumorassocieret blødning ved andre tumortyper og lokalitet, inklusive tilfælde af blødning i centralnervesystemet (CNS) hos patienter med CNS-metastaser (se pkt. 4.4).

Forekomsten af CNS-blødning hos patienter med ubehandlede CNS-metastaser, som fik bevacizumab, er ikke blevet prospektivt undersøgt i randomiserede kliniske studier. I en retrospektiv, eksplorativ analyse af data fra 13 afsluttede, randomiserede studier hos patienter med forskellige tumortyper, udviklede 3 ud af 91 patienter (3,3 %) med hjernemetastaser CNS-blødning (grad 4 hos alle), når de blev behandlet med bevacizumab, i forhold til 1 tilfælde (grad 5) ud af 96 patienter (1 %), som ikke fik

bevacizumab. I to efterfølgende studier hos patienter med behandlede hjernemetastaser (som inkluderede omkring 800 patienter) blev der ved sikkerheds-interimanalysen rapporteret om grad 2 CNS-blødning hos én patient ud af 83 patienter (1,2 %) behandlet med bevacizumab (NCI-CTCAE v. 3).

På tværs af alle kliniske studier er der set slimhindeblødninger hos op til 50 % af patienterne, som fik bevacizumab. Det drejede sig for det meste om NCI-CTCAE v.3 grad 1 næseblod, som varede mindre end 5 minutter og ophørte uden behandling, og som ikke krævede ændringer i bevacizumab-behandlingen. Kliniske sikkerhedsdata antyder, at forekomsten af mindre mukokutane blødninger (f.eks. epistaxis) kan være dosisafhængig.

Mindre slimhindeblødninger lokaliseret andre steder, som f.eks. gingival eller vaginal blødning har også været rapporteret som mindre almindelige bivirkninger.

Tromboemboli (se pkt. 4.4)
Arteriel tromboemboli: En forøget forekomst af arterielle tromboemboliske bivirkninger blev observeret hos patienter, som blev behandlet med bevacizumab, uanset indikation. Disse bivirkninger inkluderer cerebrovaskulære bivirkninger, myokardieinfarkt, transitorisk cerebral iskæmi og andre arterielle tromboemboliske bivirkninger.

I kliniske studier var den samlede forekomst af arterielle tromboemboliske bivirkninger op til 3,8 % i bevacizumab-armen sammenlignet med op til 2,1 % i kontrolgruppen, som fik kemoterapi alene. Dødelig udgang blev rapporteret hos 0,8 % af patienterne, som fik bevacizumab, sammenholdt med 0,5 % hos patienter, som fik kemoterapi alene. Cerebrovaskulære tilfælde (inklusiv transitorisk iskæmisk attak) blev rapporteret hos op til 2,7 % af patienterne, som fik bevacizumab i kombination med kemoterapi i forhold til op til 0,5 % af patienterne, som fik kemoterapi alene. Myokardieinfarkt blev rapporteret hos op til 1,4 % af patienterne, som fik bevacizumab i kombination med kemoterapi, sammenlignet med op til 0,7 % af patienterne, som fik kemoterapi alene.

I et klinisk studie AVF2192g, som undersøgte bevacizumab i kombination med 5-fluoruracil/folininsyre, blev der inkluderet patienter med metastatisk kolorektalkræft, som ikke var kandidater til behandling med irinotecan. I dette studie blev der observeret arterielle tromboemboliske bivirkninger hos 11 % (11/100) af patienterne i forhold til 5,8 % (6/104) i kemoterapikontrolgruppen.

Venøs tromboemboli: Hyppigheden af venøse tromboemboliske bivirkninger i kliniske studier var den samme for patienter, som fik bevacizumab i kombination med kemoterapi, sammenlignet med dem, som fik kemoterapi alene. Venøse tromboemboliske bivirkninger omfatter dyb venetrombose, lungeemboli og tromboflebitis.

I kliniske studier, inden for alle indikationer, var hyppigheden af venøse tromboemboliske bivirkninger 2,8-17,3 % hos de bevacizumab-behandlede patienter i forhold til 3,2-15,6 % i kontrolgrupperne.

Venøse tromboemboliske bivirkninger af grad 3-5 (NCI-CTCAE v. 3) sås hos op mod 7,8 % af patienter, behandlet med kemoterapi plus bevacizumab i forhold til op mod 4,9 % af patienter, som fik kemoterapi alene (på tværs af indikationer eksklusive persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer).

I et klinisk studie hos patienter med persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer (studie GOG-0240) blev venøs tromboemboli af grad 3-5 rapporteret hos op til 15,6 % af patienterne, som blev behandlet med bevacizumab i kombination med paclitaxel og cisplatin, sammenlignet med hos op til 7,0 % af patienterne, som blev behandlet med paclitaxel og cisplatin.

Patienter, som tidligere har oplevet en venøs tromboembolisk bivirkninger, kan have en højere risiko for fornyet hændelse, hvis de får bevacizumab i kombination med kemoterapi, end hvis de får kemoterapi alene.

Kongestiv hjerteinsufficiens (CHF)
I kliniske studier med bevacizumab blev kongestiv hjerteinsufficiens (CHF) observeret ved alle de kræftindikationer, som er undersøgt indtil videre, men forekom primært hos patienter med metastatisk brystkræft. I fire fase III-studier (AVF2119g, E2100, BO17708 og AVF3694g) hos patienter med metastatisk brystkræft blev der observeret CHF af grad 3 (NCI-CTCAE v. 3) eller højere hos op til 3,5 % af de patienter, som blev behandlet med bevacizumab i kombination med kemoterapi, sammenlignet med hos op til 0,9 % i kontrolarmene. Hos patienter i studie AVF3694g, som fik antracykliner samtidig med bevacizumab, svarede hyppigheden af CHF af grad 3 eller højere i de respektive bevacizumab- og kontrolarme til de hyppigheder, som er set i andre studier af metastatisk brystkræft: 2,9 % i antracyklin + bevacizumab-armen og 0 % i antracyklin + placebo-armen. I studie AVF3694g var hyppigheden af CHF (alle grader) i antracyklin + bevacizumab-armen (6,2 %) endvidere sammenlignelig med hyppigheden i antracyklin + placebo-armen (6,0 %).

De fleste patienter, som udviklede CHF under studier af metastatisk brystkræft, udviste symptombedring og/eller forbedring af venstre ventrikels funktion efter passende medicinsk behandling.

I de fleste af de kliniske studier med bevacizumab blev patienter med præ-eksisterende CHF af NYHA (New York Heart Association) klasse II-IV ekskluderet, og derfor findes der ingen data for risikoen for CHF i denne population.

Tidligere eksponering for antracykliner og/eller strålebehandling af brystvæggen kan være mulige risikofaktorer for udvikling af CHF.

I et klinisk studie er der blevet set en øget hyppighed af CHF hos patienter med diffust storcellet B-celle lymfom, der fik bevacizumab sammen med en kumulativ doxorubicindosis, som var større end 300 mg/m^2. Dette kliniske fase III-studie sammenlignede rituximab/cyclophosphamid/doxorubicin/vincristin/prednison (R-CHOP) plus bevacizumab med R-CHOP uden bevacizumab. Hyppigheden af CHF var højere end det, som tidligere er observeret for doxorubicinbehandling, i begge arme, og hyppigheden var højst i R-CHOP plus bevacizumab-armen. Disse resultater antyder, at tæt observation med passende kardielle vurderinger bør overvejes ved bevacizumab-behandling hos patienter, som har fået kumulative doxorubicindoser større end 300 mg/m^2.

Overfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaktisk shock)/infusionsreaktioner (se pkt. 4.4 og *Post-marketing erfaring* nedenfor)
I nogle kliniske studier har anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner været rapporteret oftere hos patienter, som blev behandlet med bevacizumab i kombination med kemoterapi end med kemoterapi alene. I nogle kliniske studier med bevacizumab er forekomsten af disse reaktioner almindelig (op til 5 % af bevacizumab-behandlede patienter).

Infektioner
I et klinisk studie hos patienter med persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer (studie GOG-0240) blev infektioner af grad 3-5 rapporteret hos op til 24 % af patienterne, behandlet med bevacizumab i kombination med paclitaxel og topotecan, sammenlignet med hos op til 13 % af patienterne, behandlet med paclitaxel og topotecan.

Ovariesvigt/fertilitet (se pkt. 4.4 og 4.6)
I NSABP C-08, et fase III-studie af bevacizumab som adjuverende behandling hos patienter med coloncancer, er hyppigheden af nye tilfælde af ovariesvigt, defineret som amenoré af 3 måneders varighed eller mere, FSH-koncentration ≥ 30 mIE/ml og en negativ serum-β-HCG-graviditetstest, blevet vurderet hos 295 præmenopausale kvinder. Nye tilfælde af ovariesvigt blev rapporteret hos 2,6 % af patienterne i mFOLFOX-6-gruppen sammenlignet med 39 % i mFOLFOX-6 plus bevacizumab-gruppen. Ovariefunktionen blev genoprettet hos 86,2 % af disse evaluerbare kvinder efter seponering af bevacizumab. Langtidsvirkningerne af bevacizumab-behandling på fertiliteten er ukendt.

Unormale laboratorieprøver
Nedsat neutrofiltal, nedsat leukocyttal og tilstedeværelse af proteiner i urinen kan være relateret til behandling med bevacizumab.

Hos de patienter, der blev behandlet med bevacizumab, er der fra kliniske studier set en stigning på mindst 2 % i hyppigheden af følgende grad 3 og 4 (NCI-CTCAE v. 3) laboratorieanormaliteter sammenlignet med kontrolgrupperne: Hyperglykæmi, nedsat hæmoglobin, hypokaliæmi, hyponatriæmi, nedsat antal hvide blodceller, stigning i international normaliseret ratio (INR).

Kliniske studier har vist, at bevacizumab-behandlingen er forbundet med midlertidige stigninger i serum-kreatinin (i intervallet 1,5-1,9 gange *baseline*-niveau), både med og uden proteinuri. Den observerede stigning i serum-kreatinin var ikke forbundet med højere forekomst af kliniske manifestationer af nedsat nyrefunktion hos patienter, som var behandlet med bevacizumab.

Andre specielle populationer

Ældre patienter
Randomiserede, kliniske studier viste at alder > 65 år var associeret med øget risiko for udvikling af arterielle tromboemboliske bivirkninger, inklusive cerebrovaskulære tilfælde, transitorisk cerebral iskæmi og myokardieinfarkt. Andre bivirkninger ved behandling med bevacizumab, der blev set med en højere frekvens hos patienter over 65 år *versus* patienter ≤ 65 år, var grad 3-4 leukopeni og trombocytopeni (NCI-CTCAE v. 3) samt neutropeni (alle grader), diarré, kvalme, hovedpine og træthed (se pkt. 4.4 og 4.8 under *Tromboemboli*). I et klinisk studie var hypertension af grad ≥ 3 dobbelt så hyppig hos patienter > 65 år som hos patienter < 65 år. I et studie med patienter med platinresistent recidiverende ovariecancer blev der også rapporteret alopeci, slimhindeinflammation, perifer sensorisk neuropati, proteinuri og hypertension, og forekomsten var mindst 5 % højere i kemoterapi + bevacizumab-armen hos patienter ≥ 65 år, som fik bevacizumab, sammenlignet med patienter < 65 år, som fik bevacizumab.
Der blev ikke set øget hyppighed af andre bivirkninger, inklusive gastrointestinal perforation, sårhelingskomplikationer, kongestiv hjerteinsufficiens og blødninger hos ældre patienter (> 65 år), som fik bevacizumab, sammenlignet med patienter under 65 år, som fik bevacizumab.

Pædiatrisk population
Sikkerheden og effekten af bevacizumab hos børn under 18 år er ikke klarlagt.

I studie BO25041 blev bevacizumab føjet til *post*-operativ strålebehandling med samtidig adjuverende temozolomidbehandling hos pædiatriske patienter med nyligt diagnosticeret supratentorielt, infratentorielt, cerebellært eller pedunkulært høj-grads-gliom. Sikkerhedsprofilen var sammenlignelig med sikkerhedsprofilen hos bevacizumab-behandlede voksne med andre kræfttyper.

I studie BO20924 hvor bevacizumab var givet sammen med standardbehandlingen af metastatisk rabdomyosarkom og ikke-rabdomyosarkom bløddelssarkom var sikkerhedsprofilen hos de bevacizumab-behandlede børn sammenlignelig med den som var observeret hos bevacizumab-behandlede voksne.

Bevacizumab er ikke godkendt til anvendelse hos patienter under 18 år. I publicerede rapporter har tilfælde af ikke-mandibulær osteonekrose været observeret hos patienter under 18 år behandlet med bevacizumab.

Post-marketing erfaring

Tabel 3. Bivirkninger rapporteret post-marketing

Systemorganklasse	Bivirkninger (frekvens*)
Infektioner og parasitære sygdomme	Nekrotiserende fasciitis, som regel sekundært til sårhelingskomplikationer, gastrointestinal perforation eller fisteldannelse (sjælden) (se også pkt. 4.4)
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktioner og infusionsreaktioner (almindelig) med følgende mulige co-manifestationer: Dyspnø/vejrtrækningsbesvær, blussen/rødme/udslæt, hypotension eller hypertension, nedsat iltmætning, brystsmerter, rigor og kvalme/opkastning (se også pkt. 4.4 og *Overfølsomhedsreaktioner/infusionsreaktioner* ovenfor). Anafylaktisk shock (sjælden) (se også pkt. 4.4).
Nervesystemet	Hypertensiv encefalopati (meget sjælden) (se også pkt. 4.4 og *Hypertension* i pkt. 4.8) Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) (sjælden) (se også pkt. 4.4)
Vaskulære sygdomme	Renal trombotisk mikroangiopati, som kan manifestere sig som proteinuri (ikke kendt) med eller uden samtidig anvendelse af sunitinib. For yderligere information om proteinuri se pkt. 4.4 og *Proteinuri* i pkt. 4.8
Luftveje, thorax og mediastinum	Nasal septumperforation (ikke kendt) Pulmonal hypertension (ikke kendt) Dysfoni (almindelig)
Mave-tarmkanalen	Gastrointestinalt ulcus (ikke kendt)
Lever og galdeveje	Galdeblæreperforation (ikke kendt)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Tilfælde af osteonekrose af kæben (ONJ) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med bevacizumab, hvoraf de fleste tilfælde forekom hos patienter, der havde kendte risikofaktorer for ONJ, navnlig eksponering for intravenøse bisfosfonater og/eller en anamnese med tandsygdomme, som krævede invasive tandprocedurer (se også pkt. 4.4)
	Tilfælde af ikke-mandibulær osteonekrose er blevet observeret hos pædiatriske patienter behandlet med bevacizumab (se afsnittet ”pædiatrisk population” ovenfor i dette pkt. 4.8)
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme	Der er observeret tilfælde af anormaliteter hos fostre, hvor moderen er blevet behandlet med bevacizumab alene eller i kombination med kemoterapeutika med kendt embryotoksicitet (se pkt. 4.6).

* Hvis frekvens angives, er den udledt af data fra kliniske studier

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Den højeste dosis, som blev afprøvet på mennesker (20 mg/kg legemsvægt, intravenøst hver 14.dag), var forbundet med svær migræne hos flere patienter.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og andre antistof-lægemiddel-konjugater, ATC-kode: L01F G01

Aybintio er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

Virkningsmekanisme
Bevacizumab binder til vaskulær endotelial vækst faktor (VEGF), som er den primære faktor i vaskulogenesen og angiogenesen og hæmmer derved bindingen af VEGF til dets receptorer, Flt-1 (VEGFR-1) og KDR (VEGFR-2), på overfladen af endotelceller. Neutralisering af VEGF's biologiske aktivitet hæmmer vaskulariseringen af tumorer, normaliserer den tilbageblevne tumorvaskulatur, hæmmer dannelsen af ny tumorvaskulatur og hæmmer derved tumorvæksten.

Farmakodynamisk virkning
Administration af bevacizumab eller dets parenterale, murine antistof til nøgne mus i xenotransplantationsmodeller af kræft medførte omfattende anti-tumor aktivitet ved humane kræftformer, inklusive colon, mamma-, pancreas- og prostatakræft. Progressionen af metastatisk sygdom blev hæmmet, og den mikrovaskulære permeabilitet blev nedsat.

