

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alymsys 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține bevacizumab 25 mg*.

Fiecare flacon de 4 ml conține bevacizumab 100 mg.

Fiecare flacon de 16 ml conține bevacizumab 400 mg.

Pentru recomandări privind diluarea și alte instrucțiuni de manipulare, vezi pct. 6.6.

*Bevacizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinant obținut prin tehnologie ADN în celule ovariene de Hamster Chinezesc.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Lichid incolor până la gălbui sau brun deschis cu opalescență.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Alymsys, administrat în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom metastazat de colon sau rect.

Alymsys administrat în asociere cu paclitaxel este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar metastazat. Pentru informații suplimentare referitoare la statusul receptorului factorului de creștere epidermal uman (HER2), vezi pct. 5.1.

Alymsys administrat în asociere cu capecitabină este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar metastazat la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat. Pacienții la care s-au administrat scheme terapeutice conținând taxani și antracicline, ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni, trebuie excluși din tratamentul cu Alymsys în asociere cu capecitabină. Pentru informații suplimentare referitoare la statusul HER2, vezi pct. 5.1.

Alymsys, administrat în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, diferit de tipul histologic cu celule predominant scuamoase, avansat inoperabil, metastazat sau recurent.

Alymsys, administrat în asociere cu erlotinib, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, diferit de tipul histologic cu celule scuamoase, avansat inoperabil, metastazat sau recurent, cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) (vezi pct. 5.1).

Alymsys administrat în asociere cu interferon alfa-2a este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm renal avansat și/sau metastazat.

Alymsys administrat în asociere cu carboplatină și paclitaxel este indicat ca tratament de primă linie al pacientelor adulte cu neoplasm ovarian epitelial (stadiile FIGO (Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică) IIIB, IIIC și IV), al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar în stadii avansate. (vezi pct. 5.1).

Alymsys, administrat în asociere cu carboplatină și gemcitabină sau în asociere cu carboplatină și paclitaxel, este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte la care s-a diagnosticat prima recidivă de neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, sensibile la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alți inhibitori ai factorului de creștere a endoteliului vascular (FCEV) sau terapie țintă asupra receptorului FCEV.

Alymsys administrat în asociere cu topotecan sau doxorubicină lipozomală polietilenglicată este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, recurente, rezistente la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-au administrat mai mult de două scheme chimioterapeutice și care nu au fost tratate anterior cu bevacizumab sau cu alți inhibitori ai FCEV sau cu terapie țintă asupra receptorului FCEV (vezi pct. 5.1).

Alymsys administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatină sau, în mod alternativ, cu paclitaxel și topotecan la pacientele cărora nu li se poate administra chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Nu agitați flaconul.

Alymsys trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Carcinom metastazat de colon sau rect (CmCR)

Doza recomandată de Alymsys administrată sub formă de perfuzie intravenoasă este fie de 5 mg/kg sau 10 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 2 săptămâni, fie 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală administrată o dată la interval de 3 săptămâni.

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Neoplasm mamar metastazat (NMm)

Doza recomandată de Alymsys este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 2 săptămâni sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Tratamentul de primă linie al NSCLC non-scuamos în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină

Alymsys se administrează în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină timp de până la 6 cicluri terapeutice, după care se administrează Alymsys în monoterapie până la progresia bolii.

Doza recomandată de Alymsys este de 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Beneficiul clinic la pacienții cu NSCLC a fost demonstrat atât pentru doze de 7,5 mg/kg, cât și pentru doze de 15 mg/kg (vezi pct. 5.1).

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul de primă linie al NSCLC non-scuamos cu mutații activatoare ale EGFR în asociere cu erlotinib

Testarea mutației EGFR trebuie să fie efectuată înainte de inițierea tratamentului cu asocierea de Alymsys și erlotinib. Este important să fie aleasă o metodologie bine validată și solidă pentru a evita determinările fals negative sau fals pozitive.

Doza recomandată de Alymsys utilizat în asociere cu erlotinib este de 15 mg/kg greutate corporală administrată o dată la interval de 3 săptămâni sub formă de perfuzie intravenoasă.

Se recomandă ca tratamentul cu Alymsys în asociere cu erlotinib să fie continuat până la progresia bolii.

Pentru doze și modul de administrare a erlotinib, consultați varianta completă a informațiilor de prescriere pentru erlotinib.

Neoplasm renal în stadiu avansat și/sau metastazat (NRm)

Doza recomandată de Alymsys este de 10 mg/kg corp, administrată o dată la interval de 2 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Neoplasmul ovarian epitelial, al trompei uterine și neoplasmul peritoneal primar

Tratamentul de primă linie

Alymsys se administrează în asociere cu carboplatină și paclitaxel timp de până la 6 cicluri terapeutice, urmat de administrarea continuă a Alymsys ca monoterapie până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maximum 15 luni sau până la toxicitate inacceptabilă, oricare dintre acestea apare mai întâi.

Doza recomandată de Alymsys este de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Tratamentul bolii recurente, sensibilă la chimioterapia cu săruri de platină

Alymsys este administrat în asociere cu carboplatină și gemcitabină timp de 6 până la 10 cicluri terapeutice sau în asociere cu carboplatină și paclitaxel timp de 6 până la 8 cicluri, urmat de administrarea continuă de Alymsys ca monoterapie până la constatarea progresiei bolii. Doza

recomandată de Alymsys este de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Tratamentul bolii recurente, rezistentă la chimioterapia cu săruri de platină:

Alymsys este administrat în asociere cu unul dintre următoarele medicamente – topotecan (administrat săptămânal) sau doxorubicină lipozomală polietilenglicată. Doza recomandată de Alymsys este de 10 mg/kg corp, administrată o dată la interval de 2 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă. Atunci când Alymsys este administrat în asociere cu topotecan (administrat în zilele 1-5, o dată la interval de 3 săptămâni), doza recomandată de Alymsys este de 15 mg/kg corp, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, o dată la interval de 3 săptămâni. Este recomandată continuarea tratamentului până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă (vezi pct. 5.1, studiul clinic MO22224).

Neoplasm de col uterin

Alymsys este administrat în asociere cu una dintre următoarele scheme chimioterapeutice: paclitaxel și cisplatină sau paclitaxel și topotecan.

Doza recomandată de Alymsys este de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Este recomandată continuarea tratamentului până la progresia bolii existente sau până la toxicitate inacceptabilă (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea bevacizumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, însă nu se poate face nicio recomandare privind doza.

Bevacizumab nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile privind tratamentul neoplasmului de colon, rect, mamar, bronhopumonar, ovarian, al trompelor uterine, peritoneal, de col uterin și renal.

Mod de administrare

Alymsys este pentru administrare intravenoasă. Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, a doua perfuzie poate fi administrată pe durata a 60 minute. Dacă perfuzia administrată pe durata a 60 minute este bine tolerată, toate perfuziile următoare pot fi administrate pe durata a 30 minute.

Nu se administrează prin injecție intravenoasă rapidă sau bolus.

Nu se recomandă reducerea dozelor în cazul apariției reacțiilor adverse. Dacă este indicat, terapia trebuie întreruptă fie permanent, fie temporar, conform recomandărilor de la pct. 4.4.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Perfuziile cu Alymsys nu trebuie administrate sau amestecate cu soluții de glucoză. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la medicamentele obținute pe celulele Ovariene de Hamster Chinezesc (CHO) sau la alți anticorpi recombinanți umani sau umanizați.
- Sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Perforații gastro-intestinale (GI) și fistule (vezi pct. 4.8)

Pacienții tratați cu bevacizumab prezintă un risc crescut de apariție a perforației gastro-intestinale și de perforație a vezicii biliare. Procesul inflamator intraabdominal poate fi un factor de risc pentru perforațiile gastro-intestinale la pacienții cu carcinom metastazat de colon sau rect și ca urmare, tratamentul acestor pacienți trebuie făcut cu prudență. Radioterapia efectuată anterior este un factor de risc pentru apariția perforației GI la pacienții cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat tratați cu bevacizumab, toți pacienții cu perforație GI prezentând antecedente de radioterapie. Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții la care apare perforație gastro-intestinală.

Fistule GI-vaginale în studiul GOG-0240

Pacientele cărora li se administrează bevacizumab pentru tratarea neoplasmului de col uterin persistent, recurent sau metastazat prezintă un risc crescut de apariție a fistulelor localizate între vagin și orice parte a tractului GI (fistule gastro-intestinal-vaginale). Radioterapia efectuată anterior este un factor de risc major pentru apariția fistulelor GI-vaginale, toți pacienții cu perforație gastro-intestinală prezentând antecedente de radioterapie. Recurența neoplaziei în cazul în care există antecedente de radioterapie este un factor de risc important suplimentar în apariția fistulelor GI-vaginale.

Fistule care nu sunt localizate la nivelul tractului GI (vezi pct. 4.8)

În timpul tratamentului cu bevacizumab, pacienții pot prezenta un risc crescut de a dezvolta fistule. Se va întrerupe definitiv tratamentul cu Alymsys la pacienții cu fistulă traheoesofagiană (TE) sau orice fistulă de Grad 4 [Institutul Național de Cancer din S.U.A.– Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (NCI-CTCAE versiunea 3.0)]. Sunt disponibile informații limitate privind continuarea administrării de bevacizumab la pacienții cu alte tipuri de fistulă.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Alymsys în cazurile de fistulă internă la alt nivel decât tractul gastro-intestinal.

Complicațiile privind cicatrizarea plăgilor (vezi pct. 4.8)

Bevacizumab poate afecta în sens negativ procesul de cicatrizare a plăgilor. Au fost raportate complicații grave privind cicatrizarea plăgilor, inclusiv complicații la nivelul anastomozelor, cu evoluție letală. Tratamentul nu trebuie inițiat timp de cel puțin 28 de zile după o intervenție chirurgicală majoră sau până la vindecarea completă a plăgii chirurgicale. În cazul pacienților care au prezentat complicații ale cicatrizării plăgilor în timpul terapiei, tratamentul trebuie oprit până la vindecarea completă a plăgii. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul când se programează o intervenție chirurgicală.

La pacienții tratați cu bevacizumab au fost raportate cazuri rare de apariție a fasciitei necrozante, inclusiv cazuri letale. De regulă, această afecțiune este o consecință a complicațiilor privind cicatrizarea plăgilor, perforației gastro-intestinale sau formării de fistule. La pacienții la care apare fasceita necrozantă, tratamentul cu Alymsys trebuie întrerupt, impunându-se instituirea imediată a tratamentului adecvat.

Hipertensiune arterială (vezi pct. 4.8)

La pacienții tratați cu bevacizumab s-a observat o incidență crescută a hipertensiunii arteriale. Datele de siguranță clinică sugerează că incidența hipertensiunii arteriale pare a fi dependentă de doză. Înainte de inițierea tratamentului cu Alymsys, hipertensiunea arterială existentă trebuie controlată corespunzător. Nu există date despre efectul bevacizumab la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată la momentul inițierii tratamentului.

În general, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale în timpul tratamentului.

În cele mai multe cazuri, hipertensiunea arterială a fost controlată adecvat utilizând tratamentul antihipertensiv corespunzător situației particulare a pacientului. Utilizarea diureticelor pentru tratamentul hipertensiunii arteriale nu este recomandată la pacienții care urmează o schemă terapeutică care include cisplatina. Tratamentul cu Alymsys trebuie definitiv întrerupt dacă hipertensiunea arterială semnificativă clinic nu poate fi controlată adecvat cu terapie antihipertensivă, sau dacă la acești pacienți apar crize hipertensive sau encefalopatie hipertensivă.

Sindromul Encefalopatiei Posterioare Reversibile (SEPR) (vezi pct. 4.8)

Au fost raportate cazuri rare de pacienți tratați cu bevacizumab care au prezentat semne și simptome similare SEPR, o boală neurologică rară, caracterizată printre altele de următoarele semne și simptome: convulsii, cefalee, deteriorarea statusului mental, tulburări de vedere sau orbire corticală, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Diagnosticul de SEPR necesită confirmare prin imagistică cerebrală, de preferință imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). La pacienții care dezvoltă SEPR, se recomandă tratamentul simptomelor specifice, inclusiv controlul hipertensiunii arteriale, și întreruperea tratamentului cu Alymsys. Nu se cunoaște siguranța reinițierii tratamentului cu bevacizumab la pacienții care au prezentat SEPR.

Proteinurie (vezi pct. 4.8)

Pacienții cu hipertensiune arterială în antecedente pot să prezinte un risc crescut de apariție a proteinuriei dacă sunt tratați cu bevacizumab. Există dovezi care sugerează că proteinuria de orice grad (NCI-CTCAE versiunea 3.0) poate avea legătură cu doza. Înainte de începerea tratamentului și în timpul acestuia se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul unei probe de urină supuse la un test dipstick. Proteinuria de Grad 4 (sindrom nefrotic) a fost observată la un procent de până la 1,4% dintre pacienții tratați cu bevacizumab. Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții la care apare sindromul nefrotic (NCI-CTCAE versiunea 3.0).

Tromboembolism arterial (vezi pct. 4.8)

În studiile clinice, incidența reacțiilor tromboembolice arteriale incluzând accidente vasculare cerebrale (AVC), accidente ischemice tranzitorii (AIT) și infarcte miocardice (IM) a fost mai mare

la pacienții tratați cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu cei tratați numai cu chimioterapie.

Pacienții cărora li se administrează bevacizumab în asociere cu chimioterapie, cu antecedente de evenimente tromboembolice arteriale, diabet zaharat sau cu vârsta peste 65 ani, prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor tromboembolice arteriale în timpul tratamentului. Trebuie manifestată precauție la tratarea acestor pacienți cu Alymsys.

Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții la care apar reacții tromboembolice arteriale.

Tromboembolism venos (vezi pct. 4.8)

În timpul tratamentului cu bevacizumab, pacienții pot prezenta riscul dezvoltării de reacții tromboembolice venoase, incluzând embolism pulmonar.

Pacientele cărora li se administrează bevacizumab în asociere cu paclitaxel și cisplatină pentru tratarea neoplasmului de col uterin persistent, recurent sau metastazat, pot prezenta un risc crescut de apariție a evenimentelor tromboembolice venoase.