Klinisk virkning og sikkerhed

Metastatisk kolorektalkræft (mCRC)

Sikkerhed og effekt af den anbefalede dosis (5 mg/kg legemsvægt hver 2. uge) hos patienter med metastatisk kolorektalkræft blev undersøgt i tre randomiserede, aktivt kontrollerede kliniske studier i kombination med fluoropyrimidinbaseret 1.-linjekemoterapi. Bevacizumab blev kombineret med to kemoterapiregimer:

- AVF2107g: Et ugentligt regime med irinotecan/bolus af 5-fluoruracil/folininsyre (IFL-regime) i 4 uger i hver 6 ugers cyklus (Saltz-regimet)
- AVF0780g: I kombination med en bolus af 5-fluoruracil/folininsyre (5-FU/FA) i 6 uger i hver 8 ugers cyklus (Roswell Park regimet)
- AVF2192g: I kombination med en bolus af 5-FU/FA i 6 uger i hver 8 ugers cyklus (Roswell Park regimet) hos patienter, som ikke var optimale kandidater til 1.-linjebehandling med irinotecan.

Yderligere tre studier med bevacizumab er blevet udført hos patienter med metastatisk kolorektalkræft: 1.-linje-behandling (NO16966), 2. linje-behandling uden tidligere bevacizumab-behandling (E3200) samt 2. linje-behandling efter sygdomsprogression efter i 1.-linje-behandling med bevacizumab (ML18147). I disse studier blev bevacizumab administreret i følgende doser i kombination med FOLFOX-4 (5FU/LV/oxaliplatin), XELOX (capecitabin/oxaliplatin) og fluoropyrimidin/irinotecan og fluoropyrimidin/oxaliplatin:

- NO16966: Bevacizumab 7,5 mg/kg legemsvægt hver 3. uge i kombination med oral capecitabin og intravenøs oxaliplatin (XELOX) eller bevacizumab 5 mg/kg hver 2. uge i kombination med leucovorin plus 5-fluoruracil bolus efterfulgt af 5-fluoruracil infusion og intravenøs oxaliplatin (FOLFOX-4).
- E3200: Bevacizumab 10 mg/kg legemsvægt hver 2. uge i kombination med leucovorin og 5-fluoruracil bolus, efterfulgt af 5-fluoruracil infusion og intravenøs oxaliplatin (FOLFOX-4) til bevacizumab-naive patienter.
- ML 18147: Bevacizumab 5,0 mg/kg legemsvægt hver 2. uge eller bevacizumab 7,5 mg/kg legemsvægt hver 3. uge i kombination med fluoropyrimidin/irinotecan eller fluoropyrimidin/oxaliplatin til patienter med sygdomsprogression efter 1.linje-behandling med bevacizumab. Anvendelse af irinotecan- eller oxaliplatin-indeholdende regime blev ændret afhængigt af 1.-linje-anvendelse af enten oxaliplatin eller irinotecan.

AVF2107g
Studiet var et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret, klinisk fase III-studie, som evaluerede bevacizumab i kombination med IFL som 1.-linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft. Der blev randomiseret 813 patienter til behandling med IFL + placebo (arm 1) eller IFL + bevacizumab (5 mg/kg hver 2. uge, arm 2). En tredje gruppe på 110 patienter fik en bolus af 5-FU/FA + bevacizumab (arm 3). Som forud planlagt blev inklusionen i arm 3 standset, så snart sikkerheden af bevacizumab med IFL-regimet var dokumenteret og blev anset for acceptabel. Alle behandlinger fortsatte indtil sygdomsprogression. Den samlede gennemsnitsalder var 59,4 år, 56,6 % af patienterne havde en ECOG-performancestatus på 0, 43 % havde en status på 1 og 0,4 % havde en status på 2. 15,5 % havde tidligere fået strålebehandling, og 28,4 % havde tidligere fået kemoterapi.

Studiets primære effektparameter var varighed af OS. Tillæg af bevacizumab til IFL resulterede i en statistisk signifikant stigning i OS, PFS og samlet responsrate (se tabel 4). Den kliniske gevinst, bedømt efter OS, blev set i alle forudspecificerede patientundergrupper, inklusive grupper defineret i henhold til alder, køn, performancestatus, lokalisering af primær tumor, antal involverede organer og varighed af metastatisk sygdom.

Resultaterne for effekt af bevacizumab i kombination med IFL-kemoterapi fremgår af tabel 4.

Tabel 4. Resultater for effekt i studie AVF2107g

	AVF2107g	
	Arm 1 **IFL + placebo**	**Arm 2** **IFL + bevacizumab[a]**
Antal patienter	411	402
Samlet overlevelse		
Median tid (måneder)	15,6	20,3
95 % konfidensinterval	14,29-16,99	18,46-24,18
Hazard ratio[b]	0,660 (p-værdi = 0,00004)	
Progressionsfri overlevelse		
Median tid (måneder)	6,2	10,6
Hazard ratio	0,54 (p-værdi < 0,0001)	
Samlet responsrate		
Rate (%)	34,8	44,8
	(p-værdi = 0,0036)	

[a] 5 mg/kg hver 2. uge.
[b] I forhold til kontrolarmen.

Blandt de 110 patienter randomiseret til arm 3 (5-FU/FA + bevacizumab) inden lukning af denne arm, var den mediane OS 18,3 måneder og den mediane PFS var 8,8 måneder.

AVF2192g
Studiet var et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret, klinisk fase II-studie, som undersøgte effekt og sikkerhed af bevacizumab i kombination med 5-FU/FA som 1.-linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft hos patienter, som ikke var optimale kandidater for 1.-linjebehandling med irinotecan. Der blev randomiseret 105 patienter til 5-FU/FA + placebo-armen og 104 patienter til 5-FU/FA + bevacizumab-armen (5 mg/kg hver 2. uge). Alle behandlinger fortsatte indtil progression af sygdommen. Sammenlignet med 5-FU/FA-kemoterapi alene medførte tillæg af bevacizumab 5 mg/kg hver 2. uge til 5-FU/FV en højere, objektive responsrater, signifikant længere PFS og en tendens til længere overlevelse.

AVF0780g
Studiet var et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret, klinisk fase II-studie, som undersøgte bevacizumab i kombination med 5-FU/FA som 1.-linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft. Den mediane alder var 64 år. 19 % af patienterne havde tidligere fået kemoterapi og 14 % havde tidligere fået strålebehandling. Der blev randomiseret 71 patienter til bolus 5-FU/FA eller 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg hver 2. uge). En tredje gruppe på 33 patienter fik bolus 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg hver 2. uge). Patienterne blev behandlet indtil progression af sygdommen. Det primære endepunkt for studiet var objektiv responsrate og PFS. Sammenlignet med 5-FU/FA-kemoterapi alene medførte tillæg af bevacizumab 5 mg/kg hver 2. uge til 5-FU/FA en højere, objektiv responsrate, længere PFS og en tendens til længere overlevelse (se tabel 5). Disse effektdata er konsistente med resultaterne fra studie AVF2107g.

Effektdata fra studierne AVF0780g og AVF2192g, som undersøgte bevacizumab i kombination med 5-FU/FA-kemoterapi, er sammenfattet i tabel 5.

Tabel 5. Resultater for effekt i studierne AVF0780g og AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	**5-FU/FA + bevacizumab[a]**	**5-FU/FA + bevacizumab[b]**	**5-FU/FA + placebo**	**5-FU/FA + bevacizumab**
Antal patienter	36	35	33	105	104
Samlet overlevelse					
Median tid (måneder)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 % konfidensinterval				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Hazard ratio[c]	-	0,52	1,01		0,79
p-værdi		0,073	0,978		0,16
Progressionsfri overlevelse					
Median tid (måneder)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Hazard ratio		0,44	0,69		0,5
p-værdi	-	0,0049	0,217		0,0002
Samlet responsrate					
Rate (procent)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95 % konfidensinterval	7,0-33,5	24,4-57,8	11,7-42,6	9,2-23,9	18,1-35,6
p-værdi		0,029	0,43		0,055
Responsvarighed					
Median tid (måneder)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25-75 percentil (måneder)	5,5-NR	6,1-NR	3,8-7,8	5,59-9,17	5,88-13,01

[a] 5 mg/kg hver 2. uge.
[b] 10 mg/kg hver 2. uge.
[c] I forhold til kontrolarmen.
NR=ikke nået.

NO16966
Dette var et fase III, randomiseret, dobbeltblindet (med hensyn til bevacizumab), klinisk studie, hvori bevacizumab 7,5 mg/kg i kombination med oral capecitabin og intravenøs oxaliplatin (XELOX) administreret hver 3. uge blev undersøgt i forhold til bevacizumab 5 mg/kg i kombination med leucovorin med 5-fluoruracil bolus efterfulgt af 5-fluoruracil infusion og intravenøs oxaliplatin (FOLFOX-4), administreret hver 2. uge. Studiet bestod af to dele: en initial, ublindet 2-armet del (del 1) hvor patienterne blev randomiseret til to forskellige behandlingsarme (XELOX og FOLFOX-4) og en efterfølgende 2 x 2 faktor 4-armet del (del 2), hvor patienterne blev randomiseret til fire behandlingsarme(XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). I del 2 var tildeling af behandling dobbeltblindet i forhold til bevacizumab.

Omkring 350 patienter blev randomiseret i hver af de 4 behandlingsarme i del 2 af studiet.

Tabel 6. Behandlingsregimer i studie NO16966 (mCRC)

	Behandling	Startdosis	Behandlingsskema
FOLFOX-4 eller FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatin Leucovorin 5-Fluoruracil	85 mg/m^2 intravenøst 2 timer 200 mg/m^2 intravenøst 2 timer 400 mg/m^2 intravenøst bolus, 600 mg/m^2 intravenøst 22 timer	Oxaliplatin på dag 1 Leucovorin på dag 1 og 2 5-fluoruracil intravenøst bolus/infusion på dag 1 og 2
	Placebo eller bevacizumab	5 mg/kg intravenøst 30-90 min	Dag 1 før FOLFOX-4, hver 2. uge
XELOX eller XELOX + bevacizumab	Oxaliplatin Capecitabin	130 mg/m^2 intravenøst 2 timer 1.000 mg/m^2 oral to gange daglig	Oxaliplatin på dag 1 Oral capecitabin to gange daglig i 2 uger (efterfulgt af 1 uge uden behandling)
	Placebo eller bevacizumab	7,5 mg/kg intravenøst 30-90 min	Dag 1, før XELOX, hver 3. uge
5-Fluoruracil: intravenøs bolusinjektion umiddelbart efter leucovorin			

Den primære effektparameter for studiet var varigheden af PFS. Der var to primære formål med studiet: At vise at XELOX var non-inferior i forhold til FOLFOX-4 og at vise at bevacizumab i kombination med FOLFOX-4 eller XELOX kemoterapi var bedre i forhold til kemoterapi alene. Begge primære formål blev opfyldt:

- XELOX-armene, var non-inferior med hensyn til PFS og OS i den egnede ”per protocol” patientpopulation i forhold til FOLFOX-4-armene.

- bevacizumab-armene var bedre med hensyn til PFS i ITT (intent-to-treat) populationen (tabel 7) i forhold til behandlingsarmene, der kun indeholdt kemoterapi.

Sekundære PFS analyser, baseret på responsvurderinger fra ”on-treatment”populationen, bekræftede den signifikante, superiore, kliniske effekt for patienter, behandlet med bevacizumab (analyser vist i tabel 7). Resultatet er konsistent med den statistisk signifikante fordel, som blev observeret i den samlede analyse.

Tabel 7. Nøgletal for effektresultater af superioritets-analysen (ITT Population, studie NO16966)

Endepunkt (måneder)	**FOLFOX-4 eller XELOX + placebo (n=701)**	**FOLFOX-4 eller XELOX + bevacizumab (n=699)**	**p-værdi**
Primær endepunkt			
Median PFS**	8,0	9,4	0,0023
Hazard ratio (97,5 % konfidensinterval)[a]	0,83 (0,72-0,95)		
Sekundære endepunkter			
Median PFS (i behandling)**	7,9	10,4	< 0,0001

Endepunkt (måneder)	FOLFOX-4 eller XELOX + placebo (n=701)	FOLFOX-4 eller XELOX + bevacizumab (n=699)	p-værdi
Hazard ratio (97,5 % konfidensinterval)	0,63 (0,52-0,75)		
Samlet responsrate (Investigators vurdering)**	49,2 %	46,5 %	
Median samlet overlevelse*	19,9	21,2	0,0769
Hazard ratio (97,5 % konfidensinterval)	0,89 (0,76-1,03)		

* OS sanalyse ved klinisk cut-off 31. januar 2007
** Primær analyse ved klinisk cut-off 31. januar 2006
[a] I forhold til kontrolarmen

I FOLFOX undergruppen var den mediane PFS 8,6 måneder i placebogruppen *vs* 9,4 måneder for bevacizumab-behandlede patienter, *hazard* ratio (HR) = 0,89, 97,5 % konfidensinterval = [0,73-1,08]; p-værdi = 0,1871. Tilsvarende værdier for XELOX undergruppen var 7,4 måneder *vs* 9,3 måneder, HR = 0,77, 97,5 % konfidensinterval = [0,63-0,94]; p-værdi = 0,0026.

Den mediane OS var 20,3 måneder for placebogruppen *vs* 21,2 måneder for bevacizumab-behandlede patienter i FOLFOX undergruppen, HR = 0,94, 97,5 % konfidensinterval = [0,75-1,16]; p-værdi = 0,4937. Tilsvarende værdier for XELOX undergruppen var 19,2 *vs* 21,4 måneder, HR = 0,84, 97,5 % konfidensinterval = [0,68-1,04]; p-værdi = 0,0698.

ECOG E3200
Dette var et fase III, randomiseret, aktivt kontrolleret, ublindet studie, som undersøgte bevacizumab 10 mg/kg i kombination med leucovorin og 5-fluoruracil bolus efterfulgt af 5-fluoruracil infusion med intravenøs oxaliplatin (FOLFOX-4), administreret hver 2. uge til tidligere behandlede (2. linje) patienter med fremskreden kolorektalkræft. I kemoterapiarmene anvendtes et FOLFOX-4 regime med samme dosering og frekvens som vist i tabel 6 for studie NO16966.

Den primære effektparameter for studiet var OS, defineret som tid fra randomisering til død, uanset årsag. 829 patienter blev randomiseret (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 og 244 bevacizumab monoterapi). Tillæg af bevacizumab til FOLFOX-4 gav en statistisk signifikant forlængelse af overlevelse. Statistisk signifikante forbedringer i PFS og objektive responsrate sås også (se tabel 8).

Tabel 8. Effektresultater fra studie E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab[a]
Antal patienter	292	293
Samlet overlevelse		
Median (måneder)	10,8	13,0
95 % konfidensinterval	10,12-11,86	12,09-14,03
Hazard ratio[b]	0,751 (p-værdi = 0,0012)	
Progressionsfri overlevelse		

Median (måneder)	4,5	7,5
Hazard ratio	0,518 (p-værdi < 0,0001)	
Objektiv responsrate		
Rate	8,6 %	22,2 %
	(p-værdi < 0,0001)	

[a] 10 mg/kg hver 2. uge
[b] I forhold til kontrolarmen

Der blev ikke observeret nogen signifikant forskel i varighed af OS hos patienter, der modtog bevacizumab monoterapi i forhold til patienter, som blev behandlet med FOLFOX-4. PFS og objektiv responsrate var inferior i bevacizumab monoterapi-armen i forhold til FOLFOX-4-armen.

ML18147
Studiet var et fase III randomiseret, kontrolleret, åbent studie, som undersøgte bevacizumab 5,0 mg/kg hver 2. uge eller 7,5 mg/kg hver 3. uge i kombination med fluoropyrimidin-baseret kemoterapi *versus* fluoropyrimidin-baseret kemoterapi alene, til patienter med metastatisk kolorektalkræft, som progredierede på et1.-linje bevacizumab-indeholdende regime.

Patienter med histologisk bekræftet metastatisk kolorektalkræft og sygdomsprogression blev randomiseret 1:1 indenfor 3 måneder efter seponering af 1.linje bevacizumab-behandling og fik fluoropyrimidin/oxaliplatin- eller fluoropyrimidin/irinotecan-baseret kemoterapi (kemoterapi ændret afhængigt af 1.linje-kemoterapi) med eller uden bevacizumab. Behandlingen blev givet indtil sygdomsprogression eller indtil uacceptabel toksicitet. Det primære effektmål var OS, defineret som tiden fra randomisering indtil død, uanset årsag

I alt blev 820 patienter randomiseret. Tilføjelse af bevacizumab til fluoropyrimidin-baseret kemoterapi resulterede i statistisk signifikant forlænget overlevelse hos patienter med metastatisk kolorektalkræft, som progredierede på 1.linje bevacizumab-indeholdende regime (ITT = 819) (se tabel 9).

Tabel 9. Effektresultater for studie ML18147 (ITT population)

	ML18147	
	fluoropyrimidin/irinotecan- eller fluoropyrimidin/oxaliplatin-baseret kemoterapi	**fluoropyrimidin/irinotecan- eller fluoropyrimidin/oxaliplatin-baseret kemoterapi + bevacizumab[a]**
Antal patienter	410	409
Samlet overlevelse		
Median (måneder)	9,8	11,2
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,81 (0,69-0,94) (p-værdi = 0,0062)	
Progressionfri overlevelse		
Median (måneder)	4,1	5,7
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,68 (0,59-0,78) (p-værdi < 0,0001)	
Objektiv responsrate (ORR)		
Patienter inkluderet i analysen	406	404
Rate	3,9 %	5,4 %
	(p-værdi = 0,3113)	

[a] 5,0 mg/kg hver 2.uge eller 7,5 mg/kg hver 3.uge.

Der blev også observeret statistisk signifikante forbedringer i PFS. Objektiv responsrate var lav i begge behandlingsarme, og forskellen var ikke signifikant.

I E3200-studiet blev der anvendt en bevacizumabdosis svarende til 5 mg/kg/uge til bevacizumab-naive patienter, mens der i ML18147-studiet blev anvendt en bevacizumabdosis svarende til 2,5 mg/kg/uge til patienter, som tidligere var behandlet med bevacizumab. Sammenligning af virknings- og sikkerhedsdata på tværs af studierne er begrænset af forskellene i studierne, især forskellene i patientpopulation, tidligere bevacizumab-eksponering og kemoterapi-regimer. Både bevacizumabdoser svarende til 5 mg/kg/uge og 2,5 mg/kg/uge viste statistisk signifikant fordel med hensyn til OS (*hazard* ratio 0,751 i E3200-studiet, *hazard* ratio 0,81 i ML18147-studiet) og progressionfri overlevelse (*hazard* ratio 0,518 i E3200-studiet, *hazard* ratio 0,68 i ML18147-studiet). Med hensyn til sikkerheden var der overordnet en højere forekomst af grad 3-5 bivirkninger i E3200-studiet sammenlignet med ML18147-studiet.

Metastatisk brystkræft (mBC)

To store fase III-studier blev designet for at undersøge behandlingseffekten af bevacizumab i kombination med to individuelle kemoterapeutika, målt ved det primære endepunkt PFS. Der blev observeret en klinisk betydningsfuld og statistisk signifikant forbedring i PFS i begge studier.

Resultaterne for PFS af de individuelle kemoterapeutika inkluderet i indikationen er opsummeret nedenfor:

- Studie E2100 (paclitaxel)
    - Median PFS-øgning på 5,6 måneder, *hazard* ratio 0,421 ($p < 0,0001$, 95 % konfidensinterval 0,343-0,516)
- Studie AVF3694g (capecitabin)
    - Median PFS-øgning på 2,9 måneder, *hazard* ratio 0,69 ($p = 0,0002$, 95 % konfidensinterval 0,56-0,84)

Nærmere detaljer om de to studier og resultaterne heraf er beskrevet nedenfor.

ECOG E2100
Studie E2100 var et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret, multicenter klinisk studie til evaluering af bevacizumab i kombination med paclitaxel til lokalt recidiverende eller metastatisk brystkræft hos patienter, som ikke tidligere havde fået kemoterapi for lokalt recidiverende og metastatisk sygdom. Patienterne blev randomiseret til paclitaxel alene (90 mg/m^2 indgivet intravenøst som 1-times infusion en gang ugentligt i tre ud af fire uger) eller i kombination med bevacizumab (10 mg/kg indgivet som intravenøs infusion hver 2. uge). Tidligere hormonbehandling af metastisk sygdom var tilladt. Adjuvant taxanbehandling var kun tilladt, hvis den var afsluttet mindst 12 måneder før inklusion i studiet. Af de 722 patienter i studiet havde hovedparten HER2-negativ sygdom (90 %), mens der var et lille antal patienter med ukendt (8 %) eller bekræftet HER2-positiv status (2 %), som tidligere var blevet behandlet med eller som blev betragtet som uegnede til trastuzumab-behandling. Desuden havde 65 % af patienterne fået adjuverende kemoterapi, herunder 19 % forudgående taxaner og 49 % forudgående antracykliner. Patienter med metastaser til centralnervesystemet, herunder tidligere behandlede eller resekterede hjernelæsioner, blev ekskluderet.

I studie E2100 blev patienterne behandlet indtil sygdomsprogression. I situationer, hvor tidlig afbrydelse af kemoterapi var påkrævet, fortsatte behandlingen med bevacizumab som enkeltstof indtil sygdomsprogression. Patientkarakteristika var sammenlignelige på tværs af armene i studiet. Det primære endepunkt for dette studie var PFS, baseret på studieinvestigatorernes vurdering af sygdomsprogression. En uafhængig gennemgang af det primære endepunkt blev også udført. Resultaterne af dette studie vises i tabel 10.

Tabel 10. Effektresultater fra studie E2100

Progressionsfri overlevelse				
	Investigators vurdering*		IRF vurdering	
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n=368)
Median PFS (måneder)	5,8	11,4	5,8	11,3
Hazard ratio (95 % konfidens-interval)	0,421 (0,343-0,516)		0,483 (0,385-0,607)	
p-værdi	< 0,0001		< 0,0001	
Responsrater (for patienter med målbar sygdom)				
	Investigator vurdering		IRF vurdering	
	Paclitaxel (n=273)	Paclitaxel/ bevacizumab (n=252)	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/ bevacizumab (n=229)
% af patienter med objektivt respons	23,4	48,0	22,2	49,8
p-værdi	< 0,0001		< 0,0001	

* primær analyse

Samlet overlevelse (OS)		
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/bevacizumab (n=368)
Median OS (måneder)	24,8	26,5
Hazard ratio (95 % konfidens-interval)	0,869 (0,722-1,046)	
p-værdi	0,1374	

Den kliniske effekt af bevacizumab, målt som PFS, blev observeret hos alle testede præspecificerede undergrupper (herunder sygdomsfrit interval, antal metastatiske foci, tidligere adjuverende kemoterapi og østrogenreceptorstatus (ER)).

AVF3694g
AVF3694g var et fase III, multicenter, randomiseret, placebokontrolleret studie designet til at evaluere effekten og sikkerheden af bevacizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi plus placebo som 1.-linjebehandling til patienter med HER-2 negativ metastatisk eller lokalt recidiverende brystkræft.

Kemoterapi blev valgt på investigators skøn forud for randomisering i et 2:1 forhold for behandling med enten kemoterapi plus bevacizumab eller kemoterapi plus placebo. Valg af kemoterapi omfattede capecitabin, taxan (proteinbundet paclitaxel, docetaxel) og antracyklinbaserede stoffer (doxorubicin/ cyclophosphamid, epirubicin/cyclophosphamid, 5-fluoruracil/doxorubicin/cyclophosphamid, 5-fluoruracil/epirubicin/cyclophosphamid) administreret hver 3. uge. Bevacizumab eller placebo blev administreret i doser på 15 mg/kg hver 3. uge.

Dette studie indeholdt en blindet behandlingsfase, en valgfri åben post-progressionsfase og en opfølgningsfase for overlevelse. Under den blindede behandlingsfase fik patienterne kemoterapi og lægemiddel (bevacizumab eller placebo) hver 3. uge indtil sygdomsprogression, behandlingsbegrænsende toksicitet eller død. Ved dokumenteret sygdomsprogression kunne patienterne, som indgik i den valgfrie åbne fase, få åben behandling med bevacizumab sammen med en række forskellige 2. linjebehandlinger.

Statistiske analyser blev udført uafhængigt for 1) patienter, som fik capecitabin i kombination med bevacizumab eller placebo; 2) patienter, som fik taxanbaseret eller antracyklinbaseret kemoterapi i kombination med bevacizumab eller placebo. Det primære endepunkt for studiet var PFS baseret på investigators vurdering. Desuden blev det primære endepunkt også vurderet af en uafhængig evalueringskomité (IRC).

Resultaterne fra studie AVF3694g for de protokol-definerede analyser for PFS og responsrater i den uafhængige capecitabin-kohorte er præsenteret i tabel 11. Resultater fra en eksplorativ analyse af OS, som inkluderer yderligere 7 måneders opfølgning (ca. 46 % af patienterne var døde), er også præsenteret. Procentdelen af patienter, der fik åben behandling med bevacizumab, var 62,1 % i capecitabin + placebo-armen og 49,9 % i capecitabin + bevacizumab-armen.

Tabel 11. Effektresultater fra studie AVF3694g – Capecitabin[a] og bevacizumab/placebo (Cap + bevacizumab/pl)

Progressionsfri overlevelse[b]				
	Investigators vurdering		IRC-vurdering	
	Cap + pl (n=206)	Cap + bevacizumab (n=409)	Cap + pl (n=206)	Cap + bevacizumab (n=409)
Median PFS (måneder)	5,7	8,6	6,2	9,8
Hazard ratio *vs* placebo-arm (95 % konfidensinterval)	0,69 (0,56-0,84)		0,68 (0,54-0,86)	
p-værdi	0,0002		0,0011	
Responsrate (for patienter med målbar sygdom)[b]				
	Cap + pl (n=161)		Cap + bevacizumab (n=325)	
% patienter med objektivt respons	23,6		35,4	
p-værdi	0,0097			
Samlet overlevelse[b]				
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,88 (0,69-1,13)			
p-værdi (eksplorativ)	0,33			

[a] 1.000 mg/m^2 oralt to gange dagligt i 14 dage administreret hver 3. uge
[b] Stratificeret analyse, som indeholdt alle hændelser for progression og død bortset fra dem, hvor non-protokolleret terapi (NPT) blev startet inden dokumenteret progression. Data fra disse patienter blev censored ved sidste tumorvurdering inden start af NPT.

Der blev udført en ustratificeret analyse af PFS (vurderet af investigator), som ikke var censored for non-protokolleret terapi inden sygdomsprogression. Resultaterne af disse analyser var meget lig de primære resultater for PFS.

Ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)

1.-linjebehandling af ikke-planocellulær NSCLC i kombination med platinbaseret kemoterapi

Sikkerheden og effekten af bevacizumab, i kombination med platinbaseret kemoterapi, til 1.-linjebehandling af patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), blev undersøgt i studierne E4599 og BO17704. OS er vist i studie E4599 med en dosering af bevacizumab på 15 mg/kg legemsvægt hver 3. uge. Studie BO17704 har vist, at bevacizumab givet som både 7,5 mg/kg legemsvægt hver 3. uge og 15 mg/kg legemsvægt hver 3. uge øger PFS og responsraten.

E4599
Studie E4599 var et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret, multicenter klinisk studie til evaluering af bevacizumab som 1.-linjebehandling af patienter med lokal fremskreden (stadie IIIb med malignt pleural effusion), metastatisk eller recidiverende NSCLC, der ikke har dominerende planocellulær histologi.

Patienter blev randomiseret til platinbaseret kemoterapi (paclitaxel 200 mg/m^2 og carboplatin AUC = 6,0, begge som intravenøs infusion) (PC) på dag 1 af hver 3-ugers serie i op til 6 serier eller PC i kombination med bevacizumab med en dosis på 15 mg/kg intravenøs infusion på dag 1 af hver 3-ugers serie. Efter afslutning af 6 serier kemoterapi med carboplatin-paclitaxel eller efter for tidlig seponering af kemoterapi, fortsatte patienter, der fik bevacizumab + carpoplatin-paclitaxel, med at få bevacizumab som enkeltstofbehandling hver 3. uge indtil sygdomsprogression. 878 patienter blev randomiseret i de to arme.

Af de patienter, der i løbet af studiet modtog studiebehandling, modtog 32,2 % (136/422) af patienterne 7-12 administrationer af bevacizumab, og 21,1 % (89/422) af patienterne modtog 13 eller flere administrationer af bevacizumab.

Det primære endepunkt var varigheden af overlevelse. Resultaterne er præsenteret i tabel 12.

Tabel 12. Effektresultater fra studie E4599

	Arm 1 Carboplatin/ Paclitaxel	Arm 2 Carboplatin/ Paclitaxel + bevacizumab 15 mg/kg hver 3. uge
Antal patienter	444	434
Samlet overlevelse		
Median (måneder)	10,3	12,3
Hazard ratio	0,80 (p = 0,003) 95 % konfidensinterval (0,69-0,93)	
Progressionfri overlevelse		
Median (måneder)	4,8	6,4
Hazard ratio	0,65 (p < 0,0001) 95 % konfidensinterval (0,56-0,76)	
Samlet responsrate		
Rate (procent)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

I en eksplorativ analyse var omfanget af fordelene ved bevacizumab på OSmindre udtalt i undergruppen af patienter, som ikke havde adenokarcinom-histologi.

BO17704
Studie BO17704 var et randomiseret dobbeltblindet fase III-studie med bevacizumab i kombination med cisplatin og gemcitabin, der blev sammenlignet med placebo, cisplatin og gemcitabin. Det blev udført med patienter med lokalt fremskreden (stadie IIIb med supraklaviculære lymfekirtelmetastaser

eller med malignt pleural eller perikardial effusion), metastatisk eller recidiverende ikke-planocellulær NSCLC, som ikke tidligere havde fået kemoterapi. Det primære endepunkt var PFS, og de sekundære endepunkter for studiet inkluderede længden af OS.

Patienterne blev randomiseret til platinbaseret kemoterapi, cisplatin 80 mg/m^2 som intravenøs infusion på dag 1 og gemcitabin 1.250 mg/m^2 som intravenøs infusion på dag 1 og 8 i hver 3-ugers serie i op til 6 serier (CG) med placebo eller til CG i kombination med bevacizumab i en dosis på 7,5 eller 15 mg/kg som intravenøs infusion på dag 1 i hver 3-ugers serie. I bevacizumab-armen kunne patienter få bevacizumab som enkeltstofbehandling hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller indtil uacceptabel toksicitet. Studieresultaterne viser, at 94 % (277/296) af de kvalificerede patienter kom i enkeltstofbehandling med bevacizumab ved serie 7. En stor del af patienterne (omkring 62 %) fik derefter forskellige anticancerbehandlinger uden for protokollen, hvilket kan have haft indflydelse på OS.

Effektresultaterne er præsenteret i tabel 13.

Tabel 13. Effektresultater fra studie BO17704

	Cisplatin/Gemcitabin + placebo	**Cisplatin/Gemcitabin + Bevacizumab 7,5 mg/kg hver 3. uge**	**Cisplatin/Gemcitabin + Bevacizumab 15 mg/kg hver 3. uge**
Antal patienter	347	345	351
Progressionfri overlevelse Median (måneder) *Hazard* ratio	6,1	6,7 (p = 0,0026) 0,75 [0,62-0,91]	6,5 (p = 0,0301) 0,82 [0,68-0,98]
Bedste objektive responsrate [a]	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)
Samlet overlevelse			
Median (måneder) *Hazard* ratio	13,1	13,6 (p = 0,4203) 0,93 [0,78-1,11]	13,4 (p = 0,7613) 1,03 [0,86-1,23]

a patienter med målbar sygdom ved *baseline*

1.-linjebehandling af ikke-planocellulær NSCLC med EGFR aktiverende mutationer i kombination med erlotinib

JO25567
Studie JO25567 var et randomiseret, åbent fase II multicenterstudie, gennemført i Japan, for at vurdere effekten og sikkerheden af bevacizumab, som tillæg til erlotinib,, hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC med EGFR-aktiverende mutationer (exon 19-deletion eller exon 21L858R-mutation), som ikke tidligere havde fået systemisk behandling af grad IIIB/IV- eller recidiverende sygdom.