Tratamentul cu Alymsys trebuie întrerupt la pacienții cu reacții tromboembolice, care pun în pericol viața (Grad 4), incluzând embolism pulmonar (NCI-CTCAE versiunea 3.0). Pacienții cu reacții tromboembolice de Grad ≤ 3 trebuie atent monitorizați (NCI-CTCAE versiunea 3.0).

Hemoragie

Pacienții cărora li se administrează bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie, în special hemoragie asociată tumorii. Alymsys trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu hemoragie de Grad 3 sau 4 în timpul tratamentului cu bevacizumab (NCI-CTCAE versiunea 3.0) (vezi pct. 4.8).

Pe baza rezultatelor procedurilor imagistice sau a prezenței semnelor și simptomelor, pacienții cu metastaze cerebrale netratate au fost excluși în mod obișnuit din studiile clinice cu bevacizumab. Din acest motiv, la acești pacienți, în studiile clinice randomizate, nu a fost evaluat în mod prospectiv riscul de hemoragii la nivelul SNC (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de sângerare la nivelul SNC și tratamentul cu Alymsys trebuie întrerupt în cazul depistării sângerării intracraniene.

Nu există informații referitoare la profilul de siguranță al bevacizumab la pacienții cu diateză hemoragică congenitală, coagulopatie dobândită sau la pacienții care primesc doza maximă de anticoagulate pentru tratamentul tromboembolismului înainte de începerea tratamentului cu bevacizumab, deoarece acești pacienți au fost excluși din studiile clinice. Ca urmare, la acești pacienți trebuie manifestată prudență înainte de începerea tratamentului. În orice caz, se pare că pacienții care au dezvoltat tromboză venoasă în timpul tratamentului, nu au prezentat o rată crescută a hemoragiilor de Grad 3 sau mai mare atunci când au fost tratați concomitent cu o doză maximă de warfarină și bevacizumab (NCI-CTCAE versiunea 3.0).

Hemoragie pulmonară/hemoptizie

Pacienții cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, cărora li se administrează bevacizumab pot prezenta risc de hemoragie pulmonară/hemoptizie gravă, și în unele cazuri letală. Pacienții cu hemoragie pulmonară/hemoptizie ($>2,5$ ml sânge) nu trebuie tratați cu Alymsys.

Anevrismele și disecțiile arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Alymsys, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) (vezi pct. 4.8)

Reacții similare ICC au fost raportate în studiile clinice. Simptomele au variat de la declinul asimptomatic al fracției de ejeție a ventriculului stâng până la ICC simptomatică, care necesită tratament sau spitalizare. Atunci când sunt tratați pacienții cu boală cardiovasculară semnificativă clinic, cum ar fi boala coronariană ischemică preexistentă sau insuficiența cardiacă congestivă, trebuie manifestată prudență în timpul tratamentului cu Alymsys.

Au fost prezenți majoritatea pacienților care au dezvoltat ICC având neoplasm mamar metastazat și au urmat anterior, tratament cu antraciline, radioterapie la nivelul peretului toracic stâng sau aveau alți factori de risc pentru ICC.

La pacienții din studiul AVF3694g la care s-a administrat tratament cu antraciline și care nu au fost anterior tratați cu antraciline, nu a fost observată o creștere a incidenței tuturor gradelor de ICC în grupul tratat cu antraciline + bevacizumab, comparativ cu tratamentul doar cu antraciline. Reacții de ICC de Grad 3 sau mai mare au fost oarecum mai frecvente în rândul pacienților la care s-a administrat bevacizumab în asociere cu chimioterapie decât la cei la care s-a administrat doar chimioterapie. Acest lucru este în concordanță cu rezultatele pacienților din alte studii pentru neoplasmul mamar metastazat la care nu s-a administrat tratament concomitent cu antraciline (NCI-CTCAE versiunea 3.0) (vezi pct. 4.8).

Neutropenie și infecții (vezi pct. 4.8)

O incidență crescută a neutropeniei severe, neutropeniei febrile sau a infecțiilor asociate sau nu cu neutropenie severă (inclusiv câteva decese), a fost observată la pacienții cărora li s-au administrat regimuri de chimioterapie mielotoxică plus bevacizumab comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat numai chimioterapie. Acest lucru a fost observat mai ales în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină sau taxani în tratamentul NSCLC, NMm și în asociere cu paclitaxel și topotecan, în cazul tratamentului pentru neoplasmul de col uterin persistent, recurent sau metastazat.

Reacții de hipersensibilitate (inclusiv șoc anafilactic)/reacții la administrarea perfuziei (vezi pct. 4.8)

Pacienții pot prezenta risc de a dezvolta reacții de hipersensibilitate (inclusiv șoc anafilactic)/reacții la administrarea perfuziei. Așa cum este de așteptat pentru orice perfuzie cu un anticorp monoclonal umanizat, se recomandă supravegherea atentă a pacientului în timpul și după administrarea de bevacizumab. Dacă apar astfel de reacții, perfuzia trebuie întreruptă și trebuie instituit tratament medical corespunzător. Nu se justifică o premedicație sistematică.

Osteonecroză de maxilar (ONM) (vezi pct. 4.8)

La pacienții cu cancer tratați cu bevacizumab, au fost raportate cazuri de ONM, majoritatea acestora fiind tratați anterior sau concomitent cu bifosfonați administrați intravenos, pentru care ONM reprezintă un risc identificat. Este necesară o atenție deosebită atunci când se administrează Alymsys și bifosfonați intravenos, simultan sau secvențial.

Intervențiile stomatologice invazive reprezintă, de asemenea, un factor de risc identificat. Înaintea inițierii tratamentului cu Alymsys trebuie luată în considerare o examinare dentară și o prevenție stomatologică adecvate. La pacienții tratați recent sau care sunt tratați în prezent cu bifosfonați administrați intravenos, intervențiile stomatologice invazive trebuie evitate, dacă este posibil.

Administrare intravitră

Alymsys nu este formulat pentru administrare intravitră.

Tulburări oculare

La pacienții cu neoplasm, ca urmare a utilizării intravitroase – mod de administrare neaprobat – de bevacizumab preparat din flacoane care conțin forma farmaceutică aprobată pentru administrare intravenoasă, au fost raportate cazuri individuale și grupuri de reacții adverse oculare grave. Aceste reacții includ endoftalmită infecțioasă, inflamație intraoculară ca de exemplu endoftalmită sterilă, uveită și vitrită, dezlipire de retină, ruptură a epiteliului pigmentar retinian, creștere a tensiunii intraoculare, hemoragie intraoculară ca, de exemplu, hemoragie vitroasă sau hemoragie retiniană și hemoragie conjunctivală. O parte dintre aceste reacții au redus acuitatea vizuală în diferite grade, inclusiv orbire permanentă.

Efecte sistemice apărute ca urmare a administrării intravitroase

S-a demonstrat că administrarea intravitroasă în tratamentul anti-FCEV a determinat o scădere a concentrației factorului circulant FCEV. Ca urmare a administrării injectabile intravitroase a inhibitorilor FCEV, au fost raportate reacții adverse sistemice, incluzând evenimente hemoragice non-oculare și tromboembolice arteriale.

Insuficiență ovariană/fertilitate

Bevacizumab poate afecta fertilitatea femeilor (vezi pct. 4.6 și 4.8). Ca urmare, înainte de începerea tratamentului cu bevacizumab, strategiile de conservare a fertilității trebuie discutate cu femeile aflate la vârsta fertilă.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul medicamentelor antineoplazice asupra farmacocineticii bevacizumab

Având ca bază rezultatele unor analize farmacocinetice ale populației, nu a fost observată nicio interacțiune relevantă clinic asupra farmacocineticii bevacizumab în urma administrării concomitente cu chimioterapie. Nu au existat diferențe semnificative statistic sau relevante clinic între clearance-ul bevacizumab la pacienții tratați cu bevacizumab în monoterapie comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat bevacizumab în asociere cu interferon alfa-2a, erlotinib sau chimioterapeutice (IFL, 5-FU/LV, carboplatină/paclitaxel, capecitabină, doxorubicină sau cisplatină/gemcitabină).

Efectul bevacizumab asupra farmacocineticii altor medicamente antineoplazice

În cazul administrării concomitente a bevacizumab și a interferon alfa 2a, erlotinib (și metabolitul său activ OSI-420) sau al medicamentelor chimioterapeutice irinotecan (și metabolitul său activ SN38), capecitabină, oxaliplatin (determinat prin măsurarea concentrației libere și totale de săruri de platină) și cisplatină, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante clinic. Nu se pot formula concluzii în ceea ce privește impactul bevacizumab asupra farmacocineticii gemcitabinei.

Asocierea bevacizumab și malat de sunitinib

În două studii clinice efectuate la pacienții cu carcinom renal metastazat, la 7 din 19 pacienți tratați cu bevacizumab (10 mg/kg la interval de două săptămâni) în asociere cu malat de sunitinib (50 mg zilnic), a fost raportată anemia hemolitică microangiopatică (AHMA).

AHMA este o afecțiune hemolitică în care poate să apară fragmentarea eritrocitelor, anemia și trombocitopenia. În plus, la o parte dintre acești pacienți au fost observate hipertensiune arterială (inclusiv crize hipertensive), creșterea creatininemiei și simptome neurologice. Toate aceste simptome

au fost reversibile la întreruperea tratamentului cu bevacizumab și malat de sunitinib (vezi *Hipertensiune arterială, Proteinurie, SEPR* la pct. 4.4).

Asocierea cu terapii pe bază de săruri de platină sau taxani (vezi pct. 4.4 și 4.8)

În special la pacienții tratați cu terapii pe bază de săruri de platină sau taxani pentru tratamentul NSCLC și NMm a fost observată o creștere a frecvenței de apariție a neutropeniei severe, neutropeniei febrile sau infecției cu sau fără neutropenie severă (incluzând unele decese).

Radioterapie

Siguranța și eficacitatea administrării concomitente de bevacizumab și radioterapie nu fost stabilite.

Anticorpii monoclonali ai EGFR (receptorul factorului de creștere epidermal) în asociere cu schema chimioterapeutică cu bevacizumab

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Pentru tratamentul NmCR, anticorpii monoclonali ai EGFR nu trebuie administrați în asociere cu chimioterapia care conține bevacizumab. La pacienții cu NmCR, rezultatele din studiile randomizate de fază III, PACCE și CAIRO-2 sugerează că utilizarea anticorpilor monoclonali anti-EGFR, panitumumab și, respectiv cetuximab, în asociere cu bevacizumab plus chimioterapie, este însoțită de o scădere a SFP și/sau SG și de o creștere a toxicității, comparativ cu administrarea de bevacizumab plus chimioterapie.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului (și până la 6 luni după tratament).

Sarcina

Nu există date din studiile clinice privind utilizarea bevacizumab la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, incluzând malformații (vezi pct. 5.3). Este cunoscut faptul că imunoglobulinele IgG traversează placenta și este de anticipat ca bevacizumab să inhibe angiogeneza la făt și ca urmare se suspectează că determină malformații congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. În perioada ulterioară punerii pe piață, s-au raportat cazuri de anomalii fetale la femeile tratate cu bevacizumab administrat în monoterapie sau în asociere cu medicamente chimioterapeutice cunoscute ca având proprietăți embriotoxice (vezi pct. 4.8). Administrarea Alymsys este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă la om bevacizumab se excrează în laptele uman. Deoarece IgG maternă este excretat în lapte, iar bevacizumab ar putea afecta creșterea și dezvoltarea sugarilor alăptați (vezi pct. 5.3), femeile care alăptează trebuie să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului și nu trebuie să alăpteze cel puțin 6 luni după ultima doză de bevacizumab.

Fertilitatea

Studiile de toxicitate după administrare de doze repetate la animale, au arătat că bevacizumab poate avea un efect advers asupra fertilității femelelor (vezi pct. 5.3). Într-un studiu clinic de fază III, în tratamentul adjuvant la pacienți cu neoplasm de colon, un substudiu la femei în premenopauză a arătat o incidență crescută a cazurilor noi de insuficiență ovariană în grupul tratat cu bevacizumab comparativ cu grupul de control. După întreruperea tratamentului cu bevacizumab, funcția ovariană s-a restabilit la majoritatea pacientelor. Efectele pe termen lung ale tratamentului cu bevacizumab asupra fertilității nu sunt cunoscute.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bevacizumab nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate stări de somnolență și sincopă asociate utilizării bevacizumab (vezi Tabelul 1 de la pct. 4.8). Dacă pacienții prezintă simptome care le afectează vederea, capacitatea de concentrare sau de reacție, trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al bevacizumab a fost studiat în studii clinice care au inclus peste 5700 de pacienți cu diferite neoplazii, în principal tratați cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie.

Cele mai grave reacții adverse au fost:

- Perforații gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).
- Hemoragii, incluzând hemoragie pulmonară/hemoptizie, mai frecventă la pacienții cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (vezi pct. 4.4).
- Tromboembolism arterial (vezi pct. 4.4).

Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiile clinice la pacienții tratați cu bevacizumab au fost: hipertensiune arterială, fatigabilitate sau astenie, diaree și durere abdominală.

Analiza datelor de siguranță clinică sugerează că apariția hipertensiunii arteriale și a proteinuriei în timpul tratamentului cu bevacizumab pare să fie dependentă de doză.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse menționate în această secțiune se încadrează în următoarele categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelele 1 și 2 prezintă reacțiile adverse asociate cu utilizarea bevacizumab în asociere cu diferite scheme chimioterapeutice pentru indicații terapeutice multiple, în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe.

Tabelul 1 prezintă, în funcție de frecvență, toate reacțiile adverse care s-au dovedit a avea o relație de cauzalitate cu administrarea de bevacizumab, prin:

- incidențele lor comparative observate între brațele de tratament din studiul clinic (cu o diferență de cel puțin 10% comparativ cu brațul de control pentru reacțiile de Grad 1-5 conform NCI-CTCAE sau cel puțin o diferență de 2% comparativ cu brațul de control pentru reacțiile de Grad 3-5 clasificate conform NCI-CTCAE),
- studiile privind siguranța desfășurate după punerea pe piață,
- raportările spontane,
- studiile epidemiologice/non-intervenționale sau studiile observaționale,
- sau pe baza evaluării unor rapoarte individuale de caz.