Det primære endepunkt var PFS baseret på vurdering af en ufhængig evalueringskomité. De sekundære endepunkter inkluderede OS, responsrate, sygdomskontrolrate, responsvarighed og sikkerhed.

EGFR-mutationsstatus blev bestemt for hver patient før patientscreening og 154 patienter blev randomiseret til at få enten erlotinib + bevacizumab (oralt erlotinib 150 mg dagligt + bevacizumab [intravenøst 15 mg/kg hver 3. uge]) eller erlotinib-monoterapi (oralt 150 mg dagligt) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Hvis sygdomsprogressionen ikke forekom, medførte seponering af den ene komponent i studiemedicinen i erlotinib + bevacizumab-armen ikke seponering af den anden komponent jfr. studieprotokollen.

Effektresultater for studiet er vist i tabel 14.

Tabel 14 Effektresultater for studie JO25567

	Erlotinib N = 77#	**Erlotinib + bevacizumab N = 75#**
Progressionsfri overlevelse^ (måneder)		
Median	9,7	16,0
HR (95% konfidensinterval)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-værdi	0,0015	
Samlet responsrate		
Rate (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p-værdi	0,4951	
Samlet overlevelse* (måneder)		
Median	47,4	47,0
HR (95% konfidensinterval)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-værdi	0,3267	

I alt blev 154 patienter (ECOG-performancestatus 0 eller 1) randomiseret. To af de randomiserede patienter forlod i studiet før de fik studiemedicin

^ Blindet uafhængig vurdering (protokol-defineret primær analyse).

* Eksploratorisk analyse: endelig analyse af OS på klinisk *cut-off* 31. oktober 2017, hvor ca. 59 % af patienterne var døde.

HR, *Hazardratio* fra ikke-stratificeret Cox regression analyse; NR, ikke opnået.

Fremskreden og/eller metastatisk renalcellekarcinom (mRCC)

Bevacizumab i kombination med interferon alfa-2a til 1.-linjebehandling af patienter med fremskreden og/eller metastatisk renalcellekarcinom (BO17705)

Dette var et fase III, randomiseret, dobbeltblindet studie, der blev udført for at undersøge effekt og sikkerhed ved bevacizumab i kombination med interferon (IFN) alfa-2a *vs* IFN alfa-2a alene som 1.-linjebehandling af mRCC. De 649 randomiserede patienter (641 behandlede) havde Karnofsky performancestatus (KPS) på ≥ 70 %, ingen CNS-metastaser og tilstrækkelig organfunktion. Patienterne blev nefrektomeret grundet primær renalcellekarcinom. Der blev givet bevacizumab 10 mg/kg hver 2. uge indtil sygdomsprogession. IFN alfa-2a blev givet i op til 52 uger eller indtil sygdomsprogression startende med den anbefalede initialdosis på 9 MIE tre gange ugentligt. Denne dosis kunne reduceres til 3 MIE tre gange ugentligt ad to omgange. Patienterne blev stratificeret i forhold til land og Motzer-score, og behandlingsarmene blev vist at være velafbalancerede i forhold til prognostiske faktorer.

Det primære endepunkt for studiet var OS, og de sekundære endepunkter var bl.a. PFS. PFS og den objektive tumorresponsrate forøgedes signifikant ved tillæg af bevacizumab til IFN alfa-2a behandlingen. Disse resultater er blevet bekræftet ved en uafhængig radiologisk vurdering. Stigningen i det primære endepunkt, OS på 2 måneder, var ikke signifikant (HR = 0,91). En stor del af patienterne (ca. 63 % IFN/placebo; 55 % bevacizumab/IFN) fik forskellige ikke-specificerede cancerbehandlinger efter studiets ophør, inklusive antineoplastiske lægemidler, som kan have haft indvirkning på analysen af OS.

Effektresultater er præsenteret i tabel 15.

Tabel 15. Effektresultater fra studie BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN[a]	**Bv[b] + IFN[a]**
Antal patienter	322	327
Progressionsfri overlevelse Median (måneder)	5,4	10,2
Hazard ratio 95 % konfidensinterval	0,63 0,52-0,75 (p-værdi < 0,0001)	
Objektiv responsrate (%) for patienter med målelig sygdom N	289	306
Responsrate	12,8 %	31,4 %
	(p-værdi < 0,0001)	
Samlet overlevelse Median (måneder)	21,3	23,3
Hazard ratio 95 % konfidensinterval	0,91 0,76-1,10 (p-værdi 0,3360)	

[a] Interferon alfa-2a 9 MIE 3x/ugentlig
[b] Bevacizumab 10 mg/kg hver 2. uge

En eksplorativ, multivariant, baglæns trinvis (*backward* stepwise) Cox-regressionsanalyse indikerede, at følgende prognostiske faktorer ved *baseline* var stærkt relateret til overlevelse uafhængigt af behandling: Køn, antal hvide blodlegemer, antal blodplader, vægttab i de 6 måneder inden indtræden i studiet, antal metastaser, summen af den længste diameter af targetlæsioner, Motzer-score. Tages der højde for disse *baseline*-faktorer, blev *hazard* ratio for behandlingen 0,78 (95 % konfidensinterval [0,63 - 0,96], p = 0,0219), indikerende en 22 % risikoreduktion for død for patienter i bevacizumab + IFN alfa-2a-armen i forhold til IFN alfa-2a-armen.

Syvoghalvfems (97) patienter i IFN alfa-2a-armen og 131 patienter i bevacizumab-armen reducerede dosis af IFN alfa-2a fra 9 MIE tre gange ugentligt til enten 6 eller 3 MIE tre gange ugentligt som præspecificeret i protokollen. Dosisreduktion af IFN alfa-2a syntes ikke at påvirke effekten af kombinationen af bevacizumab og IFN alfa-2a, baseret på antal hændelser i tidsrummet for PFS, som er vist ved en undergruppeanalyse. De 131 patienter i bevacizumab + IFN alfa-2a-armen, som reducerede og fastholdt IFN alfa-2a dosis på 6 eller 3 MIE under studiet, viste at antal hændelser i tidsrummet for PFS ved 6, 12 og 18 måneder var henholdsvis 73, 52 og 21 % i forhold til 61, 43 og 17 % i den totale population af patienter, som fik bevacizumab + IFN alfa-2a.

AVF2938
Dette var et randomiseret, dobbeltblindet, fase II-klinisk studie, som undersøgte bevacizumab 10 mg/kg hver 2. uge i forhold til bevacizumab i samme dosis i kombination med 150 mg erlotinib dagligt til patienter med metastatisk clear cell RCC. I alt blev 104 patienter randomiseret til behandling i dette studie; 53 til bevacizumab 10 mg/kg hver 2. uge plus placebo og 51 til bevacizumab 10 mg/kg hver 2. uge plus erlotinib 150 mg dagligt. Analysen af primært endepunkt viste ingen forskel mellem bevacizumab + placeboarmen og bevacizumab + erlotinib-armen (median PFS 8,5 *vs* 9,9 måneder). Syv patienter i hver arm viste objektiv respons. Tillæg af erlotinib til bevacizumab

resulterede ikke i forbedring af den samlede overlevelse (HR = 1,764; p = 0,1789), varighed af objektiv respons (6,7 *vs* 9,1 måneder) eller tid til progession af symptomer (HR = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890
Dette var et randomiseret fase II-studie, der blev udført for at sammenligne effekt og sikkerhed af bevacizumab *vs* placebo. Et samlet antal på 116 patienter blev randomiseret til at få bevacizumab 3 mg/kg hver 2. uge (n=39); 10 mg/kg hver 2. uge (n=37) eller placebo (n=40). En interim analyse viste, at der var signifikant forlængelse af tid til progression af sygdom for 10 mg/kg gruppen i forhold til placebogruppen (*hazard* ratio, 2,55; p < 0,001). Der var en lille forskel, med ubetydelige signifikans, mellem tid til progression af sygdom i gruppen behandlet med 3 mg/kg i forhold til placebogruppen (*hazard* ratio, 1,26; p = 0,053). Fire patienter viste objektiv (partiel) respons og alle de patienter modtog 10 mg/kg bevacizumab; samlet responsrate for 10 mg/kg var 10 %.

Epitelial ovariecancer, tubacancer og primær peritonealcancer

Frontlinjebehandling af ovariecancer

Effekten og sikkerheden af bevacizumab i frontlinjebehandling af patienter med epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer blev undersøgt i to fase III-studier (GOG-0218 og BO17707). Studierne evaluerede effekten af tillæg af bevacizumab til carboplatin og paclitaxel sammenlignet med kemoterapiregimet alene.

GOG-0218
GOG-0218 var et fase III, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, tre-armet studie, som evaluerede effekten af tillæg af bevacizumab til et godkendt kemoterapiregime (carboplatin og paclitacxel) hos patienter med fremskreden (Stadie III B, III C og IV ifølge FIGO stadieinddeling version 1988) epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer.

Patienter, som tidligere var behandlet med bevacizumab eller tidligere havde fået systemisk anticancerbehandling for ovariecancer (f.eks. kemoterapi, behandling med monoklonale antistoffer, behandling med tyrosinkinasehæmmer eller hormonbehandling), eller som tidligere havde fået strålebehandling af abdomen eller bækken, blev ekskluderet fra studiet.

Sammenlagt blev 1.873 patienter randomiseret til tre lige store arme:

- CPP-arm: Fem serier af placebo (startende i serie 2) i kombination med carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m^2) i 6 serier, efterfulgt af placebo alene, i op til sammenlagt 15 måneders behandling
- CPB15-arm: Fem serier af bevacizumab (15 mg/kg hver 3. uge startende i serie 2) i kombination med carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m^2) i 6 serier, efterfulgt af placebo alene, i op til sammenlagt 15 måneders behandling
- CBP15+-arm: Fem serier af bevacizumab (15 mg/kg hver 3. uge startende i serie 2) i kombination med carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m^2) i 6 serier, efterfulgt af fortsat behandling med bevacizumab (15 mg/kg hver 3. uge) som monoterapi, i op til sammenlagt 15 måneders behandling.

Størstedelen af patienterne i studiet var kaukasere (87 % i alle tre arme). Medianalderen var 60 år i CPP- og CPB15-armene og 59 år i CBP15+-armen. 29 % af patienterne i CPP- og CPB15-armene og 26 % i CPB15+-armen var over 65 år. Samlet set havde ca. 50 % af patienterne en GOG-performancestatus (PS)-score på 0 ved *baseline*, 43 % en GOG PS-score 1 og 7 % en GOG PS score på 2. De fleste patienter havde epitelialt ovariekarcinom (82 % i CPP og CPB15, 85 % i CPB15+), efterfulgt af primært peritonealt karcinom (16 % i CPP, 15 % i CPB15, 13 % i CPB15+) og tubakarcinom (1 % i CPP, 3 % i CPB15, 2 % i CPB15+). Størstedelen af patienterne havde serøs histologisk type af adenokarcinom (85 % i CPP og CPB15, 86 % i CPB15+). Samlet set var ca. 34 % af patienterne FIGO stadie III optimalt tumorreducerede med makroskopisk residualsygdom, 40 % stadie III sub-optimalt tumorreducerede, og 26 % var stadie IV-patienter.

Det primære endepunkt var PFS, baseret på investigators vurdering af sygdomsprogression baseret på radiologiske scanninger eller CA-125-niveauer, eller symptomatisk forværring per protokol. Yderligere blev en præspecificeret analyse med datacensurering for CA-125-progressioner udført såvel som en uafhængig vurdering af PFS fastlagt ved radiologiske scanninger.

Studiet mødte sit primære mål for forbedring af PFS. Patienter, som fik bevacizumab i en dosis på 15 mg/kg hver 3. uge i kombination med kemoterapi (carboplatin og paclitaxel) og fortsatte med at få bevacizumab-monoterapi (CPB15+), havde en klinisk betydningsfuld og statistisk signifikant forbedring af PFS sammenlignet med patienter, som blev behandlet med kemoterapi alene i frontlinjebehandlingsregimet.

Ingen klinisk betydningsfuld fordel i PFS blev observeret hos patienter, som kun fik bevacizumab i kombination med kemoterapi og ikke fortsatte med at få bevacizumab-monoterapi (CPB15).

Resultaterne fra dette studie er sammenfattet i tabel 16.

Tabel 16. Effektresultater fra studie GOG-0218

Progressionsfri overlevelse [1]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Median PFS (måneder)	10,6	11,6	14,7
Hazard ratio (95 % konfidensinterval) [2]		0,89 (0,78-1,02)	0,70 (0,61-0,81)
p-værdi [3, 4]		0,0437	< 0,0001
Objektiv responsrate [5]			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% patienter med objektivt respons	63,4	66,2	66,0
p-værdi		0,2341	0,2041
Samlet overlevelse [6]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Median OS (måneder)	40,6	38,8	43,8
Hazard ratio (95 % konfidensinterval) [2]		1,07 (0,91-1,25)	0,88 (0,75-1,04)
p-værdi [3]		0,2197	0,0641

[1] Investigatorvurderet GOG-protokolspecificeret PFS-analyse (hverken censureret for CA-125-progressioner eller censureret for non-protokolleret terapi (NPT) før sygdomsprogression) med data cut-off den 25. februar 2010.
[2] I forhold til kontrolarmen; stratificeret *hazard* ratio.
[3] Ensidig log-rank p-værdi.
[4] Underlagt en p-værdigrænse på 0,0116.
[5] Patienter med målbar sygdom ved *baseline*.
[6] Den endelige analyse for OS blev udført, da 46,9 % af patienterne var døde.

Præspecificerede PFS-analyser blev udført, alle med en cut-off den 29. september 2009. Resultaterne fra disse præspecificerede analyser er følgende:

- Den protokolspecificerede analyse af investigatorvurderet PFS (uden censurering for CA-125-progressioner eller non-protokolleret terapi (NPT)) viser en stratificeret *hazard* ratio på 0,71 (95 % konfidensinterval: 0,61-0,83, ensidig log-rank p-værdi < 0,0001), når CPB15+ sammenlignes med CPP, med en median PFS på 10,4 måneder i CPP-armen og 14,1 måned i CPB15+-armen.
- Den primære analyse af investigatorvurderet PFS (censureret for CA-125-progressioner og NPT) viser en stratificeret *hazard* ratio på 0,62 (95 % konfidensinterval: 0,52-0,75, ensidig log-rank p-værdi < 0,0001), når CPB15+ sammenlignes med CPP, med en median PFS på 12,0 måneder i CPP-armen og 18,2 måneder i CPB15+-armen.

- Analysen af PFS vurderet af en uafhængig evalueringskomité (censureret for NPT) viser en stratificeret *hazard* ratio på 0,62 (95 % konfidensinterval: 0,50-0,77, ensidig log-rank p-værdi < 0,0001), når CPB15+ sammenlignes med CPP, med en median PFS på 13,1 måned i CPP-armen og 19,1 måned i CPB15+-armen.

PFS-undergruppeanalyse af sygdomsstadie og tumorreduktionsstatus er sammenfattet i tabel 17. Disse resultater påviser robusthed af PFS-analysen vist i tabel 16.

Tabel 17. PFS[1]-resultater efter sygdomsstadie og tumorreduktionsstatus fra studie GOG-0218

Randomiserede patienter med stadie III optimalt tumorreduceret sygdom [2,3]			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Median PFS (måneder)	12,4	14,3	17,5
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)[4]		0,81 (0,62-1,05)	0,66 (0,50-0,86)
Randomiserede patienter med stadie III sub-optimalt tumorreduceret sygdom[3]			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Median PFS (måneder)	10,1	10,9	13,9
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)[4]		0,93 (0,77-1,14)	0,78 (0,63-0,96)
Randomiserede patienter med stadie IV-sygdom			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Median PFS (måneder)	9,5	10,4	12,8
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)[4]		0,90 (0,70-1,16)	0,64 (0,49-0,82)

[1] Investigatorvurderet GOG-protokolspecificeret PFS-analyse (hverken censureret for CA-125-progressioner eller censureret for NPT før sygdomsprogression) med data-*cut-off* den 25. februar 2010.
[2] Med makroskopisk residualsygdom.
[3] 3,7 % af den samlede randomiserede patientpopulation havde stadium III B-sygdom.
[4] I forhold til kontrolarmen.

BO17707 (ICON7)
BO17707 var et fase III, to-armet, multicenter, randomiseret, kontrolleret, åbent studie, som sammenlignede effekten af tillæg af bevacizumab til carboplatin plus paclitaxel hos patienter med FIGO-stadie I eller IIA (grad 3 eller clear cell histologi alene, n = 142) eller FIGO-stadie IIB-IV (alle grader og alle histologiske typer, n =1.386) epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer efter operation (NCI-CTCAE v. 3). FIGO stadieinddeling version 1988 var brugt i dette studie.

Patienter, som tidligere var behandlet med bevacizumab eller tidligere havde fået systemisk anticancerbehandling for ovariecancer (f.eks. kemoterapi, behandling med monoklonale antistoffer, behandling med tyrosinkinasehæmmer eller hormonbehandling), eller som tidligere havde fået strålebehandling af abdomen eller bækken, blev ekskluderet fra studiet.

Sammenlagt blev 1.528 patienter randomiseret til to lige store arme:

- CP-arm: Carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m^2) i 6 serier af 3 ugers varighed
- CPB7,5+-arm: Carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m^2) i 6 serier af 3 ugers varighed plus bevacizumab (7,5 mg/kg hver 3. uge) i op til 12 måneder (bevacizumab blev startet i anden kemoterapiserie, hvis behandling blev initieret inden for 4 uger efter operation, og i første serie, hvis behandling blev initieret mere end 4 uger efter operation).

Størstedelen af patienterne inkluderet i studiet var kaukasere (96 %). Medianalderen var 57 år i begge behandlingsarme. 25 % af patienterne i de 2 behandlingsarme var 65 år eller ældre. Ca. 50 % af patienterne havde en ECOG PS på 1, og 7 % af patienterne i de 2 behandlingsarme havde en ECOG PS på 2. Størstedelen af patienterne havde epitelialt ovariekarcinom (87,7 %), efterfulgt af primært peritonealt karcinom (6,9 %) og tubakarcinom (3,7 %) eller en blanding af de tre oprindelser (1,7 %). De fleste patienter var FIGO stadie III (68 % i begge), efterfulgt af FIGO stadie IV (13 % og 14 %), FIGO stadie II (10 % og 11 %) og FIGO stadie I (9 % og 7 %). Størstedelen af patienterne i de 2 behandlingsarme (74 % og 71 %) havde lavt differentierede (grad 3) (NCI-CTCAE v. 3) primære tumorer ved *baseline*. Forekomsten af hver histologisk undertype af epitelialt ovariekarcinom var ens i de 2 behandlingsarme. 69 % af patienterne i de 2 behandlingsarme havde serøs histologisk type af adenokarcinom.

Det primære endepunkt var PFS vurderet af investigator ved brug af RECIST.

Studiet mødte sit primære mål for forbedring af PFS. Patienter, som fik bevacizumab i en dosis på 7,5 mg/kg hver 3. uge i kombination med kemoterapi (carboplatin og paclitaxel) og fortsatte med at få bevacizumab i op til 18 serier, havde en statistisk signifikant forbedring af PFS sammenlignet med patienter, som blev behandlet med kemoterapi alene i frontlinjebehandlingsregimet.

Resultaterne fra dette studie er sammenfattet i tabel 18.

Tabel 18. Effektresultater fra studie BO17707 (ICON7)

Progressionsfri overlevelse		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n =764)
Median PFS (måneder) [2]	16,9	19,3
Hazard ratio [95 % konfidensinterval] [2]	0,86 [0,75-0,98] (p-værdi = 0,0185)	
Objektiv responsrate [1]		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Responsrate	54,9 %	64,7 %
	(p-værdi = 0,0188)	
Samlet overlevelse [3]		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Median (måneder)	58,0	57,4
Hazard ratio [95 % konfidensinterval]	0,99 [0,85-1,15] (p-værdi = 0,8910)	

[1] Hos patienter med målbar sygdom ved *baseline*.
[2] Investigatorvurderet PFS-analyse med data *cut-off* den 30. november 2010.
[3] Endelig OS-analyse udført, da 46,7 % af patienterne var døde, med data *cut-off* den 31. marts 2013.

Den primære analyse af investigatorvurderet PFS med cut-off den 28. februar 2010 viser en ustratificeret *hazard* ratio på 0,79 (95 % konfidensinterval: 0,68-0,91, tosidig log-rank p-værdi 0,0010) med en median PFS på 16,0 måneder i CP-armen og 18,3 måneder i CPB7,5+-armen.

PFS-undergruppeanalyse af sygdomsstadie og tumoreduktionsstatus er sammenfattet i tabel 19. Disse resultater påviser robusthed af PFS-analysen vist i tabel 18.

Tabel 19. PFS[1]-resultater efter sygdomsstadie og tumorreduktionsstatus fra studie BO17707 (ICON7)

Randomiserede patienter med stadie III optimalt tumoreduceret sygdom [2,3]		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Median PFS (måneder)	17,7	19,3
Hazard ratio (95 % konfidensinterval) [4]		0,89 (0,74-1,07)
Randomiserede patienter med stadie III sub-optimalt tumorreduceret sygdom[3]		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Median PFS (måneder)	10,1	16,9
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)[4]		0,67 (0,52-0,87)
Randomiserede patienter med stadie IV sygdom		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Median PFS (måneder)	10,1	13,5
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)[4]		0,74 (0,55-1,01)

[1] Investigatorvurderet PFS-analyse med data *cut-off* den 30. november 2010.
[2] Med eller uden makroskopisk residualsygdom.
[3] 5,8 % af den samlede randomiserede patientpopulation havde stadium III B sygdom.
[4] I forhold til kontrolarmen.

Recidiverende ovariecancer

Bevacizumabs sikkerhed og virkning ved behandling af recidiverende epitelial ovariecancer, tubacancer og primær peritonealcancer blev undersøgt i tre fase III-studier (AVF4095g, MO22224 og GOG-0213) hos forskellige patientpopulationer og med forskellige kemoterapiregimer.

- AVF4095g evaluerede bevacizumabs virkning og sikkerhed i kombination med carboplatin og gemcitabin, efterfulgt af bevacizumab som monoterapi, hos patienter med platinfølsom, recidiverende epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer.
- GOG-0213 evaluerede bevacizumabs virkning og sikkerhed i kombination med carboplatin og paclitaxel, efterfulgt af bevacizumab som monoterapi, hos patienter med platinfølsom, recidiverende epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer.
- MO22224 evaluerede bevacizumabs virkning og sikkerhed i kombination med paclitaxel, topotecan eller pegyleret liposomal doxorubicin hos patienter med platinresistent, recidiverende epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer.

AVF4095g
Bevacizumabs sikkerhed og virkning ved behandling af platinfølsom, recidiverende epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer hos patienter, som ikke tidligere havde fået kemoterapi for recidiverende sygdom eller bevacizumab-behandling, blev undersøgt i et fase III, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (AVF4095g). Studiet sammenlignede effekten af at tilføje bevacizumab til carboplatin plus gemcitabin-kemoterapi og fortsætte med bevacizumab i monoterapi til progression, med behandling med carboplatin plus gemcitabin alene.

Kun patienter, som havde histologisk dokumenteret ovariecancer, primært peritonealcancer eller tubacancer, som havde recidiv >6 måneder efter platinbaseret kemoterapi, som ikke havde fået

kemoterapi for recidiverende sygdom, og som ikke tidligere havde fået bevacizumab eller behandling med andre VEGF-hæmmere eller VEGF-receptor-målrettede lægemidler, blev inkluderet i studiet.

I alt blev 484 patienter med målbar sygdom blev randomiseret 2:1 til enten:

- Carboplatin (AUC4, dag 1) og gemcitabin (1.000 mg/m^2 på dag 1 og 8) samtidig med placebo hver 3. uge i 6 og op til 10 behandlingsserier, efterfulgt af placebo (hver 3. uge) som monoterapi indtil sygdomsprogresssion eller uacceptabel toksicitet.
- Carboplatin (AUC4, dag 1) og gemcitabin (1.000 mg/m^2 på dag 1 og 8) samtidig med bevacizumab (15 mg/kg, dag 1) hver 3. uge i 6 og op til 10 behandlingsserier, efterfulgt af bevacizumab (15 mg/kg hver 3. uge) som monoterapi indtil sygdomsprogresssion eller uacceptabel toksicitet.

Det primære endepunkt var PFS vurderet af investigator ved brug af modificeret RECIST 1.0. Yderligere endepunkter inkluderede objektivt respons, responsvarighed, OS og sikkerhed. Der blev også udført en uafhængig vurdering af det primære endepunkt.

Resultater fra studiet er opsummeret i tabel 20.

Tabel 20. Effektresultater fra studie AVF4095

Progressionsfri overlevelse				
	Investigators vurdering		Uafhængig vurdering	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
Ikke censureret for NPT				
Median PFS (måneder)	8,4	12,4	8,6	12.3
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p-værdi	<0,0001		<0,0001	
Censureret for NPT				
Median PFS (måneder)	8,4	12,4	8,6	12,3
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p-værdi	<0,0001		<0,0001	
Objektiv responsrate				
	Investigators vurdering		Uafhængig vurdering	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
% patienter med objektivt respons	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
p-value	<0,0001		<0,0001	
Samlet overlevelse				
	Placebo+ C/G (n = 242)		Bevacizumab + C/G (n = 242)	
Median samlet overlevelse (måneder)	32,9		33,6	
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,952 [0,771; 1,176]			
p-værdi	0,6479			

PFS undergruppeanalyser, som er afhængige af tiden til recidiv siden den sidste platinbehandling, er opsummeret i tabel 21.

Tabel 21. Progressionsfri overlevelse efter tid fra sidste platinbehandling indtil recidiv.

	Investigators vurdering	
Tid fra sidste platinbehandling indtil recidiv	**Placebo + C/G (n = 242)**	**Bevacizumab + C/G (n = 242)**
6 - 12 måneder (n=202)		
Median	8,0	11,9
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,41 (0,29-0,58)	
> 12 måneder (n=282)		
Median	9,7	12,4
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,55 (0,41-0,73)	

GOG-0213
GOG-0213, et fase III randomiseret, kontrolleret og åbent studie, undersøgte sikkerheden og virkningen af bevacizumab hos patienter med platinfølsom, recidiverende epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som ikke tidligere havde fået kemoterapi for recidiverende sygdom. Der var ingen eksklusionskriterier for tidligere behandling med angiogenesehæmmere. Studiet evaluerede effekten af at tilføje bevacizumab til carboplatin+paclitaxel og fortsætte med bevacizumab som monoterapi til sygdomsprogession eller uacceptabel toksicitet, sammenlignet med carboplatin+paclitaxel alene.

I alt blev 673 patienter randomiseret ligeligt mellem to følgende behandlingsarme:

- CP arm: Carboplatin (AUC5) og paclitaxel (175 mg/m^2 intravenøst) hver 3. uge i 6 og op til 8 behandlingsserier.
- CPB arm: Carboplatin (AUC5) og paclitaxel (175 mg/m^2 intravenøst) samtidig med bevacizumab (15 mg/kg) hver 3. uge i 6 og op til 8 behandlingsserier, efterfulgt af bevacizumab (15 mg/kg hver 3. uge) som monoterapi indtil sygdomsprogresssion eller uacceptabel toksicitet.

De fleste af patienterne i både CP-armen (80,4 %) og CPB-armen (78,9 %) var kaukasiere. Medianalderen var 60 år i CP-armen og 59 år i CPB-armen. Størstedelen af patienterne (CP: 64,6 %; CPV: 68,8 %) var < 65 år. Ved *baseline* havde de fleste patienter i begge behandlingsarme en GOG PS på 0 (CP: 82,4 %; CPB: 80,7 %) eller 1 (CP: 16,7 %; CPB: 18,1 %). En GOG PS på 2 ved *baseline* var rapporteret hos 0,9 % af patienterne i CP-armen og 1,2 % af patienterne i CPB-armen.

Det primære endepunkt var OS. Det sekundære endepunkt var PFS. Resultater vises i tabel 22.

Tabel 22 Effektresultater[1,2] fra studie GOG-0213

Primært endepunkt		
Samlet overlevelse	CP(n=336)	CPB (n=337)
Median samlet overlevelse (måneder)	37,3	42,6
Hazard ratio (95% konfidenstinterval) (eCRF)[a]	0,823 [0,680; 0,996]	
p-værdi	0,0447	
Hazard ratio (95% konfidensinterval) (registrerings-form)[b]	0,838 [0,693; 1,014]	
p-værdi	0,0683	
Sekundært endepunkt		
Progressionsfri overlevelse	CP (n=336)	CPB (n=337)
Median progressionfri overlevelse (måneder)	10,2	13,8
Hazard ratio (95% konfidensinterval)	0,613 [0,521; 0,721]	
p-værdi	<0,0001	

[1]Endelig analyse
[2]Tumorvurdering og responsevaluering var bestemt af investigatorerne udfra GOG RECIST kriterier (revideret RECIST guideline (version 1.1) Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

[a]*Hazard* ratio blev estimeret ud fra Cox proportionelle *hazard* modeller stratificeret efter varighed af platinfri periode før inklusion i studiet per eCRF (*electronic case report form*) og sekundær kirurgisk tumorreduktionsstatus Ja/Nej. (Ja = randomiseret til tumorreduktion eller randomiseret til ingen tumorreduktion; No = ikke en kandidat eller kandidaten indvilligede ikke i tumorreduktion.) [b] Stratificeret efter varighed af behandlingsfri periode før inklusion i studiet per registreringsform og sekundær kirurgisk tumorreduktionsstatus Ja/Nej.

Studiet opfyldte det primære mål, som var forbedret OS. Behandling med bevacizumab 15 mg/kg hver 3. uge i kombination med kemoterapi (carboplatin og paclitaxel) i 6 og op til 8 behandlingsserier, efterfulgt af bevacizumab monoterapi indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, resulterede i en klinisk betydningsfuld og statistisk signifikant forbedring i OS sammenlignet med behandling med carboplatin og paclitaxel alene, ved data udledt fra eCRF.

MO22224
Studie MO22224 evaluerede bevacizumabs virkning og sikkerhed i kombination med kemoterapi til platinresistent, recidiverende epitelial ovariecancer, tubacancer og primær peritonealcancer. Studiet var designet som en åben, randomiseret, 2-armet fase III-evaluering af bevacizumab plus kemoterapi *versus* kemoterapi alene.

Studiet omfattede ialt 361 patienter, der fik kemoterapi (paclitaxel, topotecan eller pegyleret liposomal doxorubicin) alene eller i kombination med bevacizumab:

- Kemoterapi-arm (kemoterapi alene):
  - Paclitaxel 80 mg/m^2 som 1-times intravenøs infusion på dag 1, 8, 15 og 22 hver 4. uge.
  - Topotecan 4 mg/m^2 som 30-minutters intravenøs infusion på dag 1, 8 og 15 hver 4. uge. Alternativt kan en dosis på 1,25 mg/m^2 administreres over 30 minutter på dag 1-5 hver 3. uge.
  - Pegyleret liposomal doxorubicin 40 mg/m^2 som 1 mg/min intravenøs infusion, kun på dag 1 hver 4. uge. Efter første behandlingsserie kan lægemidlet gives som en 1-times infusion.

- Kemoterapi+bevacizumab-armen:
    - Den valgte kemoterapi blev kombineret med bevacizumab 10 mg/kg intravenøst hver 2. uge (eller bevacizumab 15 mg/kg hver 3. uge, hvis det anvendes i kombination med topotecan 1,25 mg/m^2 på dag 1-5 hver 3. uge).

Studiet inkluderede patienter med epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, der var progredieret < 6 måneder efter seneste platinbehandling, som bestod som minimum af 4 platinbehandlingsserier. Patienterne skulle have forventet levetid ≥ 12 uger og måtte ikke tidligere have fået strålebehandling af bækken eller abdomen. De fleste patienter var i FIGO-stadie IIIC eller IV. Størstedelen af patienter i begge arme have ECOG-performancestatus på 0 (kemoterapi: 56,4 % *versus* kemoterapi + bevacizumab: 61,2 %). Procentdelen af patienter med ECOG-performancestatus 1 eller ≥ 2 var henholdsvis 38,7 % og 5,0 % i kemoterapi-armen og 29,8 % og 9,0 % i kemoterapi + bevacizumab-armen. Der foreligger information om race for 29,3 % af patienterne, og næsten alle var kaukasiere. Patienternes medianalder var 61,0 år (spændevidde 25-84). I alt 16 patienter (4,4 %) var > 75 år. Den samlede seponeringsfrekvens på grund af bivirkninger var 8,8 % i kemoterapi-armen og 43,6 % i kemoterapi + bevacizumab-armen (hovedsagelig på grund af bivirkninger af grad 2-3). Mediantiden til seponering var 5,2 måneder i kemoterapi + bevacizumab-armen sammenlignet med 2,4 måneder i kemoterapi-armen. Seponeringsfrekvensen på grund af bivirkninger i undergruppen af patienter < 65 år var 8,8 % i kemoterapi-armen og 50,0 % i kemoterapi+bevacizumab-armen. *Hazard* ratio for PFS var 0,47 (95 % konfidensinterval: 0,35; 0,62) og 0,45 (95 % konfidensinterval: 0,31; 0,67) for henholdsvis undergruppe < 65 år og ≥ 65 år .