Tabelul 2 prezintă frecvența reacțiilor adverse severe. Reacțiile severe sunt definite ca evenimente adverse care prezintă o diferență de cel puțin 2% comparativ cu brațul de control, în studiile clinice, în ceea ce privește reacțiile de Grad 3-5 clasificate conform NCI-CTCAE. De asemenea, Tabelul 2 include reacții adverse considerate de DAPP ca fiind semnificative din punct de vedere clinic sau severe.

Reacțiile adverse apărute după punerea pe piață sunt incluse atât în Tabelul 1, cât și în Tabelul 2, după caz. În Tabelul 3 sunt prezentate informații detaliate cu privire la aceste reacții apărute după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt adăugate la categoria de frecvență corespunzătoare, în tabelele de mai jos, conform celei mai mari incidențe, observate în oricare dintre indicațiile terapeutice.

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Câteva reacții adverse sunt reacții observate frecvent pentru chimioterapie; cu toate acestea, bevacizumab poate agrava aceste reacții când este asociat cu medicamente chimioterapeutice. Exemplele includ sindromul eritrodiseziei palmo-plantare apărut în urma asocierii cu doxorubicină lipozomală polietilenglicată sau capecitabină, neuropatie senzitivă periferică în cazul asocierii cu paclitaxel sau oxaliplatină, modificări ale unghiilor sau alopecie la asocierea cu paclitaxel și paronichie la asocierea cu erlotinib.

Tabelul 1. Reacții adverse în funcție de frecvență

Aparate, organe și sisteme	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Sepsis, Abces ^{b,d} , Celulită, Infecție, Infecție la nivelul tractului urinar		Fasceită necrozantă ^a		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie febrilă, Leucopenie, Neutropenie ^b , Trombocitopenie	Anemie, Limfopenie				
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate, Reacții la administrarea perfuziei ^{a,b,d}		Șoc anafilactic		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie, Hipomagneziemie, Hiponatremie	Deshidratare				
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică ^b , Disartrie, Cefalee, Disgeuzie	Accident vascular cerebral, Sincopă, Somnolență		Sindromul Encefalopatiei Posteroare Reversibile ^{a,b,d}	Encefalopatie hipertensivă ^a	
Tulburări oculare	Tulburare oculară, creștere a secreției lacrimale					
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă congestivă ^{b,d} , Tahicardie supraventriculară				
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială ^{b,d} , Tromboembolism (venos) ^{b,d}	Tromboembolism (arterial) ^{b,d} , Hemoragie ^{b,d} , Tromboză venoasă profundă				Microangiopatie trombotică renală ^{a,b} , Aneurisme și disecții arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee, Rinită, Epistaxis, Tuse	Hemoragie pulmonară/ Hemoptizie ^{b,d} , Embolism pulmonar, Hipoxie, Disfonie ^a				Hipertensiune pulmonară ^a , Perforație a septului nazal ^a

Aparate, organe și sisteme	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Hemoragie rectală, Stomatită, Constipație, Diaree, Greață, Vărsături, Durere abdominală	Perforație gastro-intestinală ^{b,d} , Perforație intestinală, Ileus, Obstrucție intestinală, Fistule recto-vaginale ^{d,e} , Tulburare gastro-intestinală, Proctalgie				Ulcer gastro-intestinal ^a
Tulburări hepatobiliare						Perforație a vezicii biliare ^{a, b}
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Complicații ale cicatrizării plăgilor ^{b,d} , Dermatită exfoliativă, Xerodermie, Decolorare a pielii	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară				
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, Mialgie	Fistulă ^{b,d} , Slăbiciune musculară, Dorsalgie				Osteonecroză de maxilar ^{a,b} , Osteonecroză alta decât cea mandibulară ^{a,f}
Tulburări renale și ale căilor urinare	Proteinurie ^{b,d}					
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Insuficiență ovariană ^{b,c,d}	Durere pelvină				
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice						Anomalii fetale ^{a,b}
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, Fatigabilitate, Pirexie, Durere, Inflamație a mucoaselor	Letargie				
Investigații diagnostice	Scădere ponderală					

În cazul în care, în cadrul studiilor clinice, evenimentele au fost considerate ca fiind atât reacții adverse de orice grad, cât și de grad 3-5, a fost raportată cea mai mare frecvență observată la pacienți. Datele nu sunt ajustate în funcție de durata diferită de tratament.

^aPentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați Tabelul 3 „Reacții adverse raportate după punerea pe piață”.

^b Termenii reprezintă un grup de evenimente care descriu mai degrabă un concept medical decât o singură afecțiune sau un termen preferat MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities – Dicționar medical pentru activități de reglementare). Acest grup de termeni medicali poate implica aceeași fiziopatologie de bază (de exemplu, reacțiile tromboembolice arteriale includ accident vascular cerebral, infarct miocardic, accident ischemic tranzitoriu și alte reacții trombotice arteriale).

^cPe baza unui substudiu al NSABP C-08 cu 295 de pacienți.

^dPentru informații suplimentare vezi mai jos, la pct. „Informații suplimentare privind anumite reacții adverse grave”.

^eFistulele recto-vaginale sunt fistulele cele mai frecvente din categoria fistulelor GI-vaginale.

^fObservat doar la copiii și adolescenți.

Tabelul 2. Reacții adverse severe în funcție de frecvență

Aparate, organe și sisteme	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Sepsis, Celulită, Abces ^{a,b} , Infecție, Infecție a tractului urinar				Fasciită necrozantă ^c
Tulburări hematologice și limfatic	Neutropenie febrilă, Leucopenie, Neutropenie ^a , Trombocitopenie	Anemie, Limfopenie				
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate, reacții la administrarea perfuziei ^{a,b,c}		Șoc anafilactic		
Tulburări metabolice și de nutriție		Deshidratare, Hiponatremie				
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică ^a	Accident vascular cerebral, Sincopă, Somnolență, Cefalee				Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă ^{a,b,c} , Encefalopatie hipertensivă ^c
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă congestivă ^{a,b} , Tahicardie supraventriculară				
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială ^{a,b}	Tromboembolism arterial ^{a,b} , Hemoragie ^{a,b} , Tromboembolism (venos) ^{a,b} , Tromboză venoasă profundă				Microangiopatie trombotică renală ^{b,c} , Aneurisme și disecții arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Hemoragie pulmonară/ Hemoptizie ^{a,b} , Embolism pulmonar, Epistaxis, Dispnee, Hipoxie				Hipertensiune pulmonară ^c , Perforație a septului nazal ^c
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, Greață, Vărsături, Durere abdominală	Perforație intestinală, Ileus, Obstrucție intestinală, Fistule recto-vaginale ^{c,d} , Tulburare gastro-intestinală, Stomatită, Proctalgie				Perforație gastro-intestinală ^{a,b} , Ulcer gastro-intestinal ^c , Hemoragie rectală
Tulburări hepatobiliare						Perforația veziculei biliare ^{b,c}
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Complicații ale cicatrizării plăgilor ^{a,b} , Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară				
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Fistulă ^{a,b} , Mialgie, Artralgie, Slăbiciune musculară, Dorsalgie				Osteonecroză de maxilar ^{b,c}
Tulburări renale și ale căilor urinare		Proteinurie ^{a,b}				
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Durere pelvină				Insuficiență ovariană ^{a,b}
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice						Anomalii fetale ^{a,c}
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, Fatigabilitate	Durere, Letargie, Inflamație a mucoaselor				

Tabelul 2 prezintă frecvența reacțiilor adverse severe. Reacțiile severe sunt definite ca evenimente adverse care prezintă o diferență de cel puțin 2% comparativ cu brațul de control, în studiile clinice, în ceea ce privește reacțiile de Grad 3-5 clasificate conform NCI-CTCAE.

De asemenea, Tabelul 2 include reacții adverse considerate de DAPP ca fiind semnificative din punct de vedere clinic sau severe. Aceste reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic au fost raportate în studiile clinice, însă reacțiile de grad 3-5 nu au atins pragul de cel puțin o diferență de 2% comparativ cu brațul de control. Tabelul 2 include, de asemenea, reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic care au fost observate numai în perioada ulterioară punerii pe piață și de aceea, frecvența și gradul conform NCI-CTCAE nu sunt cunoscute. Prin urmare, aceste reacții semnificative din punct de vedere clinic au fost incluse în Tabelul 2 în coloana denumită „Cu frecvență necunoscută”.

^aTermenii reprezintă un grup de evenimente care descriu mai degrabă un concept medical decât o singură afecțiune sau un termen preferat MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities – Dicționar medical pentru activități de reglementare). Acest grup de termeni medicali poate implica aceeași fiziopatologie de bază (de exemplu, reacțiile tromboembolice arteriale includ accident vascular cerebral, infarct miocardic, accident ischemic tranzitoriu și alte reacții trombotice arteriale).

^bPentru informații suplimentare vezi mai jos, la pct. „Informații suplimentare privind anumite reacții adverse grave”.

^cPentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați Tabelul 3 „Reacții adverse raportate după punerea pe piață”.

^dFistulele recto-vaginale sunt fistulele cele mai frecvente din categoria fistulelor GI-vaginale.

Descrierea anumitor reacții adverse grave

Perforații gastro-intestinale (GI) și fistule (vezi pct. 4.4)

Bevacizumab a fost asociat cu cazuri severe de perforație gastro-intestinală.

Perforațiile gastro-intestinale au fost raportate în studiile clinice cu o incidență de mai puțin de 1% la pacienții cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici non-scuamos, cu o incidență de până la 1,3% la pacienții cu neoplasm mamar metastazat, cu o incidență de până la 2% la pacienții cu neoplasm renal metastazat sau la pacientele cu neoplasm ovarian și de până la 2,7% (inclusiv fistulă gastro-intestinală și abces) la pacienții cu neoplasm colorectal metastazat. Într-un studiu clinic desfășurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat (studiul GOG-0240), s-au raportat cazuri de perforații GI (toate gradele) la 3,2% dintre paciente, toate pacientele prezentând antecedente de radioterapie pelvină.

Apariția acestor evenimente a variat ca tip și severitate, variind de la imagini aerice în cavitatea peritoneală observate pe radiografia abdominală simplă, care s-au rezolvat fără tratament, până la perforație intestinală cu abces abdominal și deces. În unele cazuri, a coexistat o inflamație intraabdominală, determinată fie de boala ulceroasă gastrică, necroza tumorală, diverticulită sau de colita asociată chimioterapiei.

Decesul a fost raportat la aproximativ o treime dintre cazurile grave de perforații gastro-intestinale, reprezentând 0,2%-1% din numărul total al pacienților tratați cu bevacizumab.

În studiile clinice în care s-a administrat bevacizumab, s-au raportat cazuri de apariție a fistulelor gastro-intestinale (de toate gradele), cu o incidență de până la 2% la pacienții cu neoplazii colorectale și neoplasm ovarian metastazat, dar mai puțin frecvent la pacienții cu alte tipuri de neoplazii.

Fistule GI-vaginale în studiul GOG-0240

Într-un studiu clinic desfășurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat, incidența fistulelor GI-vaginale a fost de 8,3% la pacientele tratate cu bevacizumab și de 0,9% la cele din grupul de control, toate pacientele prezentând antecedente de radioterapie pelvină. Frecvența de apariție a fistulelor GI-vaginale în grupul tratat cu bevacizumab+ chimioterapie a fost mai mare la pacientele care au prezentat recurență și care au avut antecedente de radioterapie (16,7%), comparativ cu pacientele fără radioterapie în antecedente și/sau fără recurențe la nivelul câmpului de radioterapie anterior (3,6%). Frecvențele corespunzătoare la pacientele din grupul de control cărora li

s-a administrat numai chimioterapie, au fost de 1,1%, respectiv 0,8%. Pacientele la care apar fistule GI-vaginale pot dezvolta, de asemenea, ocluzii intestinale și pot necesita intervenții chirurgicale, precum și stomii de deviere.

Fistule care nu sunt localizate la nivelul tractului GI (vezi pct. 4.4)

Administrarea bevacizumab a fost asociată cu cazuri grave de fistule incluzând reacții letale.

Într-un studiu clinic desfășurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat (GOG-240), la 1,8% dintre pacientele tratate cu bevacizumab și la 1,4% dintre pacientele din grupul de control s-au raportat cazuri de apariție a fistulelor care nu au fost localizate la nivel gastro-intestinal-vaginal, la nivelul vezicii urinare sau a tractului genital feminin.

Raportări mai puțin frecvente ($\geq 0,1\%$ până la $<1\%$) pentru fistule care apar în alte zone din organism decât la nivelul tractului gastro-intestinal (de exemplu, fistule bronhopleurale și biliare) au fost observate pentru indicații terapeutice variate. Cazuri de fistule au fost raportate și în perioada după punerea pe piață.

Reacțiile au fost raportate la intervale de timp diferite în cursul tratamentului, variind de la o săptămână până la perioade mai mari de 1 an de la inițierea tratamentului cu bevacizumab, majoritatea reacțiilor apărând în cursul primelor 6 luni de terapie.

Complicațiile cicatrizării plăgilor (vezi pct. 4.4)

Deoarece bevacizumab poate afecta negativ procesul de cicatrizare al plăgilor, pacienții supuși unei intervenții chirurgicale importante în ultimele 28 zile au fost excluși de la înrolarea în studiile clinice de fază III.

În studiile clinice pentru carcinom metastazat de colon sau de rect s-a observat că, la pacienții care au fost supuși unei intervenții chirurgicale importante cu 28 până la 60 de zile înainte de începerea tratamentului cu bevacizumab, nu a existat un risc crescut de sângerare postoperatorie sau complicații ale cicatrizării plăgilor. O incidență crescută a sângerării postoperatorii sau a complicațiilor cicatrizării plăgilor, apărute în decursul a 60 zile de la intervenția chirurgicală, a fost observată la pacienții supuși unei operații chirurgicale importante în timpul tratamentului cu bevacizumab. Incidența a variat între 10% (4/40) și 20% (3/15).

Au fost raportate complicații grave ale cicatrizării plăgilor, incluzând complicații la nivelul anastomozei, unele dintre acestea ducând la deces.

Complicații ale cicatrizării plăgilor de Grad 3-5 au fost observate în studiile clinice la până la 1,1% dintre pacienții cu neoplasm mamar metastazat și recidivant local, cărora li s-a administrat bevacizumab, comparativ cu până la 0,9% dintre pacienții din brațul de control (NCI-CTCAE versiunea 3.0).

În studiile clinice la pacienți cu neoplasm ovarian, au fost observate complicații ale cicatrizării plăgilor de Grad 3-5 la până la 1,8% dintre pacienții din brațul de tratament cu bevacizumab, comparativ cu 0,1% dintre pacienții din brațul de control (NCI-CTCAE versiunea 3.0).

Hipertensiune arterială (vezi pct. 4.4)

În studiile clinice, cu excepția studiului JO25567, incidența totală a hipertensiunii arteriale (toate gradele) a variat între valori de până la 42,1% în brațele de tratament în care a fost administrat bevacizumab comparativ cu până la 14% în brațele de control. Incidența totală a hipertensiunii arteriale de Grad 3 și 4 conform NCI-CTC la pacienții tratați cu bevacizumab a variat de la 0,4% la 17,9%. Hipertensiunea arterială de Grad 4 (puseul de hipertensiune arterială) a apărut la până la 1,0% dintre pacienții tratați cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 0,2% dintre pacienții tratați numai cu același tip de chimioterapie.

În studiul JO25567, hipertensiunea arterială de orice grad a fost observată la 77,3% dintre pacienții tratați cu bevacizumab în asociere cu erlotinib ca terapie de primă linie pentru NSCLC diferit de tipul histologic cu celule scuamoase cu mutații activatoare ale EGFR, comparativ cu 14,3% dintre pacienții tratați numai cu erlotinib. Incidența hipertensiunii arteriale de grad 3 a fost de 60,0% la pacienții tratați cu bevacizumab în asociere cu erlotinib comparativ cu 11,7% la pacienții tratați numai cu erlotinib. Nu au existat evenimente de hipertensiune arterială de grad 4 sau 5.

Hipertensiunea arterială a fost tratată, în general, cu antihipertensive orale cum sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, diureticele și blocantele canalelor de calciu și controlată adecvat. Rareori a determinat întreruperea tratamentului cu bevacizumab sau spitalizare.

Au fost raportate cazuri foarte rare de encefalopatie hipertensivă, din care o parte au fost letale.

Riscul hipertensiunii arteriale asociate tratamentului cu bevacizumab nu s-a corelat cu caracteristicile inițiale ale pacienților, boala existentă sau tratamentul concomitent.

Sindromul Encefalopatiei Posterioare Reversibile (vezi pct. 4.4)

La pacienții tratați cu bevacizumab au fost raportate cazuri rare care au prezentat semne și simptome asemănătoare SEPR, o tulburare neurologică rară. Simptomele pot include convulsii, cefalee, deteriorare a statusului mintal, tulburări de vedere sau orbire corticală, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Tabloul clinic al SEPR este adesea nespecific și, prin urmare, diagnosticul de SEPR necesită confirmare prin imagistică cerebrală, de preferință imagistică prin RMN.

La pacienții care prezintă SEPR, este recomandată evaluarea precoce a simptomelor și inițierea promptă a tratamentului specific, inclusiv controlul hipertensiunii arteriale (dacă sindromul este asociat cu hipertensiune arterială severă, necontrolată), în plus față de întreruperea tratamentului cu bevacizumab. De obicei, simptomele se remit sau se ameliorează în decursul a câtorva zile de la întreruperea tratamentului, deși unii pacienți au prezentat sechele neurologice. Nu se cunoaște siguranța reinițierii tratamentului cu bevacizumab la pacienții care au prezentat SEPR.

În timpul studiilor clinice au fost raportate 8 cazuri de SPER. Două din cele opt cazuri nu au avut confirmare radiologică prin RMN.

Proteinurie (vezi pct. 4.4)

În studiile clinice, proteinuria a fost raportată la 0,7% până la 54,7% dintre pacienții tratați cu bevacizumab.

Proteinuria a variat în severitate de la proteinurie clinic asimptomatică, tranzitorie, proteinurie „în urme”, până la sindrom nefrotic, în majoritatea cazurilor fiind prezentă proteinurie de Grad 1 (NCI-CTCAE versiunea 3.0). Proteinuria de Grad 3 a fost raportată la până la 10,9% dintre pacienții tratați. Proteinuria de Grad 4 (sindrom nefrotic) a fost observată la un procent de până la 1,4% dintre pacienții tratați. Testarea proteinuriei este recomandată înainte de inițierea terapiei cu Aylmsys. În majoritatea studiilor clinice, concentrații ale proteinelor din urină ≥ 2 g/24 ore au determinat întreruperea administrării bevacizumab până la atingerea unei valori < 2 g/24 ore.

Hemoragie (vezi pct. 4.4)

În studiile clinice pentru toate indicațiile terapeutice, incidența generală a reacțiilor hemoragice de Grad 3-5 NCI-CTCAE versiunea 3.0, a variat de la 0,4% până la 6,9% dintre pacienții tratați cu bevacizumab, comparativ cu până la 4,5% dintre pacienții tratați cu chimioterapie din grupul de control.

Într-un studiu clinic desfășurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat (studiul GOG-0240), s-au raportat cazuri de reacții hemoragice de gradul 3-5 la până la

8,3% dintre pacientele tratate cu bevacizumab în asociere cu paclitaxel și topotecan, comparativ cu până la 4,6% dintre pacientele tratate cu paclitaxel și topotecan.

Reacțiile hemoragice care au fost observate în studiile clinice au fost în mod predominant hemoragii asociate tumorii (vezi mai jos) sau hemoragii minore cutaneo-mucoase (de exemplu, epistaxis).

Hemoragiile asociate tumorii (vezi pct. 4.4)

Hemoptizia/hemoragia pulmonară importantă sau masivă a fost observată, în principal, în studiile clinice la pacienții cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC). Factorii de risc posibili includ tipul histologic cu celule scuamoase, tratamentul cu substanțe antireumatice/antiinflamatoare, tratamentul cu anticoagulante, radioterapie anterioară, terapie cu bevacizumab, antecedente de ateroscleroză anterioare inițierii tratamentului, localizarea centrală a tumorii și cavitația tumorii înainte sau în timpul terapiei. Singurele variabile care au demonstrat o corelație semnificativă statistic cu hemoragia au fost terapia cu bevacizumab și tipul histologic cu celule scuamoase. Pacienții cu NSCLC cu tipul histologic scuamos identificat, sau cu tip mixt cu histologie predominantă de celule scuamoase, au fost excluși din studiile clinice ulterioare de fază III, în timp ce pacienții cu tipul histologic al tumorii neidentificat au fost incluși în studii.

La pacienții cu NSCLC, excluzând tipul histologic cu celule predominant scuamoase, reacțiile de toate gradele au fost observate cu o frecvență de până la 9,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat bevacizumab plus chimioterapie comparativ cu până la 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat numai chimioterapie. Reacțiile de Grad 3-5 au fost observate la un procent de până la 2,3% dintre pacienții tratați cu bevacizumab plus chimioterapie comparativ cu <1% dintre pacienții cărora li s-a administrat numai chimioterapie (NCI-CTCAE versiunea 3.0). Hemoptizia/hemoragia pulmonară importantă sau masivă poate să apară brusc și la până la două treimi dintre cazurile grave de hemoragie pulmonară au dus la deces.

Hemoragiile gastro-intestinale, inclusiv rectoragie și melenă au fost raportate la pacienții cu neoplasm colorectal, și au fost evaluate ca fiind hemoragii asociate tumorii.

Hemoragii asociate tumorii au fost, de asemenea, observate rar și la alte tipuri și localizări ale tumorilor, incluzând cazuri de sângerare la nivelul sistemului nervos central (SNC) la pacienții cu metastaze la nivel SNC (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice randomizate, la pacienții cu metastaze ale SNC netratate, la care s-a administrat bevacizumab, nu a fost evaluată prospectiv incidența sângerării la nivelul SNC. Într-o analiză exploratorie retrospectivă a datelor din 13 studii clinice randomizate finalizate la pacienți cu diferite tipuri de tumori, 3 pacienți cu metastaze cerebrale din 91 (3,3%) au prezentat sângerări ale SNC (toate de Grad 4) când au fost tratați cu bevacizumab, comparativ cu un caz (Grad 5) din 96 de pacienți (1%) care nu au fost expuși la bevacizumab. În două studii finalizate ulterior, la pacienții cu metastaze cerebrale tratate (care au inclus în jur de 800 de pacienți), la momentul analizei interimare de siguranță, a fost raportat un caz de hemoragie de Grad 2 la nivelul SNC din 83 de subiecți tratați cu bevacizumab (1,2%) (NCI-CTCAE versiunea 3.0).

În toate studiile clinice, hemoragiile cutaneo-mucoase au fost observate la până la 50% dintre pacienții tratați cu bevacizumab. Cel mai frecvent eveniment raportat a fost epistaxis de Grad 1 NCI-CTCAE versiunea 3.0 care a avut o durată de mai puțin de 5 minute, s-a rezolvat fără intervenție medicală și nu a necesitat modificarea schemei de tratament cu bevacizumab. Datele clinice privind siguranța administrării sugerează că incidența hemoragiei cutaneo-mucoase minore (de exemplu, epistaxis) poate fi dependentă de doză.

Au existat, de asemenea, reacții mai puțin frecvente de hemoragii cutaneo-mucoase cu alte localizări, cum ar fi sângerari gingivale sau vaginale.

Tromboembolism (vezi pct. 4.4.)

Tromboembolism arterial

Tromboembolism arterial: o creștere a incidenței reacțiilor tromboembolice arteriale a fost observată la pacienții tratați cu bevacizumab pentru diferite indicații terapeutice, inclusiv accidente vasculare cerebrale, infarct miocardic, atacuri ischemice tranzitorii și alte reacții tromboembolice arteriale.

În studiile clinice, incidența generală a reacțiilor tromboembolice arteriale s-a situat până la 3,8% în brațele de tratament care conțin bevacizumab, comparativ cu până la 2,1% în brațele de control cu chimioterapie. La 0,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat bevacizumab s-a raportat deces, comparativ cu 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat numai chimioterapie. Accidente vasculare cerebrale (inclusiv atacuri ischemice tranzitorii) au fost raportate la un procent de până la 2,7% dintre pacienții tratați cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu până la 0,5% dintre pacienții tratați doar cu chimioterapie. Infarctul miocardic a fost raportat la până la 1,4% dintre pacienții tratați cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu până la 0,7% la pacienții tratați doar cu chimioterapie.

Într-un studiu clinic, AVF2192g, care a evaluat bevacizumab în asociere cu 5-fluorouracil/acid folinic, au fost incluși pacienți cu neoplasm colorectal metastazat care nu au fost eligibili pentru tratament cu irinotecan. În acest studiu, reacțiile tromboembolice arteriale au fost observate la 11% (11/100) dintre pacienți comparativ cu 5,8% (6/104) în grupul de control cu chimioterapie.

Tromboembolism venos

Tromboembolism venos: în studiile clinice, incidența reacțiilor tromboembolice venoase a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat bevacizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu cei cărora li s-a administrat numai chimioterapie de control. Reacțiile tromboembolice venoase includ tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar și tromboflebită.

În studiile clinice pentru indicații terapeutice diferite, incidența generală a reacțiilor tromboembolice venoase a variat de la 2,8% până la 17,3% dintre pacienții tratați cu bevacizumab comparativ cu 3,2% până la 15,6% în grupurile de control.

Reacțiile tromboembolice venoase cu severitate de Grad 3-5 (NCI-CTCAE versiunea 3.0) au fost raportate la până la 7,8% dintre pacienții tratați cu chimioterapie plus bevacizumab, comparativ cu până la 4,9% dintre pacienții tratați numai cu chimioterapie (în cazul indicațiilor aprobate, excluzând neoplasmul de col uterin persistent, recurent sau metastazat).

Într-un studiu clinic desfășurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat (studiul GOG-0240) s-au raportat evenimente tromboembolice venoase de grad 3-5 la până la 15,6% dintre pacientele tratate cu bevacizumab în asociere cu paclitaxel și cisplatină, comparativ cu până la 7,0% dintre pacientele tratate cu paclitaxel și cisplatină.

Pacienții cu antecedente de reacții tromboembolice venoase, pot prezenta un risc mai mare de recurență dacă li se administrează bevacizumab în asociere cu chimioterapie comparativ numai cu chimioterapie.

Insuficiență cardiacă congestivă (ICC)

În studiile clinice cu bevacizumab, insuficiența cardiacă congestivă (ICC) a fost observată pentru toate indicațiile terapeutice studiate până acum, dar a apărut, în principal, la pacienții cu neoplasm mamar metastazat. În patru studii clinice de fază III (AVF2119g, E2100, BO17708 și AVF3694g) a fost raportată o ICC de Grad 3 (NCI-CTCAE versiunea 3.0) sau mai mare la un procent de până la 3,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat bevacizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu până la 0,9% în brațul de control. La pacienții din studiul AVF3694g la care s-a administrat tratament cu antracicline concomitent cu bevacizumab, incidența ICC de Grad 3 sau mai mare pentru brațele

respective cu bevacizumab și de control a fost similară cu cea din alte studii în neoplasmul mamar metastazat: 2,9% în brațul cu antracicline + bevacizumab și 0% în brațul cu antracicline + placebo. În plus, în studiul AVF3694g incidențele tuturor gradelor de ICC au fost similare între brațele de tratament cu antracicline + bevacizumab (6,2%) și cel cu antracicline + placebo (6,0%).

La majoritatea pacienților care au prezentat ICC în timpul studiilor clinice în NMm, simptomele sau/și funcția ventriculului stâng s-au ameliorat după terapie medicală adecvată.

În majoritatea studiilor clinice asupra bevacizumab, pacienții cu un grad II-IV de ICC preexistent conform NYHA (Asociația de Cardiologie din New York) au fost excluși. Prin urmare, nu sunt disponibile informații privind riscul ICC la această grupă de pacienți.

Expunerea anterioară la antracicline și/sau radioterapie anterioară la nivelul peretelui toracic pot fi factori de risc potențiali pentru dezvoltarea ICC.