Det primære endepunkt var PFS; de sekundære endepunkter omfattede objektiv responsrate og OS. Resultater vises i Tabel 23.

Tabel 23 Effektresultater fra studie MO22224

Primært endepunkt		
Progressionsfri overlevelse*		
	Kemoterapi (n=182)	Kemoterapi + bevacizumab (n=179)
Median (måneder)	3,4	6,7
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,379 [0,296; 0,485]	
p-værdi	<0,0001	
Sekundært endepunkt		
Objektiv responsrate**		
	Kemoterapi (n=144)	Kemoterapi + bevacizumab (n=142)
% patienter med objektivt respons	18 (12,5 %)	40 (28,2 %)
p-værdi	0,0007	
Samlet overlevelse (endelig analyse)***		
	Kemoterapi (n=182)	Kemoterapi + bevacizumab (n=179)
Median OS (måneder)	13,3	16,6
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,870 [0,678; 1,116]	
p-værdi	0,2711	

Alle analyser i tabellen er stratificerede.
*Skæringsdato for den primære analyse var 14. november 2011.
**Randomiserede patienter med målbar sygdom ved *baseline*.

***Den endelige analyse af OS er udført efter registrering af 266 dødsfald, hvilket udgør 73,7 % af de inkluderede patienter.

Studiet opfyldte det primære mål, som var forbedret PFS. Sammenlignet med patienter behandlet med kemoterapi (paclitaxel, topotecan eller pegyleret liposomal doxorubicin) alene ved recidiverende platin-resistent sygdom havde patienter behandlet med bevacizumab i en dosis på 10 mg/kg hver 2. uge (eller 15 mg/kg hver 3. uge, hvis anvendt i kombination med 1,25 mg/m^2 topotecan på dag 1-5 hver 3. uge) i kombination med kemoterapi, og som fortsatte behandling med bevacizumab indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, statistisk signifikant forbedring i PFS.

De eksploratoriske PFS- og OS-analyser af kemoterapi-kohorten (paclitaxel, topotecan og pegyleret liposomal doxorubicin) vises i tabel 24.

Tabel 24: Eksploratoriske PFS- og OS-analyser af kemoterapi-kohorten

	Kemoterapi	**Kemoterapi+bevacizumab**
Paclitaxel	n=115	
Median PFS (måneder)	3,9	9,2
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,47 [0,31; 0,72]	
Median OS (måneder)	13,2	22,4
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,64 [0,41; 0,99]	
Topotecan	n=120	
Median PFS (måneder)	2,1	6,2
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,28 [0,18; 0,44]	
Median OS (måneder)	13,3	13,8
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	1,07 [0,70; 1,63]	
Pegyleret liposomal doxorubicin	n=126	
Median PFS (måneder)	3,5	5,1
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,53 [0,36; 0,77]	
Median OS (måneder)	14,1	13,7
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,91 [0,61; 1,35]	

Cervixcancer

GOG-0240
Effekten og sikkerheden af bevacizumab i kombination med kemoterapi (paclitaxel og cisplatin eller paclitaxel og topotecan) i behandlingen af patienter med persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixkarcinom blev evalueret i studiet GOG-0240, et randomiseret, 4-armet, åbent fase III multicenterstudie.

Studiet omfattede i alt 452 patienter, der blev randomiseret til at få enten:

- Paclitaxel 135 mg/m^2 intravenøst over 24 timer på dag 1 og cisplatin 50 mg/m^2 intravenøst på dag 2, hver 3. uge; eller
  Paclitaxel 175 mg/m^2 intravenøst over 3 timer på dag 1 og cisplatin 50 mg/m^2 intravenøst på dag 2, hver 3. uge; eller
  Paclitaxel 175 mg/m^2 intravenøst over 3 timer på dag 1 og cisplatin 50 mg/m^2 intravenøst på dag 1, hver 3. uge.

- Paclitaxel 135 mg/m^2 intravenøstover 24 timer på dag 1 og cisplatin 50 mg/m^2 intravenøst på dag 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenøst på dag 2, hver 3. uge; eller
  Paclitaxel 175 mg/m^2 intravenøst over 3 timer på dag 1 og cisplatin 50 mg/m^2 intravenøst på dag 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenøst på dag 2, hver 3. uge; eller
  Paclitaxel 175 mg/m^2 intravenøst over 3 timer på dag 1 og cisplatin 50 mg/m^2 intravenøst på dag 1 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenøst på dag 1, hver 3. uge.

- Paclitaxel 175 mg/m^2 intravenøst over 3 timer på dag 1 og topotecan 0,75 mg/m^2 intravenøst over 30 minutter på dag 1-3, hver 3. uge

- Paclitaxel 175 mg/m^2 intravenøst over 3 timer på dag 1 og topotecan 0,75 mg/m^2 intravenøst over 30 minutter på dag 1-3 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenøst på dag 1, hver 3. uge.

Studiet inkluderede patienter med persisterende, recidiverende eller metastatisk planocellulært karcinom, adenoskvamøst karcinom eller adenokarcinom i cervix, som ikke kunne kureres med operation og/eller strålebehandling, og som ikke tidligere havde fået behandling med bevacizumab, andre VEGF-hæmmere eller VEGF-receptor-målrettede lægemidler.

Medianalder var 46,0 år (spændvidde: 20-83) i kemoterapigruppen og 48,0 år (spændvidde: 22-85) i kemoterapi+bevacizumab-gruppen. 9,3 % af patienterne i kemoterapi gruppen og 7,5 % af patienterne i kemoterapi+bevacizumab-gruppen var over 65 år.

Af de 452 patienter randomiseret ved *baseline* var størstedelen kaukasiere (80,0 % i kemoterapigruppen og 75,3 % i kemoterapi+bevacizumab-gruppen), havde planocellulært karcinom (67,1 % i kemoterapigruppen og 69,6 % i kemoterapi+bevacizumab-gruppen), havde vedvarende/recidiverende sygdom (83,6 % i kemoterapigruppen og 82,8 % i kemoterapi+bevacizumab-gruppen), havde 1-2 metastatiske områder (72,0 % i kemoterapigruppen og 76,2 % i kemoterapi+bevacizumab-gruppen), havde lymfeknude-involvering (50,2 % i kemoterapigruppen og 56,4 % i kemoterapi+bevacizumab-gruppen) og havde en platin-fri periode på ≥ 6 måneder (72,5 % i kemoterapigruppen og 64,4 % i kemoterapi+bevacizumabgruppen).

Det primære effektendepunkt var OS. Sekundære effektendepunkter inkluderede PFS og objektiv responsrate. Resultaterne for bevacizumab-behandling og førsøgsbehandling fra den primære analyse og followup-analysen er præsenteret i tabel 25 og 26.

Tabel 25: Effektresultater fra studie GOG-0240 for bevacizumab-behandling

	Kemoterapi (n=225)	**Kemoterapi + bevacizumab (n=227)**
Primært endepunkt		
Samlet overlevelse (primær analyse)[6]		
Median (måneder)[1]	12,9	16,8
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,74 [0,58; 0,94] (p^5=0,0132)	
Samlet overlevelse (followup-analyse)[7]		
Median (måneder)[1]	13,3	16,8
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,76 [0,62; 0,94] ($p^{5,8}$=0,0126)	
Sekundære endepunkter		
Progressionsfri overlevelse (primær analyse)[6]		
Median PFS (måneder)[1]	6,0	8,3
Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	0,66 [0,54; 0,81] (p^5<0,0001)	
Bedste objektive respons (primær analyse)[6]		
Respondenter (responsrate)[2]	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95 % konfidensinterval for responsrate[3]	[27,6%; 40,4%]	[38,8%; 52,1%]
Forskel i responsrate	11,60 %	
95 % konfidensinterval for forskel på responsrate[4]	[2,4%; 20,8%]	
P (Chi^2 test)	0,0117	

[1] Kaplan-Meier-estimater
[2] Patienter og procentdel af patienter med det bedste objektive respons bekræftet komplet respons eller partielt respons; procent beregnet på grundlag af patienter med målbar sygdom ved *baseline*
[3] 95 % konfidensinterval for *one sample binomial* ved brug af Pearson-Clopper metoden
[4] Ca. 95 % konfidensinterval for forskel mellem to rater ved brug af Hauck-Anderson metoden
[5] log-rank-test (stratificeret)
[6] Primær-analyse blev udført ved data *cut-off* 12. december 2012 og betragtes som den endelige analyse
[7] Followup-analyse blev udført ved data *cut-off* 7. marts 2014
[8] p-værdi er kun vist for oplysende formål

Tabel 26: Resultater for samlet overlevelse fra studie GOG-0240 med forsøgsbehandling

Behandlings-sammen-ligning	**Anden faktor**	**Samlet overlevelse – Primær analyse[1]** *Hazard* **ratio (95% konfidensinterval)**	**Samlet overlevelse -Followup-analyse[2]** *Hazard* **ratio (95% konfidensinterval)**
Bevacizumab *vs* ingen bevacizumab	Cisplatin+ Paclitaxel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 *vs* 14,3 måneder; p=0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 *vs* 15,0 måneder; p=0,0584)
	Topotecan+ Paclitaxel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 *vs* 11,9 måneder; p=0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 *vs* 12,0 måneder; p=0,1342)
Topotecan+ Paclitaxel *vs* Cisplatin+ Paclitaxel	Bevacizumab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 *vs* 17,5 måneder; p=0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 *vs* 17,5 måneder; p= 0,3769)
	Ingen bevacizumab	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 *vs* 14,3 måneder; p=0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 *vs* 15,0 måneder; p = 0,6267)

[1] Primær-analyse blev udført ved data *cut-off* 12. december 2012 og betragtes som den endelige analyse
[2] Followup-analyse blev udført ved data *cut-off* 7. marts 2014; p-værdier er kun vist for oplysende formål

Pædiatrisk population
Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med bevacizumab hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved brystkarcinom, adenokarcinom i colon og rectum, lungekarcinom (småcellet og ikke-småcellet karcinom), nyre- og nyrebækkenkarcinom (eksklusive nefroblastom, nefroblastomatose, clear-cell-sarkom, mesoblastisk nefrom, nyremarvskarcinom og rabdoid tumor i nyren), ovariekarcinom (eksklusive rabdomyosarkom og stamcelletumorer), tubakarcinom (eksklusive rabdomyosarkom og stamcelletumorer), peritonealkarcinom (eksklusive blastomer og sarkomer) samt karcinom i cervix og corpus uteri.

Høj-grads-gliom
I to tidligere studier med i alt 30 børn over 3 år med recidiverende eller progredierende høj-grads-gliom blev der ikke observeret antitumor-aktivitet ved behandling med bevacizumab og irinotecan (CPT-11). Der er utilstrækkelig information til at fastslå sikkerhed og effekt af bevacizumab hos børn med nylig diagnosticeret høj-grads-gliom.

I et enkelt-arms-studie (PBTC-022) blev18 børn med recidiverende eller progredierende høj-grads-gliom, som ikke involverede hjernebroen (herunder 8 med glioblastom [WHO grad IV], 9 med anaplastisk astrocytom [grad III] og 1 med anaplastisk oligodendrogliom [grad III]), behandlet med bevacizumab (10 mg/kg) med 2 ugers mellemrum og derefter med bevacizumab i kombination med CPT-11 (125-350 mg/m²) hver anden uge indtil progression. Der var ingen objektive (delvise eller komplette) radiologiske respons (Macdonald kriterier). Toksicitet og bivirkninger inkluderede arteriel hypertension og træthed samt CNS-iskæmi med akutte neurologiske udfald.

I et retrospektivt studie på en enkelt institution blev 12 konsekutive børn (2005-2008) med recidiverende eller progredierende høj-grads-gliom (3 med WHO grad IV, 9 med grad III) behandlet med bevacizumab (10 mg/kg) og irinotecan (125 mg/m²) hver anden uge. Der var ingen komplette respons og 2 delvise respons (Macdonald kriterier).

I et randomiseret fase II-studie (BO25041) blev 121 patienter ≥ 3 år til <18 år med nyligt diagnosticeret supratentorielt eller infratentorielt cerebellært eller pedunkulært høj-grads-gliom behandlet med *post*-operativ strålebehandling (RT) og adjuverende temozolomid (T) med og uden bevacizumab: 10 mg/kg intravenøst hver anden uge.

Studiet nåede ikke det primære endepunkt. Der blev ikke vist en signifikant forbedring af hændelsesfri overlevelse (EFS) (vurderet af en central *Radiology Review Committee*), når bevacizumab var føjet til RT/T-behandlingsarmen, sammenlignet med RT/T-behandlingsarmen alene (*Hazard Ratio* = 1,44; 95% konfidensinterval: 0,90; 2,30). Disse resultater var konsistente med resultater fra forskellige sensitivitetsanalyser og i klinisk relevante undergrupper. Resultater for alle sekundære endepunkter (investigator-vurderet hændelsesfri overlevelse, objektiv responsrate og OS) var konsistente og viste ingen forbedring ved tilføjelse af bevacizumab til RT/T-behandlingsarmen sammenlignet med RT/T-behandlingsarmen alene.

Tilføjelse af bevacizumab til RT/T vidste ikke kliniske fordele i studie BO25041 hos 60 evaluerbare børn med nyligt diagnosticeret supratentorielt eller infratentorielt cerebellært eller pedunkulært høj-grads-gliom (se pkt. 4.2 vedrørende pædiatrisk anvendelse).

Bløddelssarkom
I et randomiseret fase II-studie (BO20924) blandt ialt 154 patienter i alderen ≥ 6 måneder til <18 år med nylig diagnosticeret metastatisk rabdomyosarkom og ikke-rabdomyosarkom bløddelssarkom, blev behandlet med standardbehandling (induktion IVADO/IVA+/- lokal behandling efterfulgt af vedligeholdelsebehandling med vinorelbin og cyclophosphamid) med eller uden bevacizumab (2,5 mg/kg/uge) med en samlet behandlingsvarighed på ca. 18 måneder. Ved den endelige primære analyse var der ingen statistisk signifikant forskel i det primære endepunkt, hændelsesfri overlevelse mellem behandlingsarmene, evalueret af en uafhængig evalueringskomité. HR var 0,93 (95% konfidensinterval: 0,61 ; 1,41; p-værdi = 0,72). Ifølge en uafhængig evalueringskomité var forskellen i objektiv responsrate 18% (konfidensinterval: 0,6 % ; 35,3 %) mellem de to behandlingsarme blandt de få patienter, der havde evaluerbare tumor ved *baseline* samt en bekræftet respons ved tidligere lokal

behandling: 27/75 patienter (36,0 %; 95% konfidensinterval: 25,2 %; 47,9 %) i kemoterapi-armen og 34/63 patienter (54,0 %; 95 % konfidensinterval: 40,9 %; 66,6 %) i kemoterapi+bevacizumab-armen. De endelige analyser af OS viste ingen signifikant klinisk fordel ved at tilføje bevacizumab til kemoterapi hos denne patientpopulation.

I et klinisk studie BO20924 gav et tillæg med bevacizumab til standardbehandlingen ingen kliniske fordele hos 71 evaluérbare børn (fra 6 måneder til under 18 år) med metastatisk rabdomyosarkom og ikke-rabdomyosarkom bløddelssarkom. (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

Forekomst af bivirkninger, herunder grad ≥ 3 bivirkninger og alvorlige bivirkninger var sammenlignelige mellem de to behandlingsarme. I begge behandlingsarme var der ingen bivirkninger som resulterede i dødsfald. Alle dødsfaldene kunne tilskrives sygdomsprogression. Bevacizumab som tillæg til kombinationsstandardbehandlingen blev tolereret hos denne pædiatriske population

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske data for bevacizumab stammer fra 10 kliniske studier hos patienter med solide tumorer. I alle kliniske studier blev bevacizumab administreret som en intravenøs infusion. Infusionshastigheden afhang af tolerabiliteten, med en initial infusionsvarighed på 90 minutter. Bevacizumabs farmakokinetik var lineær i dosisområdet 1 til 10 mg/kg.