În studiile clinice la pacienții cu limfom difuz cu celule B mari la care s-a administrat bevacizumab cu o doză cumulativă de doxorubicină mai mare de 300 mg/m² a fost observată o incidență crescută a ICC. Acest studiu clinic de fază III a comparat rituximab/ciclofosamidă/doxorubicină/vincristină/prednison (R-CHOP) plus bevacizumab cu R-CHOP fără bevacizumab. În timp ce incidența ICC a fost, în ambele brațe mai mare decât cea observată anterior în terapia cu doxorubicină, frecvența a fost mai mare în brațul R-CHOP plus bevacizumab. Aceste rezultate sugerează că, pentru pacienții expuși la doze cumulative de doxorubicină mai mari de 300 mg/m² atunci când este asociată cu bevacizumab, trebuie avută în vedere observarea clinică atentă și o evaluare cardiacă adecvată.

Reacții de hipersensibilitate (inclusiv șoc anafilactic)/reacții la administrarea perfuziei (vezi pct 4.4 și Experiența după punerea pe piață de mai jos)

În unele studii clinice au fost raportate mai frecvent reacții de tip anafilactic și anafilactoid la pacienții tratați cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie decât la cei la care se administrează doar chimioterapie. În unele studii clinice cu bevacizumab aceste reacții sunt frecvente (până la 5% dintre pacienții tratați cu bevacizumab).

Infecții

Într-un studiu clinic desfășurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat (studiul GOG-0240), s-au raportat infecții de grad 3-5 la până la 24% dintre pacientele tratate cu bevacizumab în asociere cu paclitaxel și topotecan, comparativ cu până la 13% dintre pacientele tratate cu paclitaxel și topotecan.

Insuficiență ovariană/fertilitate (vezi pct. 4.4 și 4.6)

În NSABP C-08, un studiu clinic de fază III cu bevacizumab în tratamentul adjuvant la pacienți cu neoplasm de colon, a fost evaluată la 295 femei în premenopauză, incidența cazurilor noi de insuficiență ovariană, definită ca prezența amenoreei o perioadă de 3 luni sau mai mare, valorile FSH \geq 30 mUI/ml și un test de sarcină β -HCG seric negativ. Noi cazuri de insuficiență ovariană au fost raportate la 2,6% dintre pacientele din grupul mFOLFOX-6 comparativ cu 39% din grupul mFOLFOX-6 + bevacizumab. După întreruperea tratamentului cu bevacizumab, funcția ovariană s-a restabilit în proporție de 86,2% la majoritatea pacientelor. Efectele pe termen lung ale tratamentului cu bevacizumab asupra fertilității nu sunt cunoscute.

Rezultate anormale ale testelor de laborator

Scăderea numărului neutrofilelor, scăderea numărului leucocitelor și prezența proteinelor în urină pot fi asociate cu tratamentul cu bevacizumab.

În studiile clinice, la pacienții cărora li s-a administrat bevacizumab, următoarele modificări de Grad 3 și 4 (NCI-CTCAE versiunea 3.0) ale probelor de laborator au apărut cu o diferență de cel puțin 2% comparativ cu grupurile corespunzătoare de control: hiperglicemie, scăderea valorii hemoglobinei, hiperkaliemie, hiponatremie, scăderea numărului de leucocite și creșterea raportului internațional normalizat (INR).

În studiile clinice s-a demonstrat că creșterea tranzitorie a creatininei serice (cu valori între 1,5-1,9 ori față de nivelul inițial), cu sau fără proteinurie, este asociată cu utilizarea bevacizumab. Creșterea observată a creatininei serice nu a fost asociată cu o incidență mai mare a manifestărilor clinice ale insuficienței renale la pacienții tratați cu bevacizumab.

Alte grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

În studiile clinice randomizate, vârsta >65 ani a pacienților a fost asociată cu un risc crescut de dezvoltare a reacțiilor tromboembolice arteriale, inclusiv accidente vasculare cerebrale (AVC), accidente ischemice tranzitorii (AIT) și infarct miocardic (IM). Alte reacții care au apărut cu o frecvență mare, observate la pacienții cu vârsta peste 65 ani, au fost leucopenie de Grad 3-4 și trombocitopenie (NCI-CTCAE versiunea 3.0); neutropenie de toate gradele, diaree, greață, cefalee și fatigabilitate comparativ cu pacienții cu vârsta ≤65 ani tratați cu bevacizumab (vezi pct. 4.4 și 4.8 la *Tromboembolism*). Într-un studiu clinic, incidența cazurilor de hipertensiune arterială de grad ≥3 a fost de două ori mai mare la pacienții cu vârsta >65 ani comparativ cu grupul care a inclus pacienți mai tineri (<65 ani). Într-un studiu efectuat la paciente cu neoplasm ovarian recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină, au fost raportate, de asemenea, cazuri de alopecie, inflamație a mucoaselor, neuropatie senzitivă periferică, proteinurie și hipertensiune arterială, care au apărut cu o frecvență mai mare cu cel puțin 5% în brațul cu CT + BV, la pacienții tratați cu bevacizumab cu vârsta ≥65 ani, comparativ cu pacienții tratați cu bevacizumab cu vârsta <65 ani.

Nu s-a observat o creștere a incidenței altor reacții, inclusiv perforație gastro-intestinală, complicații ale cicatrizării plăgilor, insuficiență cardiacă congestivă și hemoragie la pacienții vârstnici (>65 ani) tratați cu bevacizumab, comparativ cu cei cu vârsta ≤65 ani tratați cu bevacizumab.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării bevacizumab la copiii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

În studiul BO25041 efectuat cu bevacizumab asociat cu radioterapie (RT) postoperatorie și terapie adjuvantă și concomitentă cu temozolomid utilizată la copii și adolescenți nou-diagnosticați cu gliom de grad înalt cerebelar sau peduncular, localizat supratentorial sau infratentorial, profilul de siguranță a fost comparabil cu cel observat în alte tipuri de tumori la pacienți adulți tratați cu bevacizumab.

În studiul BO20924 efectuat cu bevacizumab asociat cu terapia standard în tratamentul rabdomiosarcomului metastazat și al sarcomului de țesuturi moi de alt tip decât rabdomiosarcom, profilul de siguranță observat la copiii tratați cu bevacizumab a fost comparabil cu cel observat la adulții tratați cu bevacizumab.

Alymsys nu este aprobat pentru administrare la pacienții cu vârsta sub 18 ani. Raportările publicate în literatura de specialitate prezintă cazuri de osteonecroză alta decât cea mandibulară la pacienții cu vârsta sub 18 ani tratați cu bevacizumab.

Tabelul 3. Reacții adverse raportate după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacții (frecvența*)
Infecții și infestări	Fasceită necrozantă, de regulă ca o consecință a complicațiilor privind cicatrizarea plăgilor, perforațiilor gastro-intestinale sau formării de fistule (rar) (vezi, de asemenea, pct. 4.4)
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate și reacții la administrarea perfuziei (frecvente); cu următoarele manifestări asociate posibile: dispnee/dificultate în respirație, hiperemie facială/eritem/erupție cutanată tranzitorie, hipotensiune sau hipertensiune arterială, scăderea saturației de oxigen, durere toracică, frisoane și greață/vărsături (vezi, de asemenea, pct. 4.4 și <i>Reacții de hipersensibilitate și reacții la administrarea perfuziei</i> de mai sus). Șoc anafilactic (rar) (vezi, de asemenea, pct. 4.4).
Tulburări ale sistemului nervos	Encefalopatie hipertensivă (foarte rar) (vezi, de asemenea, pct. 4.4 și <i>Hipertensiunea arterială</i> la pct. 4.8) Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR), (rar) (vezi, de asemenea, pct. 4.4)
Tulburări vasculare	Microangiopatie trombotică renală, care poate fi manifestată clinic prin proteinurie (frecvență necunoscută), cu sau fără administrarea concomitentă de sunitinib. Pentru informații suplimentare privind proteinuria vezi pct. 4.4 și <i>Proteinuria</i> la pct. 4.8
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Perforație de sept nazal (frecvență necunoscută) Hipertensiune pulmonară (frecvență necunoscută) Disfonie (frecvent)
Tulburări gastro-intestinale	Ulcer gastro-intestinal (frecvență necunoscută)
Tulburări hepatobiliare	Perforație a vezicii biliare (frecvență necunoscută)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	La pacienții tratați cu bevacizumab au fost raportate cazuri de osteonecroză de maxilar (ONM), majoritatea dintre acestea apărând la pacienții la care s-a identificat un risc pentru ONM, în special expunerea la bifosfonați administrați intravenos și/sau antecedente de afecțiuni dentare care au necesitat intervenții stomatologice invazive (vezi, de asemenea, pct. 4.4) S-au raportat cazuri de osteonecroză alta decât cea mandibulară la copiii și adolescenții tratați cu bevacizumab (vezi pct. 4.8, <i>Copii și adolescenți</i>).
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice	S-au raportat cazuri de anomalii fetale la femei tratate cu bevacizumab administrat în monoterapie sau în asocieră cu medicamente chimioterapeutice cunoscute ca având proprietăți embriotoxice (vezi pct. 4.6).

* Dacă este specificat, frecvența provine din datele din studiul clinic.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cea mai mare doză testată la om (20 mg/kg, intravenos la interval de 2 săptămâni) a fost asociată cu migrenă severă la câțiva pacienți.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice și imunomodulatoare, agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali și conjugați de medicamente cu anticorpi, codul ATC: L01FG01

Alymsys este un medicament biosimilar. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acțiune

Bevacizumab se leagă de factorul de creștere endotelial vascular (FCEV), factorul cheie al vasculogenezei și angiogenezei, și în consecință, inhibă legarea FCEV de receptorii săi Flt -1 (R FCEV1) și KDR (R FCEV2), la suprafața celulelor endoteliale. Neutralizarea activității biologice a FCEV determină regresia vascularizării tumorilor, normalizează vascularizația tumorală rămasă și inhibă formarea unei noi vascularizații tumorale inhibând astfel creșterea tumorală.

Efecte farmacodinamice

Administrarea de bevacizumab sau a anticorpului parental murinic în modele de cancer xenotransplantate la șoareci fără blană, a determinat o activitate antitumorală extensivă față de cancerle umane, inclusiv cel de colon, sân, pancreas și prostată. Progresia bolii în sensul metastazării a fost inhibată și a fost redusă permeabilitatea microvasculară.

Eficacitate și siguranță clinică

Carcinom metastazat de colon sau rect (CmCR)

Siguranța și eficacitatea dozelor recomandate (5 mg/kg la interval de două săptămâni) în carcinomul metastazat de colon sau rect, au fost studiate în trei studii clinice randomizate, controlate cu comparator activ în asociere cu chimioterapie de primă linie cu fluoropirimidină. Bevacizumab a fost asociat cu două scheme chimioterapeutice:

- AVF2107g: O schemă săptămânală de irinotecan/5-fluorouracil în bolus/acid folic (IFL) timp de 4 săptămâni consecutive la fiecare ciclu terapeutic de 6 săptămâni (regimul Saltz).
- AVF0780g: În asociere cu 5-fluorouracil în bolus/acid folic (5-FU/FA) timp de 6 săptămâni consecutive pentru fiecare ciclu terapeutic de 8 săptămâni (regim Roswell Park).
- AVF2192g: În asociere cu 5-FU în bolus/FA timp de 6 săptămâni consecutive la fiecare ciclu terapeutic de 8 săptămâni (regim Roswell Park) la pacienții care nu au fost candidați eligibili pentru tratament cu irinotecan de primă linie.

Trei studii clinice suplimentare cu bevacizumab au fost efectuate la pacienții cu CmCR: tratamentul de primă linie (NO16966), tratament de a doua linie la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior bevacizumab (E3200) și tratament de a doua linie la pacienții cărora li s-a administrat anterior bevacizumab și la care a apărut progresia bolii după tratamentul de primă linie (ML18147). În aceste studii clinice, bevacizumab a fost administrat în următoarele scheme terapeutice: în asociere cu FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatină), XELOX (capecitabină/oxaliplatină) și fluoropirimidină/irinotecan și fluoropirimidină/oxaliplatină:

- NO16966: Bevacizumab 7,5 mg/kg greutate corporală la interval de 3 săptămâni, în asociere cu capecitabină administrată oral și oxaliplatină administrată intravenos (XELOX) sau bevacizumab 5 mg/kg la interval de 2 săptămâni, în asociere cu leucovorin plus 5-fluorouracil administrat în bolus, urmat de perfuzie cu 5-fluorouracil, cu oxaliplatină administrată intravenos (FOLFOX-4).
- E3200: Bevacizumab 10 mg/kg greutate corporală la interval de 2 săptămâni, în asociere cu leucovorin și 5-fluorouracil administrat în bolus, urmat de perfuzie cu 5-fluorouracil, cu

- oxaliplatină administrată intravenos (FOLFOX-4) la pacienții care nu au mai luat bevacizumab.
- ML18147: Bevacizumab 5,0 mg/kg la interval de 2 săptămâni sau bevacizumab 7,5 mg/kg la interval de 3 săptămâni, în asociere cu fluoropirimidină/irinotecan sau fluoropirimidină/oxaliplatină, la pacienții la care a apărut progresia bolii după tratamentul de primă linie cu bevacizumab. Schema terapeutică conținând irinotecan sau oxaliplatină a fost modificată în funcție de utilizarea anterioară a oxaliplatinei, respectiv a irinotecanului, ca tratament de primă linie.

AVF2107g

Acesta a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu comparator activ care a evaluat bevacizumab în asociere cu IFL ca primă linie de tratament pentru carcinom metastazat de colon sau rect. Opt sute treisprezece pacienți au fost randomizați să li se administreze IFL + placebo (Brațul 1) sau IFL + bevacizumab (5 mg/kg la interval de 2 săptămâni, Brațul 2). Un al treilea grup de pacienți de 110 pacienți au fost tratați cu 5-FU în bolus/FA + bevacizumab (Brațul 3). Înrolarea în brațul 3 a fost întreruptă, așa cum era specificat inițial, din momentul în care siguranța bevacizumab cu regimul IFL a fost stabilită și considerată acceptabilă. Toate schemele de tratament au fost continuate până la progresia bolii. Vârsta medie generală a fost de 59,4 ani; 56,6% dintre pacienți aveau o valoare a statusului de performanță ECOG de 0, 43% dintre pacienți o valoare de 1 și 0,4% dintre pacienți aveau valoarea 2. 15,5% au primit anterior radioterapie, iar 28,4% chimioterapie anterioară.