Fordeling
Den typiske værdi for centralt volumen (V_c) var 2,73 l og 3,28 l for henholdsvis kvindelige og mandlige patienter, hvilket ligger på samme niveau som beskrevet for IgG´er og andre monoklonale antistoffer. Den typiske værdi for det perifere volumen (V_p) var 1,69 l og 2,35 l for henholdsvis kvindelige og mandlige patienter, når bevacizumab administreres sammen med antineoplastiske lægemidler. Efter korrektion for legemsvægt havde mandlige patienter et større V_c (+20 %) end kvindelige patienter.

Biotransformation
Vurdering af bevacizumabs metabolisme hos kaniner efter en intravenøs enkeltdosis af ^{125}I-bevacizumab tyder på, at dets metaboliske profil svarer til, hvad der kan forventes af et nativt IgG-molekyle, som ikke binder VEGF. Metabolismen og eliminationen af bevacizumab er lignende den for endogent IgG, dvs. primært via proteolytisk katabolisme i hele kroppen inklusive endotelceller. Metabolismen er ikke primært afhængig af elimination gennem nyrerne og leveren. Binding af IgG til FcRn-receptoren medfører beskyttelse fra cellulær metabolisme og den lange terminale halveringstid.

Elimination
Clearance er i gennemsnit 0,188 og 0,220 l/døgn for henholdsvis kvindelige og mandlige patienter. Efter korrektion for legemsvægt havde mandlige patienter en højere bevacizumab-clearance (+17 %) i forhold til kvindelige patienter. Ifølge to-kompartmentmodellen er halveringstiden for en typisk kvindelig patient 18 dage og 20 dage for en typisk mandlig patient.

Generelt er lav albumin og høj tumorbyrde indikativ for sygdommens sværhedsgrad.Clearance af bevacizumab var ca. 30 % hurtigere hos patienter med lave niveauer af serumalbumin og 7 % hurtigere hos patienter med høj tumorbyrde i forhold til en typisk patient med mediane niveauer af serumalbumin og tumorbyrde.

Farmakokinetik hos specielle populationer
Populationsfarmakokinetiske data hos voksne og pædiatriske patienter blev analyseret for at evaluere virkningen af demografiske karakteristika. Hos voksne viste resultaterne ingen signifikante forskelle i bevacizumabs farmakokinetik i relation til alder.

Nedsat nyrefunktion
Der er ikke foretaget studier for at undersøge bevacizumabs farmakokinetik hos patienter med nedsat nyrefunktion, idet metabolismen og udskillelsen af bevacizumab i det væsentlige ikke finder sted i nyrerne.

Nedsat leverfunktion
Der er ikke foretaget studier for at undersøge bevacizumabs farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion, idet metabolismen og udskillelsen af bevacizumab i det væsentlige ikke finder sted i leveren.

Pædiatrisk population
Bevacizumabs farmakokinetik blev evalueret hos 152 børn, unge og unge voksne (7 måneder til 21 år; 5,9 kg til 125 kg) på tværs af 4 kliniske studier ved hjælp af en populationsfarmakokinetisk model. Resultaterne viser, at bevacizumabs clearance og distributionsvolumen er sammenlignelige hos børn og unge voksne, når der bliver justeret for legemsvægt med en tendens til lavere eksponering ved lavere legemsvægt. Alder havde ingen indvirkning på bevacizumabs farmakokinetik, når der blev taget hensyn til legemsvægt.

Bevacizumabs farmakokinetik er vel karakteriseret med den pædiatriske populationsfarmakokinetiske model med data fra 70 patienter i studie BO20294 (1,4-17,6 år; 11,6-77,5 kg) og 59 patienter i studie BO25041(1-17 år; 11,2-82,3 kg). I studie BO20294 var eksponeringen af bevacizumab generelt lavere sammenlignet med eksponeringen hos en typisk voksen patient ved samme dosis. I studie BO25041 var eksponeringen af bevacizumab sammenlignelig med eksponeringen hos en typisk voksen ved samme dosis. I begge studier var der en tendens til, at eksponeringen var lavere ved lavere legemsvægt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I studier af op til 26 ugers varighed på cynomolgus aber observeredes vækstforstyrrelser hos unge dyr med åbne vækstzoner efter bevacizumab middel-serumkoncentrationer under den forventede humane terapeutiske middel-serumkoncentration. Hos kaniner er det vist, at bevacizumab hæmmer sårheling i doser under den foreslåede kliniske dosis. Det blev vist, at effekten på sårheling var helt reversibel.

Der er ikke foretaget studier for at evaluere bevacizumabs carcinogene og mutagene potentiale.

Der er ikke foretaget specifikke dyreforsøg for at undersøge virkningen på fertilitet. Der kan dog forventes en skadelig effekt på fertiliteten hos kvinder, da toksicitetsstudier på dyr med gentagne doser har vist hæmning af modningen af ovariefollikler og et fald/fravær af corpora lutea og ledsagende reduktion i vægten af ovarier og uterus samt et fald i antallet af menstruationscykler.

Det er vist, at bevacizumab er embryotoksisk og teratogent, når det gives til kaniner. De observerede virkninger omfatter fald i maternel og føtal vægt, et øget antal af føtale resorptioner og en øget hyppighed af specifikke grove og skeletale misdannelser hos fostret. Der blev observeret skadelige virkninger på fostret ved alle afprøvede doser, af hvilke den laveste dosis medførte middel-serumkoncentrationer, som var ca. 3 gange større end hos mennesker, som fik 5 mg/kg hver 2. uge. Information om føtale misdannelser observeret efter markedsføring er angivet i pkt. 4.6 Fertilitet, graviditet og amning og pkt. 4.8 Bivirkninger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Trehalosedihydrat
Natriumacetattrihydrat
Eddikesyre
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Der blev set en koncentrationsafhængig nedbrydningsprofil for bevacizumab efter fortynding med glucoseopløsninger (5 %).

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Det uåbnede hætteglas kan opbevares ved temperaturer, der ikke overstiger 30 °C, i op til 35 dage. Hætteglasset skal kasseres, hvis det ikke anvendes inden for 35 dage, efter det er taget ud af køleskabet, selvom det er blevet sat tilbage i køleskabet i løbet af denne periode.

Fortyndet lægemiddel

Der er dokumenteret kemisk og fysisk holdbarhed før anvendelsen i op til 45 dage ved 2 °C – 8 °C, plus yderligere 72 timer ved temperaturer, der ikke overstiger 30 ºC, i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes øjeblikkelig. Hvis det ikke anvendes øjeblikkelig, er holdbarheden under anvendelse og opbevaringsbetingelserne før anvendelsen brugerens ansvar, og de er normalt ikke længere end 24 timer ved 2 ºC – 8 ºC, medmindre opløsningen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske omstændigheder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 ºC – 8 ºC).
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglas i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold for det uåbnede hætteglas uden for køleskabet, se pkt. 6.3.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

4 ml opløsning i et hætteglas (type I glas) med butylgummiprop indeholdende 100 mg bevacizumab.
16 ml opløsning i et hætteglas (type I glas) med butylgummiprop indeholdende 400 mg bevacizumab.

Pakninger med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hætteglasset må ikke rystes.

Aybintio bør fremstilles af en sundhedsfaglig person under anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den fremstillede opløsning. Der skal anvendes en steril kanyle og sprøjte til at fremstille Aybintio.

Den nødvendige mængde bevacizumab skal udtages og fortyndes til det ønskede administrationsvolumen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Koncentrationen af den endelige bevacizumab-opløsning skal ligge inden for følgende grænser: 1,4 mg/ml-16,5 mg/ml.
I fleste tilfælde kan den nødvendige mængde Aybintio blive fortyndet med 0,9 % natriumchlorid injektionsvæske, opløsning op til 100 ml (total volume).

Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse.

Der er ikke observeret uforligeligheder mellem Aybintio og polyvinylchlorid- eller polyolefinposer.

Aybintio er udelukkende til engangsbrug, da produktet ikke indeholder konserveringsmidler. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/20/1454/001 – 100 mg/4 ml hætteglas
EU/1/20/1454/002 – 400 mg/16 ml hætteglas

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. august 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400,
Danmark

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.eme.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aybintio 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
bevacizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg bevacizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Trehalosedihydrat, natriumacetattrihydrat, eddikesyre, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas á 4 ml
100 mg/4 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1454/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Aybintio 25 mg/ml sterilt koncentrat
bevacizumab
i.v. efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg/4 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aybintio 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
bevacizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 400 mg bevacizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Trehalosedihydrat, natriumacetattrihydrat, eddikesyre, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas á 16 ml
400 mg/16 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1454/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Aybintio 25 mg/ml sterilt koncentrat
bevacizumab
i.v. efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

400 mg/16 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Aybintio 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
bevacizumab

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Aybintio
3. Sådan skal du bruge Aybintio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Aybintio indeholder det aktive stof bevacizumab, som er et humaniseret monoklonalt antistof (et type protein, som normalt laves af immunsystemet, og som hjælper med at beskytte kroppen mod infektioner og kræft). Bevacizumab bindes selektivt til et protein, som kaldes human vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF), som findes på indersiden af blod- og lymfekar i kroppen. VEGF-proteinet får blodkarrene i kræftknuden til at vokse. Disse blodkar forsyner tumoren med næringsstoffer og ilt. Når bevacizumab først er bundet til VEGF, forhindres tumoren i at vokse, idet væksten af de blodkar, som forsyner tumoren med næringsstoffer og ilt, blokeres.

Aybintio er medicin som anvendes hos voksne til behandling af fremskreden kræft i tyktarmen eller endetarmen. Aybintio vil blive givet i kombination med kemoterapibehandling, der indeholder fluoropyrimidin.

Aybintio anvendes også hos voksne til behandling af metastatisk brystkræft. Når det anvendes til patienter med brystkræft, vil det blive givet sammen med et cytostatikum (lægemiddel mod kræft), der hedder paclitaxel eller capecitabin.

Aybintio bruges også hos voksne til behandling af fremskreden ikke-småcellet lungekræft. Aybintio vil blive givet sammen med kemoterapibehandling, der indeholder platin.

Aybintio bruges også hos voksne til behandling af fremskreden ikke-småcellet lungekræft, når kræftcellerne har bestemte mutationer i et protein, der kaldes epidermal vækstfaktor-receptor (EGFR). Aybintio vil blive givet sammen med erlotinib.

Aybintio bruges også hos voksne til behandling af fremskreden nyrekræft. Når det anvendes til patienter med nyrekræft, bliver det givet sammen med en anden type medicin, som kaldes interferon.

Aybintio bruges også hos voksne til behandling af fremskreden kræft i æggestokkene, kræft i æggeledere eller primær bughindekræft. Når det anvendes til patienter med kræft i æggestokkene, kræft i æggeledere eller primær bughindekræft, bliver det givet sammen med carboplatin og paclitaxel.

Når lægemidlet anvendes til voksne patienter med fremskreden kræft i æggestokkene, kræft i æggelederne eller primær bughindekræft, hvor sygdommen er kommet igen mere end 6 måneder efter sidste kemoterapi, som indeholdt platin, vil Aybintio blive givet sammen med carboplatin og gemcitabin eller sammen med carboplatin og paclitaxel.

Når lægemidlet anvendes til voksne patienter med fremskreden kræft i æggestokkene, kræft i æggeledere eller primær bughindekræft, hvor sygdommen er kommet igen tidligere end 6 måneder efter sidste kemoterapi, som indeholdt platin, vil Aybintio blive givet sammen med paclitaxel eller topotecan eller pegyleret liposomal doxorubicin.

Aybintio bruges også i behandlingen af voksne patienter med vedvarende livmoderhalskræft, med livmoderhalskræft, som er kommet igen, eller med livmoderhalskræft, der har spredt sig (dannet metastaser). Aybintio bliver givet sammen med paclitaxel og cisplatin eller med paclitaxel og topotecan til patienter, som ikke kan få platin.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Aybintio

Brug ikke Aybintio:

- hvis du er allergisk over for bevacizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Aybintio (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for celleprodukter fra kinesisk hamsterovarie (CHO) eller overfor andre rekombinante humane eller humaniserede antistoffer.
- hvis du er gravid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Aybintio:

- Det er muligt, at Aybintio kan øge risikoen for, at der dannes huller i tarmvæggen. Tal med din læge, hvis du har tilstande, som forårsager betændelse i maveregionen (f.eks. diverticulitis, mavesår, tyktarmsbetændelse forbundet med kemoterapi).

- Aybintio kan øge risikoen for, at der dannes abnorme forbindelser eller passager mellem to organer eller blodårer. Risikoen for at udvikle en rørformet forbindelse (fistel) mellem skeden og et eller andet sted på tarmen kan øges, hvis du har vedvarende livmoderhalskræft, hvis livmoderhalskræften er kommet igen, eller hvis livmoderhalskræften har spredt sig.

- Aybintio kan øge risikoen for blødning eller problemer med sårhelingen efter operation. Hvis du skal opereres, hvis du har fået foretaget en større operation indenfor de sidste 28 dage, eller hvis du har et sår efter en operation, som ikke er helet, må du ikke få Aybintio.

- Aybintio kan øge risikoen for udvikling af alvorlige infektioner i huden eller i de dybereliggende lag under huden, især hvis du har haft hul i tarmen eller problemer med sårheling.

- Aybintio kan øge hyppigheden af forhøjet blodtryk. Hvis du har forhøjet blodtryk, som ikke er velbehandlet med blodtrykssænkende medicin, skal du kontakte din læge, fordi det er vigtigt at sikre, at dit blodtryk er under kontrol, før du starter i behandling med Aybintio.

- Hvis du har eller har haft et aneurisme (udvidelse og svækkelse af en blodårevæg) eller en rift i en blodårevæg.

- Dette lægemiddel øger risikoen for at få protein i urinen, især hvis du har forhøjet blodtryk.

- Risikoen for at udvikle blodpropper i arterierne (en type blodkar) kan øges, hvis du er over 65 år, hvis du har sukkersyge, eller hvis du tidligere har haft blodpropper i arterierne. Tal med din læge, eftersom blodpropper kan forårsage hjerteanfald og slagtilfælde.

- Aybintio kan også øge risikoen for at udvikle blodpropper i venerne (en type blodkar),

- Dette lægemiddel kan forårsage blødning, især tumor-relateret blødning. Kontakt din læge, hvis du eller din familie har tendens til blødningsproblemer, eller hvis du tager blodfortyndende medicin.

- Det er muligt, at Aybintio kan forårsage blødning i og omkring hjernen. Tal med din læge, hvis du har kræftspredning, som påvirker hjernen.

- Det er muligt, at Aybintio kan øge risikoen for blødning i lungerne, herunder blodig hoste eller spyt. Tal med din læge, hvis du tidligere har bemærket dette.

- Aybintio kan øge risikoen for at udvikle et svagt hjerte. Det er vigtigt, at din læge ved, om du tidligere har fået antracykliner (for eksempel doxorubicin, en speciel slags kemoterapi, som bruges mod nogle kræfttyper), om du har fået strålebehandling af brystet, eller om du har en hjertesygdom.

- Dette lægemiddel kan forårsage infektioner og nedsætte antallet af neutrofiler (en type blodceller, som er vigtige for at beskytte dig mod bakterier).

- Det er muligt, at Aybintio kan forårsage overfølsomhed (herunder anafylaktisk shock) og/eller infusionsrelaterede reaktioner. Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tidligere har oplevet problemer efter injektioner, såsom svimmelhed/fornemmelse af at besvime, kortåndethed, hævelse eller hududslæt.

- En sjælden neurologisk bivirkning kaldet posteriort reversibelt encefalopati- syndrom (PRES) har været knyttet til Aybintio-behandling. Hvis du får hovedpine, synsforstyrrelser, bliver omtåget eller får kramper med eller uden forhøjet blodtryk, skal du kontakte lægen.

Kontakt din læge, også selvom du kun tidligere har oplevet de ovennævnte tilstande.