Variabila de eficacitate primară a studiului a fost supraviețuirea globală. Adăugarea de bevacizumab la IFL a determinat o creștere semnificativ statistică în supraviețuirea globală, supraviețuirea fără progresie a bolii și rata globală de răspuns (vezi Tabelul 4). Beneficiul clinic, măsurat prin supraviețuirea globală, a fost observat în toate subgrupurile de pacienți prespecificate, inclusiv în cele definite prin vârstă, sex, status de performanță, localizarea tumorii primare, numărul de organe implicate și durata bolii în stadiul metastatic.

Eficacitatea rezultatelor schemei de tratament cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie IFL este prezentată în Tabelul 4.

Tabelul 4. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic AVF2107g

	AVF2107g	
	Brațul 1 IFL + placebo	Brațul 2 IFL + bevacizumab ^a
Numărul de pacienți	411	402
Supraviețuirea globală		
Valoarea mediană a timpului (luni)	15,6	20,3
Î 95%	14,29-16,99	18,46-24,18
Risc relativ ^b	0,660 (valoarea p = 0,00004)	
Supraviețuirea fără progresie a bolii		
Valoarea mediană a timpului (luni)	6,2	10,6
Risc relativ	0,54 (valoarea p <0,0001)	
Rata globală de răspuns		
Rata (%)	34,8	44,8
	(valoarea p = 0,0036)	

^a5 mg/kg la interval de 2 săptămâni.

^bRelativ la brațul de control.

Într-un grup de 110 pacienți repartizați randomizat pentru înrolarea în brațul 3 (5-FU/FA + bevacizumab) înainte de renunțarea la acest braț, valoarea mediană a duratei de supraviețuire

globală a fost de 18,3 luni și valoarea mediană a duratei de supraviețuire fără progresie a bolii a fost de 8,8 luni.

AVF2192g

Acesta a fost un studiu de fază II randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu comparator activ care a evaluat eficacitatea și siguranța bevacizumab în asociere cu chimioterapie 5-FU/FA pentru tratamentul de primă linie a carcinomului metastazat colorectal la pacienți care nu au fost candidați optimi pentru tratamentul de primă linie cu irinotecan. O sută cinci pacienți au fost repartizați randomizat în brațul 5-FU/FA + placebo și 104 pacienți în brațul 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg la interval de 2 săptămâni). Toate schemele de tratament au fost continuate până la progresia bolii. Adăugarea bevacizumab 5 mg/kg la interval de 2 săptămâni la 5-FU/FA a determinat o rată de răspuns obiectiv înaltă, un interval semnificativ statistic mai lung, de supraviețuire fără progresie a bolii și o tendință de prelungire a supraviețuirii comparativ cu simpla chimioterapie cu 5-FU/FA.

AVF0780g

Acesta a fost un studiu clinic în regim deschis de fază II, randomizat, controlat cu comparator activ care a investigat bevacizumab în asociere cu chimioterapie cu 5-FU/FA pentru tratamentul de primă linie a neoplasmului colorectal metastazat. Vârsta medie a fost de 64 de ani. 19% dintre pacienți primiseră anterior chimioterapie, iar 14% primiseră anterior radioterapie. Șaptezeci și unu de pacienți au fost repartizați randomizat pentru a primi tratament administrat în bolus cu 5-FU/FA sau 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg la interval de 2 săptămâni). Unui al treilea grup de 33 pacienți i s-a administrat 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg la interval de 2 săptămâni). Pacienții au fost tratați până la progresia bolii. Criteriile finale de evaluare principale ale studiului au fost rata de răspuns obiectiv și supraviețuirea fără progresie a bolii. Adăugarea bevacizumab 5 mg/kg la interval de 2 săptămâni la 5-FU/FA a determinat o rată obiectivă de răspuns mai mare, un interval mai lung de supraviețuire fără progresia bolii mai lungă și o tendință de prelungire a supraviețuirii comparativ cu simpla chimioterapie cu 5-FU/FA (vezi Tabelul 5). Aceste date de eficacitate au fost în concordanță cu rezultatele observate în studiul clinic AVF2107g.

Date de eficacitate din studiile clinice AVF0780g și AVF2192g care au investigat bevacizumab în asociere cu chimioterapie cu 5-FU/FA sunt rezumate în Tabelul 5.

Tabelul 5. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiile clinice AVF0780g și AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Numărul de pacienți	36	35	33	105	104
Supraviețuirea globală					
Valoarea mediană a timpului (luni)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
Î 95%				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Riscul relativ ^c	-	0,52	1,01		0,79
Valoarea p		0,073	0,978		0,16
Supraviețuirea fără progresie a bolii					
Valoarea mediană a timpului (luni)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Risc relativ		0,44	0,69		0,5
Valoarea p	-	0,0049	0,217		0,0002

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Rata globală de răspuns					
Rata (procent)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
Î 95%	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
Valoarea p		0,029	0,43		0,055
Durata răspunsului					
Valoarea mediană a timpului (luni)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
percentila 25–75 (luni)	5,5 – NR	6,1 – NR	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

^a5 mg/kg la interval de 2 săptămâni.

^b10 mg/kg la interval de 2 săptămâni.

^cRelativ la brațul de control.

NR = nu a fost atins.

NO16966

Acest studiu clinic a fost un studiu de fază III, randomizat, în regim dublu-orb (pentru bevacizumab) care a investigat bevacizumab 7,5 mg/kg în asociere cu capecitabină administrată oral și oxaliplatină i.v. (XELOX), administrat după schema terapeutică de 3 săptămâni; sau bevacizumab 5 mg/kg în asociere cu leucovorin și 5-fluorouracil administrat în bolus, urmat de perfuzie cu 5-fluorouracil, cu oxaliplatină administrată intravenos (FOLFOX-4), administrat după schema terapeutică de 2 săptămâni. Studiul clinic a avut două părți: o parte, inițial deschisă, cu 2 brațe (Partea I) în care pacienții au fost repartizați prin randomizare în două grupuri de tratament (XELOX și FOLFOX-4) și ulterior o parte cu 4 brațe 2 x 2 (Partea II), în care pacienții au fost repartizați prin randomizare în patru grupuri de tratament (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). În Partea a II-a a studiului repartizarea tratamentului cu bevacizumab a fost făcută în regim dublu-orb.

Aproximativ 350 pacienți au fost repartizați randomizat în fiecare dintre cele 4 brațe ale studiului clinic din Partea a II-a.

Tabelul 6. Scheme terapeutice în studiul clinic NO16966 (CmCR)

	Tratament	Doza inițială	Mod de administrare
FOLFOX-4 sau FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatină Leucovorin 5-Fluorouracil	85 mg/m ² i.v. 2 ore 200 mg/m ² i.v. 2 ore 400 mg/m ² i.v. în bolus, 600 mg/m ² intravenos 22 hore	Oxaliplatină în ziua 1 Leucovorin în ziua 1 și 2 5-fluorouracil i.v. în bolus/perfuzie, în ziua 1 și 2
	Placebo sau bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30-90 min	Ziua 1, înainte de FOLFOX-4, la interval de 2 săptămâni
XELOX sau XELOX + bevacizumab	Oxaliplatină Capecitabină	130 mg/m ² i.v. 2 ore 1000 mg/m ² oral, de două ori pe zi	Oxaliplatină în ziua 1 Capecitabină oral, de două ori pe zi, timp de 2 săptămâni (urmate de 1 săptămână pauză)
	Placebo sau bevacizumab	7,5 mg/kg i.v. 30-90 min	Ziua 1, înainte de XELOX, la 3 săptămâni
5-Fluorouracil: injecție i.v. în bolus imediat după administrarea de leucovorin			

Parametrul de eficacitate principal al studiului clinic a fost durata supraviețuirii fără progresie a bolii. În acest studiu clinic, au fost două obiective principale: de a demonstra că asocierea XELOX nu este

inferioară asocierii FOLFOX-4 și de a demonstra că bevacizumab în asociere cu chimioterapie, FOLFOX-4 sau XELOX, a fost superior chimioterapiei administrate singure. Ambele obiective principale au fost îndeplinite:

- În cadrul comparației generale a fost demonstrată non-inferioritatea brațelor la care s-a administrat XELOX comparativ cu brațele la care s-a administrat FOLFOX-4, în termenii supraviețuirii fără progresie a bolii și supraviețuirii globale, în populația per-protocol eligibilă.
- În cadrul comparației generale a fost demonstrată superioritatea brațelor la care s-a administrat bevacizumab comparativ cu brațele la care s-a administrat numai chimioterapie, în termenii supraviețuirii fără progresie a bolii, în populația ITT (Tabel 7).

Analizele secundare ale SFP, pe baza evaluării răspunsului „sub tratament”, au confirmat beneficiul clinic semnificativ superior pentru pacienții tratați cu bevacizumab (analizele sunt prezentate în Tabelul 7) și au fost în concordanță cu beneficiul semnificativ statistic observat în analiza globală a datelor.

Tabelul 7. Rezultatele cheie privind eficacitatea pentru analiza de superioritate (populație ITT, Studiul clinic NO16966)

Criteriu final de evaluare (luni)	FOLFOX-4 sau XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 sau XELOX + bevacizumab (n = 699)	Valoarea p
Criteriu final de evaluare principal			
Valoarea mediană a SFP**	8,0	9,4	0,0023
Risc relativ (Î 97,5%) ^a	0,83 (0,72 – 0,95)		
Criterii finale de evaluare secundare			
Valoarea mediană a SFP (în tratament)**	7,9	10,4	<0,0001
Risc relativ (Î 97,5%)	0,63 (0,52 – 0,75)		
Rata globală de răspuns (evaluarea investigatorului)**	49,2%	46,5%	
Valoarea mediană a supraviețuirii globale*	19,9	21,2	0,0769
Risc relativ (Î 97,5%)	0,89 (0,76 – 1,03)		

* Analiza interimară a supraviețuirii globale la data limită de acumulare a datelor clinice 31 ianuarie 2007.

** Analiza primară, interimară la data limită de acumulare a datelor clinice 31 ianuarie 2006.

^aReferitor la brațul de control.

În subgrupul de tratament cu FOLFOX, valoarea mediană a SFP a fost de 8,6 luni pentru placebo și 9,4 luni pentru pacienții cărora li s-a administrat bevacizumab, RR = 0,89, Î 97,5% = [0,73; 1,08]; valoarea p = 0,1871, rezultatele corespunzătoare pentru subgrupul de tratament cu XELOX fiind de 7,4 față de 9,3 luni, RR = 0,77, Î 97,5% = [0,63; 0,94]; valoarea p = 0,0026.

Valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 20,3 luni pentru placebo și 21,2 luni pentru pacienții cărora li s-a administrat bevacizumab, în subgrupul de tratament cu FOLFOX, RR = 0,94, Î 97,5% = [0,75; 1,16]; valoarea p = 0,4937, rezultatele corespunzătoare pentru subgrupul de tratament cu XELOX fiind de 19,2 față de 21,4 luni, RR = 0,84, Î 97,5% = [0,68; 1,04]; valoarea p = 0,0698.

ECOG E3200

Acest studiu clinic a fost un studiu de fază III, în regim deschis, randomizat, controlat cu comparator activ, care a investigat bevacizumab 10 mg/kg în asociere cu leucovorin și --fluorouracil administrat în bolus și apoi perfuzie cu 5-fluorouracil cu oxaliplatină intravenos (FOLFOX-4), administrat după

schema terapeutică la 2 săptămâni, la pacienții cu neoplasm colorectal în stadiu avansat, tratați anterior (tratament de linia a doua). În brațul cu chimioterapie, pentru asocierea FOLFOX-4, dozele utilizate și modul de administrare, sunt aceleași cu cele prezentate în Tabelul 6 pentru studiul clinic NO16966.

Parametrul de eficacitate principal al studiului clinic a fost supraviețuirea generală, definită ca timpul de la randomizare până la deces de orice cauză. Opt sute douăzeci și nouă pacienți au fost repartizați prin randomizare (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 și 244 bevacizumab monoterapie). Adăugarea bevacizumab la FOLFOX-4 a determinat prelungirea, semnificativ statistic, a supraviețuirii. De asemenea, au fost observate îmbunătățiri semnificative statistic privind supraviețuirea fără progresie a bolii și rata răspunsului obiectiv (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab^a
Numărul de pacienți	292	293
Supraviețuirea globală		
Valoarea mediană (luni)	10,8	13,0
Î 95%	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Risc relativ ^b	0,751 (valoarea p = 0,0012)	
Supraviețuirea fără progresie a bolii		
Valoarea mediană (luni)	4,5	7,5
Risc relativ	0,518 (valoarea p <0,0001)	
Rata de răspuns obiectiv		
Rata	8,6%	22,2%
	(valoarea p <0,0001)	

^a10 mg/kg la interval de 2 săptămâni.

^bRelativ la brațul de control.

Nu a fost observată o diferență semnificativă privind durata supraviețuirii globale între pacienții cărora li s-a administrat bevacizumab în monoterapie comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat FOLFOX-4. Supraviețuirea fără progresie a bolii și rata răspunsului obiectiv au fost inferioare în brațul cu bevacizumab în monoterapie comparativ cu brațul cu FOLFOX-4.

ML18147

Acesta a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, în regim deschis, controlat, care a investigat administrarea de bevacizumab în doze de 5,0 mg/kg la interval de 2 săptămâni sau de 7,5 mg/kg la interval de 3 săptămâni, în asociere cu chimioterapie conținând fluoropirimidină, comparativ cu chimioterapia conținând fluoropirimidină administrată în monoterapie, la pacienții cu CmCR care au prezentat progresia bolii după tratamentul cu schema terapeutică care conținea bevacizumab ca tratament de primă linie.

Pacienții cu CmCR confirmat histologic și la care a apărut progresia bolii, au fost randomizați 1:1, în decurs de 3 luni după întreruperea tratamentului de primă linie cu bevacizumab, pentru a li se administra chimioterapie care conținea asocierea fluoropirimidină/oxaliplatină sau asocierea fluoropirimidină/irinotecan (chimioterapie modificată în funcție de tratamentul chimioterapic de primă linie), cu sau fără bevacizumab. Tratamentul a fost administrat până la apariția progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile. Parametrul luat în calcul din rezultatele primare a fost supraviețuirea globală, definită ca perioada de timp de la randomizare până la decesul din orice cauză.

Au fost randomizați un număr total de 820 de pacienți. Asocierea bevacizumabului cu chimioterapia conținând fluoropirimidină a dus la prelungirea semnificativă statistic a supraviețuirii la pacienții cu CmCR care au prezentat progresia bolii după tratamentul cu schema terapeutică care conținea bevacizumab ca tratament de primă linie (ITT = 819) (vezi Tabelul 9).

Tabelul 9. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic ML18147 (populație ITT)

	ML18147	
	Chimioterapie pe bază de fluoropirimidină/irinotecan sau fluoropirimidină/oxaliplatină	Chimioterapie pe bază de fluoropirimidină/irinotecan sau fluoropirimidină/oxaliplatină + bevacizumab^a
Numărul de pacienți	410	409
Supraviețuirea globală		
Valoarea mediană (luni)	9,8	11,2
Risc relativ (interval de încredere 95%)	0,81 (0,69, 0,94) (valoarea p = 0,0062)	
Supraviețuirea fără progresie a bolii		
Valoarea mediană (luni)	4,1	5,7
Risc relativ (interval de încredere 95%)	0,68 (0,59, 0,78) (valoarea p <0,0001)	
Rata răspunsului obiectiv (RRO)		
Pacienți incluși în analiză	406	404
Rata	3,9%	5,4%
	(valoarea p = 0,3113)	

^a5,0 mg/kg la interval de 2 săptămâni sau 7,5 mg/kg la interval de 3 săptămâni.

Au fost observate, de asemenea, îmbunătățiri semnificative statistice ale supraviețuirii fără progresia bolii. Rata de răspuns obiectiv în cele două brațe de tratament a fost scăzută, iar diferența a fost ne semnificativă.

În studiul E3200 s-a administrat o doză de bevacizumab echivalentă cu 5 mg/kg și săptămână la pacienții netratați anterior cu bevacizumab, în timp ce în studiul ML18147 s-a administrat o doză de bevacizumab echivalentă cu 2,5 mg/kg și săptămână, la pacienții tratați anterior cu bevacizumab. O comparație încrucișată între datele din studiile clinice referitoare la eficacitate și siguranță este limitată din cauza diferențelor dintre aceste studii, în special la nivelul pacienților, expunerii anterioare la bevacizumab și a schemelor chimioterapeutice. Administrarea ambelor doze de bevacizumab echivalente cu 5 mg/kg și săptămână și, respectiv 2,5 mg/kg și săptămână a arătat un beneficiu semnificativ statistic privind SG (RR 0,751 în studiul E3200; RR 0,81 în studiul ML18147) și SFP (RR 0,518 în studiul E3200; RR 0,68 în studiul ML18147). În ceea ce privește siguranța administrării, s-a observat o incidență generală mai mare a evenimentelor adverse de Grad 3-5 în studiul E3200, comparativ cu studiul ML18147.

Neoplasm mamar metastazat (NMm)

Două studii clinice de fază III ample au fost realizate pentru a investiga efectul tratamentului cu bevacizumab în asociere cu două medicamente citotoxice individuale, măsurat prin criteriul final de evaluare principal SFP. În ambele studii a fost observată o ameliorare clinică și statistic semnificativă în SFP.

Rezultatele SFP pentru agenții chimioterapeutici individuali incluși în indicație sunt rezumate mai jos:

- Studiul E2100 (paclitaxel)
 - Valoarea mediană a SFP a crescut la 5,6luni, RR 0,421 (p <0,0001, IÎ 95% 0,343; 0,516)

- Studiul AVF3694g (capecitabină)
 - Valoarea mediană a SFP a crescut la 2,9 luni, RR 0,69 (p = 0,0002, Î 95% 0,56; 0,84)

Detalii suplimentare și rezultatele fiecărui studiu sunt prezentate mai jos.

ECOG E2100

Studiul clinic E2100, a fost un studiu în regim deschis, randomizat, cu comparator activ, multicentric, care a evaluat bevacizumab în asociere cu paclitaxel la pacienții cu neoplasm mamar recidivat local sau metastazat, netratați anterior cu chimioterapie pentru recidiva locală și boala metastatică. Pacienții au fost repartizați prin randomizare cu paclitaxel monoterapie (90 mg/m² i.v. timp de o oră, o dată pe săptămână, o perioadă de trei din patru săptămâni) sau în asociere cu bevacizumab (10 mg/kg perfuzie i.v., o dată la interval de două săptămâni). Terapia hormonală anterioară tratamentului bolii metastatice a fost permisă. Terapia adjuvantă cu taxani a fost permisă numai dacă s-a încheiat cu cel puțin 12 luni înainte de intrarea în studiul clinic. Din cei 722 pacienți înrolați în studiul clinic, majoritatea au avut status negativ pentru receptorii HER2 (90%), un număr mic de pacienți, cu status necunoscut (8%) sau status pozitiv pentru receptorii HER2, confirmat (2%), care au fost anterior în tratament sau considerați neeligibili pentru terapia cu trastuzumab. Mai mult, 65% dintre pacienți au urmat tratament cu chimioterapie adjuvantă incluzând 19% pacienți care au urmat terapie anterioară cu taxani și 49% terapie anterioară cu antracicline. Pacienții cu metastaze la nivelul sistemului nervos central, inclusiv cei tratați anterior sau cu leziuni craniene rezecate au fost excluși din studiu.

În studiul clinic E2100, pacienții au urmat tratamentul până la progresia bolii. În situațiile în care întreruperea precoce a chimioterapiei a fost necesară, tratamentul cu bevacizumab în monoterapie a fost continuat până la progresia bolii. Caracteristicile pacienților au fost similare în cele două brațe ale studiului clinic. Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost supraviețuirea fără progresie (SFP), pe baza evaluării investigatorilor studiului clinic, privind progresia bolii. Suplimentar, a fost realizată o analiză independentă a criteriului final de evaluare principal. Rezultatele studiului clinic sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic E2100

Supraviețuirea fără progresie a bolii				
	Evaluarea investigatorului*		Evaluarea IRF	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 368)
Valoarea mediană a SFP (luni)	5,8	11,4	5,8	11,3
RR (Î 95%)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
Valoarea p	<0,0001		<0,0001	
Ratele de răspuns (pentru pacienții cu boală cuantificabilă)				
	Evaluarea investigatorului		Evaluarea IRF	
	Paclitaxel (n = 273)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 252)	Paclitaxel (n = 243)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 229)
% pacienți cu răspuns obiectiv	23,4	48,0	22,2	49,8
Valoarea p	<0,0001		<0,0001	

* Analiză primară

Supraviețuirea globală		
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 368)
Valoarea mediană a SG (luni)	24,8	26,5

RR (Î 95%)	0,869 (0,722; 1,046)
Valoarea p	0,1374

Beneficiul clinic al bevacizumab, astfel cum a fost măsurat prin SFP, a fost constatat la toate subgrupurile prestabilite testate (inclusiv în ceea ce privește intervalul fără boală, numărul de locuri în care este metastază, administrarea prealabilă de chimioterapie adjuvantă și statusul receptorilor de estrogen (RE)).

AVF3694g

AVF3694g a fost un studiu clinic randomizat, controlat placebo, multicentric de fază III care a evaluat eficacitatea și siguranța administrării de bevacizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu chimioterapie plus placebo, ca tratament de primă linie pentru pacienții cu neoplasm mamar recidivant local sau metastazat cu un status negativ pentru receptorii HER2.

Alegerea chimioterapiei a fost lăsată la alegerea investigatorului înainte de repartizarea prin randomizare în raport de 2:1 pentru a se administra fie chimioterapie plus bevacizumab, fie chimioterapie plus placebo. Alegerile chimioterapeutice au inclus capecitabină, taxani (paclitaxel legat de proteine, docetaxel) și agenți pe bază de antracicline (doxorubicină/ciclofosfamidă, epirubicină/ciclofosfamidă, 5-fluorouracil/doxorubicină/ciclofosfamidă, 5-fluorouracil/epirubicină/ciclofosfamidă) administrate la interval de trei săptămâni (q3w). Bevacizumab sau placebo a fost administrat la o doză de 15 mg/kg la interval de trei săptămâni.

Acest studiu a inclus o fază de tratament în regim orb, o fază post-progresie opțională de studiu în regim deschis și o fază de urmărire de supraviețuire. În timpul fazei de tratament în regim orb, pacienții au primit chimioterapie și medicamentul (bevacizumab sau placebo) la interval de 3 săptămâni până la progresia bolii, toxicitate legată de tratament sau moarte. În cazul progresiei documentate a bolii, pacienții care au intrat în faza opțională de regim deschis au putut primi bevacizumab în regim deschis împreună cu o gamă largă de linii de tratament secundare.

Rezultatele analizelor din punct de vedere statistic au fost evaluate independent de 1) pacienții la care s-a administrat capecitabină în asociere cu bevacizumab sau placebo, 2) pacienții la care s-a administrat chimioterapie pe bază de taxani sau pe bază de antracicline în asociere cu bevacizumab sau placebo. Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost SFP, conform evaluării investigatorului. Suplimentar, a fost realizată o analiză independentă a criteriului final de evaluare principal (IRC).

Rezultatele acestui studiu din analiza definită a protocolului final pentru supraviețuirea fără progresie a bolii și ratele de răspuns pentru grupul cărui i s-a administrat în mod independent capecitabină în cadrul Studiului AVF3694g sunt prezentate în Tabelul 11. Sunt prezentate, de asemenea, rezultatele unei analize exploratorii a supraviețuirii globale, care include încă 7 luni de urmărire (decedaseră aproximativ 46% dintre pacienți). Procentul de pacienți din fiecare braț la care s-a administrat bevacizumab în regim deschis a fost de 62,1% în brațul cu capecitabină + placebo și de 49,9% în brațul cu capecitabină + bevacizumab.

Tabelul 11 Rezultatele privind eficacitatea studiului clinic AVF3694g: – Capecitabină^a și bevacizumab/Placebo (Cap + bevacizumab/PI)

Supraviețuirea fără progresie a bolii ^b				
	Evaluarea investigatorului		Evaluarea IRC (Comisia de analiză independentă)	
	Cap + PI (n = 206)	Cap + bevacizumab (n = 409)	Cap + PI (n = 206)	Cap + bevacizumab (n = 409)
Valoarea mediană a SFP (luni)	5,7	8,6	6,2	9,8
Risc relativ față de brațul placebo (Î)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	

95%)		
Valoarea p	0,0002	0,0011
Ratele de răspuns (pentru pacienții cu boală cuantificabilă) ^b		
	Cap + Pl (n = 161)	Cap + bevacizumab (n = 325)
% pacienți cu răspuns obiectiv	23,6	35,4
Valoarea p	0,0097	
Supraviețuirea globală ^b		
RR (Î 95%)	0,88 (0,69; 1,13)	
Valoarea p (exploratorie)	0,33	

^a1000 mg/m² de două ori pe zi, administrat pe cale orală timp de 14 zile, la interval de 3 săptămâni

^bAnaliza stratificată include toate evenimentele de progresie și de deces, cu excepția acelor unde tratamentul în afara protocolului (TFP) a fost inițiat înainte de progresia confirmată; datele de la acei pacienți au fost cenzurate la ultima evaluare a tumorii înainte de începerea TFP.

A fost efectuată o analiză nestratificată a SFP (evaluată de investigator) care nu a fost cenzurată pentru tratamentul în afara protocolului înainte de progresia bolii. Rezultatele acestor analize au fost foarte similare cu cele din rezultatele SFP primare.

Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Tratamentul de primă linie al NSCLC non-scuamos în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină.

Siguranța și eficacitatea administrării bevacizumab, în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, a fost investigată în studiile clinice E4599 și BO17704, ca tratament de primă linie la pacienții cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC). În studiul clinic E4599 a fost demonstrat un beneficiu privind supraviețuirea globală, pentru o doză de bevacizumab de 15 mg/kg, administrată o dată la 3 săptămâni. Studiul clinic BO17704 a demonstrat că ambele doze de bevacizumab, 7,5 mg/kg administrate o dată la 3 săptămâni și 15 mg/kg administrate o dată la 3 săptămâni, cresc supraviețuirea fără progresie a bolii și rata de răspuns.

E4599

E4599 a fost un studiu clinic deschis, randomizat, cu comparator activ, multicentric, care a evaluat tratamentul de primă linie cu bevacizumab la pacienții cu NSCLC local în stadiu avansat (stadiul IIIb cu revărsat pleural malign), metastazat sau recurent, altul decât cel cu tipul histologic predominant scuamos.

Pacienții au fost repartizați prin randomizare pentru chimioterapie cu săruri de platină (paclitaxel 200 mg/m² și carboplatină ASC = 6,0, ambele administrate în perfuzie i.v.) (PC) în ziua 1 a fiecărui ciclu terapeutic de 3 săptămâni pe o perioadă de până la 6 cicluri terapeutice sau PC în asociere cu bevacizumab în doză de 15 mg/kg perfuzie i.v. în ziua 1 a fiecărui ciclu terapeutic de 3 săptămâni. După încheierea a șase cicluri de chimioterapie carboplatină-paclitaxel sau după întreruperea prematură a chimioterapiei, la pacienții din brațul bevacizumab + carboplatină-paclitaxel s-a administrat în continuare bevacizumab în monoterapie la interval de 3 săptămâni, până la progresia bolii. 878 de pacienți au fost randomizați în două brațe.

În timpul studiului clinic, la pacienții cărora li s-a administrat tratamentul de studiu, la 32,2% (136/422) dintre pacienți s-a administrat bevacizumab de 7-12 ori și la 21,1% (89/422) dintre pacienți s-a administrat bevacizumab de 13 ori sau mai mult.

Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost supraviețuirea. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic E4599

	Brațul 1 Carboplatină/Paclitaxel	Brațul 2 Carboplatină/Paclitaxel+bevacizumab 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni
Numărul de pacienți	444	434
Supraviețuirea globală		
Valoarea mediană (luni)	10,3	12,3
Risc relativ	0,80 (p=0,003) Î 95% (0,69; 0,93)	
Supraviețuirea fără progresie a bolii		
Valoarea mediană (luni)	4,8	6,4
Risc relativ	0,65 (p <0,0001) Î 95% (0,56; 0,76)	
Rata globală de răspuns		
Rata (procent)	12,9	29,0 (p <0,0001)

Într-o analiză exploratorie, amplitudinea beneficiului adus de bevacizumab în ceea ce privește supraviețuirea globală a fost mai puțin pronunțată în subgrupul de pacienți care nu au prezentat histologie de adenocarcinom.