Før du får Aybintio, eller imens du bliver behandlet med Aybintio:
- hvis du har eller har haft smerter i munden, tænderne og/eller kæben, hævelse eller sår inde i munden, følelsesløshed eller en følelse af tyngde i kæben, eller får en løs tand, skal du straks fortælle det til din læge og tandlæge.
- hvis du behøver invasiv tandbehandling (f.eks. tandudtrækning) eller en tandoperation, skal du fortælle din tandlæge, at du er i behandling med Aybintio, især hvis du også bliver eller er blevet behandlet med bisfosfonater, som injektion i blodet.

Du kan blive rådet til at få foretaget et tandeftersyn, før du starter i behandling med Aybintio.

Børn og unge

Det frarådes at anvende Aybintio til børn og unge under 18 år, da sikkerheden og fordelene ved Aybintio ikke er fastlagt hos denne patientgruppe.

Der er rapporteret tilfælde af dødt knoglevæv (nekrose) i andre knogler end i kæben hos patienter under 18 år, som blev behandlet med Aybintio.

Brug af anden medicin sammen med Aybintio
Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Kombination af Aybintio med en anden medicin, sunitinibmalat (ordineret for kræft i nyrerne eller mave-tarm-kanalen) kan forårsage alvorlige bivirkninger. Tal med din læge for at sikre, at du ikke kombinerer disse 2 lægemidler.

Fortæl din læge, hvis du får en platin- eller taxan-baseret behandling til lungekræft eller til brystkræft, som har spredt sig. Kombination af Aybintio og disse behandlinger kan øge risikoen for alvorlige bivirkninger.

Fortæl det til din læge, hvis du får eller for nylig har fået strålebehandling.

Graviditet, amning og frugtbarhed
Du må ikke anvende denne medicin, hvis du er gravid. Aybintio kan skade det ufødte barn, da det kan standse dannelsen af nye blodkar. Din læge bør vejlede dig om anvendelsen af prævention under behandlingen med Aybintio og i mindst 6 måneder efter sidste Aybintio-dosis.

Fortæl straks din læge, hvis du er gravid, bliver gravid under behandling med Aybintio eller har planer at blive gravid.

Du må ikke amme under behandling med Aybintio og i mindst 6 måneder efter sidste Aybintio-dosis, da Aybintio kan påvirke væksten og udviklingen af dit barn.

Aybintio kan nedsætte kvinders frugtbarhed. Kontakt din læge for at få yderligere information. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Det er ikke påvist, at Aybintio nedsætter din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Alligevel er der rapporteret søvnighed og besvimelse ved anvendelse af Aybintio. Hvis du oplever symptomer, som påvirker dit syn eller din koncentrationsevne eller din reaktionsevne, skal du lade være med at køre bil og betjene maskiner, før symptomerne er forsvundet.

Vigtig information vedrørende hjælpestoffer i Aybintio
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Aybintio

Dosis og indgivelseshyppighed
Dosis af Aybintio afhænger af din legemsvægt og af den type kræft, der skal behandles. Den anbefalede dosis er 5 mg, 7,5 mg, 10 mg eller 15 mg pr. kilo legemsvægt. Din læge vil ordinere den Aybintio-dosis, som passer til dig. Du vil blive behandlet med Aybintio én gang hver 2. eller 3. uge. Antallet af infusioner, som du skal have, afhænger af, hvordan du reagerer på behandlingen. Du skal fortsætte med Aybintio, indtil Aybintio ikke længere hindrer tumoren i at vokse. Din læge vil diskutere det med dig.

Indgivelsesmetode og indgivelsesvej
Hætteglasset må ikke rystes. Aybintio er et koncentrat til opløsning til infusion. Afhængig af den dosis, som er foreskrevet til dig, vil en del af indholdet i Aybintio-hætteglasset eller hele indholdet blive fortyndet med natriumchloridopløsning (saltvandsopløsning) før anvendelsen. Du vil få den fortyndede Aybintioopløsning af en læge eller sygeplejerske ved intravenøs infusion (et drop i din vene). Den første infusion vil vare 90 minutter. Hvis den tåles godt, vil den næste infusion vare 60 minutter. Efterfølgende infusioner vil måske kun vare 30 minutter.

Behandlingen med Aybintio skal midlertidigt afbrydes
- hvis du får svært forhøjet blodtryk, der kræver behandling med blodtryksmedicin,
- hvis du har problemer med sårheling efter en operation,

- hvis du skal opereres.

Behandlingen med Aybintio skal stoppes permanent, hvis du får
- svært forhøjet blodtryk, som ikke kan kontrolleres med blodtrykssænkende medicin, eller hvis blodtrykket pludseligt stiger alvorligt,
- protein i urinen, efterfulgt af hævelser på kroppen,
- hul i tarmvæggen,
- en abnorm, rørformet forbindelse eller passage mellem luftrøret og spiserøret, mellem indre organer og huden, mellem skeden og et eller andet sted på tarmen eller mellem andre væv, som ikke normalt er forbundet (fistel), og som lægen vurderer er alvorlig,
- alvorlige infektioner i huden eller i de dybereliggende lag under huden,
- en blodprop i arterierne,
- en blodprop i lungerne,
- svær blødning.

Hvis du har fået for meget Aybintio
- Du kan få svær migræne. Hvis det sker, skal du straks tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken herom.

Hvis en Aybintio-dosis glemmes
- Din læge beslutter, hvornår du skal have den næste Aybintio-dosis. Du bør tale med din læge herom.

Hvis du holder op med at få Aybintio
Hvis behandlingen med Aybintio stoppes, kan virkningen på tumorvæksten ophøre. Stop ikke behandlingen med Aybintio før, du har diskuteret det med din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

De bivirkninger, der er vist nedenfor, blev observeret, når Aybintio blev givet sammen med kemoterapi. Det betyder ikke at disse bivirkninger nødvendigvis kun skyldes Aybintio.

Allergiske reaktioner
Hvis du får en allergisk reaktion, skal du med det samme fortælle det til din læge eller sygeplejersken. Symptomerne kan inkludere vejrtrækningsbesvær eller brystsmerter. Du kan også opleve hudrødme eller blussende hud, udslæt, kuldegysninger og rysten eller kvalme og opkastning, hævelse, ørhed, hurtig hjerterytme og bevidstløshed.

Du skal omgående søge hjælp, hvis du får en af de nedenfor anførte bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger, som kan være **meget almindelige** (kan påvirke flere end 1 patient ud af 10), omfatter:
- forhøjet blodtryk,
- følelsesløshed eller prikkende fornemmelse i hænder og fødder,
- nedsat antal af celler i blodet, inklusive hvide blodlegemer som hjælper med at bekæmpe infektioner i kroppen (kan være ledsaget af feber) og celler, der hjælper blodet med at størkne,
- svaghedsfølelse og mangel på energi,
- træthed,

- diarré, kvalme, opkastning og mavesmerte

Alvorlige bivirkninger, som kan være **almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter), omfatter:
- huller i tarmen,
- blødning, herunder blødning i lungerne hos patienter med ikke-småcellet lungekræft,
- blokering af arterier på grund af en blodprop,
- blokering af vener på grund af en blodprop,
- blokering af blodårerne i lungerne på grund af en blodprop,
- blokering af vener i benene på grund af en blodprop,
- hjertesvigt
- problemer med sårheling efter operation,
- rødme, afskalning, ømhed, smerter eller blisterdannelse på fingre eller fødder,
- nedsat antal røde blodlegemer i blodet,
- mangel på energi,
- mave- og tarmproblemer,
- muskel- og ledsmerter, muskelsvaghed,
- mundtørhed kombineret med tørst og/eller nedsat urinmængde eller mørkfarvet urin,
- inflammation (betændelseslignende reaktion) i slimhinder i mund og tarme, lunger og luftveje, kønsdele og urinveje,
- sår i munden og spiserøret, som kan være smertefulde og forårsage synkeproblemer,
- smerter, inklusive hovedpine, rygsmerter, bækkensmerter og smerter omkring endetarmen,
- lokaliseret ansamling af pus,
- infektion, specielt infektion i blodet eller blæren,
- nedsat blodtilførsel til hjernen eller slagtilfælde,
- søvnighed,
- næseblod,
- forøgelse af hjerterytmen (pulsen),
- tarmblokade,
- unormal urintest (protein i blodet),
- kortåndethed eller lavt indhold af ilt i blodet,
- infektion i huden eller i de dybereliggende lag under huden,
- fistel: abnorm, rørformet forbindelse mellem indre organer og hud eller andre væv, som normalt ikke er forbundet, inklusive forbindelse mellem skeden og tarmen hos patienter med livmoderhalskræft,
- allergiske reaktioner (symptomer kan være vejrtrækningsproblemer, ansigtsrødme, udslæt, lavt blodtryk eller højt blodtryk, lav iltmængde i blodet, brystsmerter eller kvalme/opkastning).

Alvorlige bivirkninger, som kan være **sjældne** (kan påvirke op til 1 ud af 1 000), omfatter:
- pludselige alvorlige allergiske reaktioner med vejrtrækningsproblemer, hævelse, ørhed, hurtig hjerterytme, svedudbrud og bevidstløshed (anafylaktisk shock).

Alvorlige bivirkninger med **ukendt** hyppighed (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data) omfatter:
- alvorlige infektioner i huden eller underliggende lag, især hvis du har haft huller i tarmvæggen eller problemer med sårheling
- negativ påvirkning af kvinders evne til at få børn (for yderligere anbefalinger se nedenfor efter bivirkningslisten)
- tilstand i hjernen (posteriort reversibelt encefalopati syndrom) med symptomer såsom kramper, hovedpine, forvirring og synsforstyrrelser,
- symptomer, som tyder på ændringer i den normale hjernefunktion (hovedpine, synsforstyrrelser, forvirring eller kramper) og højt blodtryk,
- en udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner),
- tilstopning af meget små blodårer i nyrerne,

- abnormt højt blodtryk i lungernes blodårer, som forårsager, at højre side af hjertet arbejder hårdere end normalt,
- hul i skillevæggen mellem de to næsebor,
- hul i maven eller tarmen
- åbent sår eller hul i slimhinderne i maven eller tyndtarmen (symptomer kan være mavesmerter, oppustethed, sort tjæreagtig afføring eller blod i afføringen eller blod i opkast),
- blødning fra den nedre del af tyktarmen
- skader i tandkødet med en blotlagt kæbeknogle, der ikke heler; kan være forbundet med smerter og inflammation (betændelseslignende tilstand) i det omgivende væv (for yderligere anbefalinger se nedenfor efter bivirkningslisten),
- hul i galdeblæren (symptomer kan være mavesmerter, feber og kvalme/opkastning),

Du skal søge hjælp så hurtigt som muligt, hvis du får en af nedenfor nævnte bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 patient ud af 10)**,** som ikke var alvorlige, omfatter:
- forstoppelse,
- tab af appetit,
- feber,
- problemer med øjnene (inklusive øget tåreproduktion),
- taleforstyrrelser,
- smagsforstyrrelser,
- løbende næse,
- tør hud, afskalning og inflammation (betændelseslignende tilstand) i huden, misfarvning af huden,
- vægttab
- næseblod

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10)**,** som ikke er alvorlige, omfatter:
- ændringer i stemmen og hæshed.

Patienter over 65 år har øget risiko for at få følgende bivirkninger:
- blodprop i arterierne, som kan resultere i slagtilfælde eller hjertetilfælde,
- reduktion i antallet af hvide blodceller i blodet og i antallet af celler, der hjælper blodet med at størkne,
- diarré,
- kvalme,
- hovedpine,
- træthed,
- forhøjet blodtryk.

Aybintio kan også forårsage ændringer i de laboratorieundersøgelser, som din læge foretager. Disse inkluderer: Nedsat antal hvide blodceller, specielt neutrofile (en type hvide blodceller, som hjælper mod infektioner), protein i urinen, nedsat kalium, nedsat natrium eller nedsat fosfor (mineral) i blodet, øget sukker i blodet, øget basisk fosfatase (et enzym) i blodet, forhøjet serum-kreatinin (et protein, som måles ved en blodprøve og bruges til at vurdere din nyrefunktion), nedsat hæmoglobin (findes i røde blodceller, og som transporterer ilt), som kan være alvorlig.

Smerter i munden, tænderne og/eller kæben, hævelse eller sår inde i munden, følelsesløshed eller en følelse af tyngde i kæben eller løsnen af en tand. Dette kan være tegn og symptomer på knogleskade i kæben (osteonekrose). Fortæl straks din læge og tandlæge, hvis du oplever nogle af ovenstående symptomer.

Kvinder, som ikke er kommet i overgangsalderen (kvinder, som har en menstruationscyklus) kan opleve, at deres menstruation bliver uregelmæssig eller udebliver, og at deres frugtbarhed bliver nedsat. Hvis du overvejer at få børn, skal du rådføre dig med din læge, før behandlingen påbegyndes.

Aybintio er blevet udviklet og fremstillet til behandling af kræft efter injektion i blodbanen. Det er ikke blevet udviklet eller fremstillet til injektion i øjet. Det er derfor ikke godkendt til anvendelse på denne måde. Hvis Aybintio injiceres direkte i øjet (ikke-godkendt brug), kan følgende bivirkninger forekomme:

- infektion eller vævsirritation (inflammation) i øjeæblet,
- røde øjne, små partikler eller pletter i synsfeltet (”flyvende fluer”), øjensmerter,
- lysglimt, som bevæger sig som ”flyvende fluer”, og som udvikler sig til tab af noget af synet,
- forhøjet tryk i øjet,
- blødning i øjet.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre karton og på hætteglasset efter forkortelsen ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 ºC - 8 °C). Må ikke fryses.
Hætteglassene skal altid opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Det uåbnede hætteglas kan opbevares ved temperaturer, der ikke overstiger 30 °C, i op til 35 dage. Hætteglasset kasseres, hvis det ikke anvendes inden for 35 dage, efter det er taget ud af køleskabet, selvom det er blevet sat tilbage i køleskabet i løbet af denne periode.

Infusionsopløsningen skal anvendes umiddelbart efter fortyndingen. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser efter fortynding brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 ºC - 8 ºC, medmindre infusionsopløsningen er fremstillet under sterile forhold. Når fortyndingen har fundet sted under sterile forhold, er Aybintio stabilt i 45 dage ved 2 °C - 8 °C plus i yderligere 72 timer ved temperaturer, der ikke overstiger 30 °C.

Brug ikke Aybintio, hvis du opdager partikler eller misfarvning før indgift.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Aybintio indeholder:

- Aktivt stof: bevacizumab. Hver ml koncentrat indeholder 25 mg bevacizumab.
  Hvert 4 ml hætteglas indeholder 100 mg bevacizumab svarende til 1,4 mg/ml efter foreskreven fortynding.
  Hvert 16 ml hætteglas indeholder 400 mg bevacizumab svarende til 16,5 mg/ml efter foreskreven fortynding.
- Øvrige indholdsstoffer: Trehalosedihydrat, natriumacetattrihydrat, eddikesyre, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker (se punkt 2).

Udseende og pakningsstørrelser
Aybintio er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Koncentratet er en klar, farveløs til lysebrun væske i et hætteglas af glas med gummilukke. Hvert hætteglas indeholder 100 mg bevacizumab i 4 ml opløsning eller 400 mg bevacizumab i 16 ml opløsning. Hver pakning med Aybintio indeholder et hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Fremstiller

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

България
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Нидерландия
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Česká republika
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nizozemsko
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Lietuva
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nyderlandai
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Luxembourg/Luxemburg
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland/Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Magyarország
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Hollandia
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Danmark
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Deutschland
Organon Healthcare GmbH
Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Eesti
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Ελλάδα
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Ολλανδία
bioepis.mi@medinformation.co.uk

España
Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79

France
Organon France
Tél: + 33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nizozemska
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Ireland
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Netherlands
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Ísland
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Malta
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Olanda
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Nederland
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Norge
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Österreich
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Polska
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holandia
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Portugal
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Países Baixos
bioepis.mi@medinformation.co.uk

România
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Olanda
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Slovenija
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nizozemska
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Slovenská republika
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holandsko
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Italia
Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059

Suomi/Finland
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Alankomaat/Nederländerna
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Κύπρος
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Ολλανδία
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Sverige
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederländerna
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Latvija
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nīderlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Denne indlægsseddel blev senest ændret den

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu/.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.