BO17704

Studiul clinic BO17704 a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, în regim dublu-orb, care a evaluat bevacizumab în asociere cu cisplatină și gemcitabină comparativ cu placebo, cisplatină și gemcitabină la pacienții cu NSCLC local avansat (stadiul IIIb cu metastaze supraclaviculare ganglionare sau cu revărsat pleural sau pericardic malign), metastazat sau recurent non-scuamos, pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie. Criteriul final de evaluare principal a fost supraviețuirea fără progresie a bolii, criteriul secundar al studiului clinic incluzând durata supraviețuirii globale.

Pacienții au fost repartizați prin randomizare pentru chimioterapie cu săruri de platină, cisplatină 80 mg/m² perfuzie intravenoasă în ziua 1 și gemcitabină 1250 mg/m² perfuzie intravenoasă în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu terapeutic de 3 săptămâni, pentru o perioadă de până la 6 cicluri terapeutice (CG) cu placebo sau CG cu bevacizumab în doză de 7,5 mg sau 15 mg/kg perfuzie i.v. în ziua 1 a fiecărui ciclu terapeutic de 3 săptămâni. În brațul de tratament cu bevacizumab, pacienților li s-a administrat bevacizumab în monoterapie la interval de 3 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Rezultatele studiului clinic au arătat că 94% (277/296) dintre pacienții eligibili au primit în continuare bevacizumab în monoterapie în ciclul 7. La un procent crescut de pacienți (aproximativ 62%) s-au administrat o varietate de tratamente antineoplazice nespecificate în protocol, care au putut avea un impact asupra analizei supraviețuirii globale.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabelul 13. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic BO17704

	Cisplatină/Gemcitabină + placebo	Cisplatină/Gemcitabină bevacizumab 7,5 mg/kg la interval de 3 săptămâni	Cisplatină/Gemcitabină bevacizumab 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni
Numărul de pacienți	347	345	351
Supraviețuirea fără progresie a bolii			

Valoarea mediană (luni)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Risc relativ		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Cea mai bună rată globală de răspuns ^a	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)

^apacienți cu boală cuantificabilă la intrarea în studiu

Supraviețuirea globală			
Valoarea mediană (luni)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Risc relativ		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86, 1,23]

Tratamentul de primă linie al NSCLC non-scuamos cu mutații activatoare ale EGFR în asociere cu erlotinib

JO25567

Studiul JO25567 a fost un studiu clinic de fază II, randomizat, în regim deschis, multicentric, efectuat în Japonia pentru a evalua eficacitatea și siguranța bevacizumab administrat în asociere cu erlotinib la pacienții cu NSCLC diferit de tipul histologic cu celule scuamoase și cu mutații activatoare ale EGFR (deleția exonului 19 sau mutația exonului 21 L858R), care nu au primit anterior terapie sistemică pentru boală în stadiul IIIB/IV sau recurentă.

Criteriul final de evaluare principal a fost supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP) pe baza evaluării analizei independente. Criteriile finale de evaluare secundare au inclus supraviețuirea globală, rata de răspuns, rata de control a bolii, durata răspunsului și siguranța.

Prezența mutațiilor EGFR a fost determinată pentru fiecare pacient înainte de evaluarea inițială a pacienților și 154 de pacienți au fost randomizați pentru a primi tratament fie cu erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg oral zilnic + bevacizumab [15 mg/kg i.v. la fiecare 3 săptămâni]), fie erlotinib în monoterapie (150 mg oral zilnic) până la progresia bolii (PB) sau până la toxicitate inacceptabilă. În absența PB, întreruperea administrării uneia dintre componentele tratamentului de studiu în brațul de tratament cu erlotinib + bevacizumab nu a dus la întreruperea celeilalte componente, așa cum este specificat în protocolul studiului.

Rezultatele de eficacitate provenite din studiu sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabelul 14. Rezultatele de eficacitate provenite din studiul JO25567

	Erlotinib N = 77[#]	Erlotinib + bevacizumab N = 75[#]
SFP [^] (luni)		
Valoarea mediană	9,7	16,0
RR (Î 95%)	0,54 (0,36; 0,79)	
Valoarea p	0,0015	
Rata globală de răspuns		
Rată (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
Valoarea p	0,4951	
Supraviețuirea globală* (luni)		
Valoarea mediană	47,4	47,0
RR (Î 95%)	0,81 (0,53; 1,23)	
Valoarea p	0,3267	

[#]În total, au fost randomizați 154 de pacienți (valoare a statusului de performanță ECOG 0 sau 1). Cu toate acestea, doi dintre pacienții randomizați au părăsit studiul înainte de a primi orice tip de tratament de studiu.

[^] Analiză independentă fără cunoașterea alocării la tratament (analiză principală definită în protocol).

* Analiză exploratorie: analiză finală a SG la data limită de acumulare a datelor clinice 31 octombrie 2017, aproximativ 59% dintre pacienți au decedat.

II, interval de încredere; RR, risc relativ conform analizei de regresie Cox nestratificate; NA, nu a fost atins.

Neoplasm renal în stadiu avansat și/sau metastazat (NRm)

Bevacizumab în asociere cu interferon alfa-2a în tratamentul de primă linie al pacienților cu neoplasm renal în stadiu avansat și/sau metastazat (BO17705)

Acesta a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, în regim dublu-orb, proiectat pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării bevacizumab în asociere cu interferon (IFN) alfa-2a față de IFN alfa-2a în monoterapie, ca tratament de primă linie în NRm. Cei 649 pacienți randomizați (641 tratați) au avut un Status de performanță Karnofsky (SPK) $\geq 70\%$, fără metastaze la nivel SNC și o funcție renală corespunzătoare. Pacienții au suferit o nefrectomie pentru carcinom celular renal primar. S-a administrat bevacizumab 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni până la progresia bolii. IFN alfa-2a a fost administrat o perioadă de până la 52 săptămâni sau până la progresia bolii, cu doză inițială recomandată de 9 milioane UI de trei ori pe săptămână, cu o reducere permisă de doză de 3 milioane UI de trei ori pe săptămână, în 2 etape. Pacienții au fost stratificați în funcție de țară și scorul Motzer și brațele de tratament au fost bine echilibrate privind factorii de prognostic.

Criteriul final de evaluare principal a fost supraviețuirea globală, criteriul secundar al studiului clinic incluzând supraviețuirea fără progresie a bolii. Asocierea bevacizumab la terapia cu IFN alfa-2a a crescut semnificativ SFP și rata de răspuns obiectiv a tumorii. Aceste rezultate au fost confirmate printr-o analiză independentă radiologică. Cu toate acestea, creșterea din criteriul final de evaluare principal a supraviețuirii globale cu 2 luni nu a fost semnificativă (RR = 0,91). La un procent ridicat de pacienți (aproximativ 63% IFN/placebo; 55% bevacizumab/IFN) s-a administrat o varietate de tratamente antineoplazice nespecificate după închiderea studiului clinic, incluzând medicamente antineoplazice, care pot influența analiza supraviețuirii globale.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 15.

Tabelul 15. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic BO17705

	BO17705	
	Placebo+ IFN^a	BV^b + IFN^a
Numărul de pacienți	322	327
Supraviețuirea fără progresie a bolii		
Valoarea mediană (luni)	5,4	10,2
Risc relativ (II 95%)	0,63 0,52, 0,75 (valoarea p <0,0001)	
Rata de răspuns obiectiv (%) la pacienții cu boală cuantificabilă		
N	289	306
Rata de răspuns	12,8%	31,4%
	(valoarea p <0,0001)	

^aInterferon alfa-2a 9 milioane UI de 3 ori/săptămână.

^bBevacizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni.

Supraviețuirea globală		
Valoarea mediană (luni)	21,3	23,3
Risc relativ (II 95%)	0,91 0,76, 1,10 (valoarea p = 0,3360)	

Un model de regresie Cox multiplă exploratorie, utilizând selecția inversă, a indicat că, următorii factori de prognostic inițiali au fost puternic asociați cu supraviețuirea independent de tratament: sex, numărul de leucocite, trombocite, scăderea în greutate în ultimele 6 luni înainte de intrarea în studiul

clinic, numărul de locuri în care este metastază, suma celor mai lungi diametre ale leziunilor organelor țintă, scorul Motzer. Ajustarea pentru acești factori inițiali a determinat un risc relativ pentru tratament de 0,78 (ÎI 95% [0,63;0,96], $p = 0,0219$), indicând o reducere cu 22% a riscului de deces la pacienții din brațul bevacizumab + IFN alfa-2a, comparativ cu brațul IFN alfa-2a.

La nouăzeci și șapte (97) pacienți din brațul cu IFN alfa-2a și la 131 pacienți din brațul cu bevacizumab, a fost redusă doza de IFN alfa-2a de la 9 milioane UI la 6 sau 3 milioane UI de trei ori pe săptămână așa cum a fost specificat anterior în protocol. Reducerea dozei de IFN alfa-2a nu a părut să afecteze eficacitatea asocierii de bevacizumab și IFN alfa-2a pe baza ratei de SFP lipsită de evenimente de-a lungul timpului, așa cum a fost demonstrat printr-o analiză a subgrupului. Cei 131 pacienți din brațul cu bevacizumab + IFN alfa-2a la care s-au redus și menținut dozele de IFN alfa-2a la 6 sau 3 milioane UI în timpul studiului clinic, au prezentat în lunile 6, 12 sau 18 rate ale SFP lipsite de evenimente de 73, 52 și respectiv 21% comparativ cu 61, 43 și 17% pentru pacienții din populația totală cărora li s-a administrat bevacizumab + IFN alfa-2a.

AVF2938

Acesta a fost un studiu clinic de fază II, randomizat, în regim dublu-orb, care a comparat bevacizumab 10 mg/kg administrat o dată la 2 săptămâni cu aceeași doză de bevacizumab administrată în asocierie cu erlotinib 150 mg zilnic, la pacienții cu NR metastazat cu celule clare. În acest studiu clinic, un număr total de 104 pacienți au fost repartizați prin randomizare pentru tratament, 53 de pacienți pentru tratamentul cu bevacizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni plus placebo și 51 pacienți pentru tratamentul cu bevacizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni plus erlotinib 150 mg zilnic. Analiza criteriului final de evaluare principal al studiului nu a arătat nicio diferență între brațul bevacizumab + Placebo și brațul bevacizumab + Erlotinib (SFP mediană 8,5 față de 9,9 luni). Șapte pacienți în fiecare braț au prezentat un răspuns obiectiv. Asocierea erlotinib la bevacizumab nu a determinat o îmbunătățire a SG (RR=1,764; $p = 0,1789$), durata răspunsului obiectiv (6,7 față de 9,1 luni) sau timpul până la progresia bolii (RR = 1,172; $p = 0,5076$).

AVF0890

Acesta a fost un studiu clinic de fază II, randomizat, care a comparat eficacitatea și siguranța administrării bevacizumab comparativ cu placebo. Un număr total de 116 pacienți au fost repartizați prin randomizare pentru tratament cu bevacizumab 3 mg/kg la interval de 2 săptămâni ($n = 39$), 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni; ($n = 37$), sau placebo ($n = 40$). O analiză interimară a arătat că există o prelungire semnificativă a timpului până la progresia bolii în grupul cu 10 mg/kg comparativ cu grupul placebo (riscul relativ, 2,55; $p < 0,001$). A existat o mică diferență, cu semnificație limitată, între timpul până la progresia bolii în grupul cu 3 mg/kg comparativ cu grupul placebo (riscul relativ, 1,26; $p = 0,053$). Patru pacienți au prezentat răspuns obiectiv (parțial) și la toți acești pacienți s-a administrat doza de bevacizumab de 10 mg/kg; Rata de răspuns obiectiv pentru doza de 10 mg/kg a fost de 10%.

Neoplasmul ovarian epitelial, al trompei uterine și neoplasmul peritoneal primar

Tratamentul de primă linie al neoplasmului ovarian

Siguranța și eficacitatea bevacizumab în tratamentul de primă linie la pacienții cu neoplasm ovarian epitelial, al trompei uterine sau neoplasm peritoneal primar au fost evaluate în două studii de fază III (GOG-0218 și BO17707) care au evaluat efectul asocierii bevacizumab cu carboplatină și paclitaxel comparativ cu regimul chimioterapeutic în monoterapie.

GOG-0218

Studiul GOG-0218 a fost un studiu de fază III, multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat placebo, cu trei brațe, care a evaluat efectul asocierii bevacizumab la o schemă terapeutică de chimioterapie aprobată (carboplatină și paclitaxel) la pacienții cu neoplasm ovarian epitelial în stadiu

avansat (stadiile IIIB, IIIC și IV, conform stadializării FIGO, versiunea din 1988), al trompei uterine sau neoplasm peritoneal primar.

Pacienții tratați anterior cu bevacizumab sau terapie sistemică antineoplazică pentru neoplasmul ovarian (de exemplu, chimioterapie, terapie cu anticorpi monoclonali, terapie cu inhibitori de tirozinkinază sau terapie hormonală) sau radioterapie anterioară la nivelul abdomenului sau pelvisului au fost excluși din studiu.

Un număr total de 1873 pacienți au fost repartizați randomizat în proporție egală în următoarele trei brațe:

- Brațul CPP: cinci cicluri de placebo (începând cu ciclul 2) în asociere cu carboplatină (ASC 6) și paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice, urmate apoi numai de administrarea placebo, pentru o perioadă totală de până la 15 luni de tratament
- Brațul CPB15: cinci cicluri de bevacizumab (15 mg/kg la interval de trei săptămâni începând cu ciclul 2) în asociere cu carboplatină (ASC 6) și paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice, urmate apoi numai de administrarea placebo, pentru o perioadă totală de până la 15 luni de tratament
- Brațul CPB15+: cinci cicluri de bevacizumab (15 mg/kg la interval de trei săptămâni începând cu ciclul 2) în asociere cu carboplatină (ASC 6) și paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice, urmate apoi de administrarea continuă de bevacizumab (15 mg/kg la interval de trei săptămâni) în monoterapie, pentru o perioadă totală de până la 15 luni de tratament.

Majoritatea pacienților incluși în studiu au fost de rasă caucaziană (87% în toate cele trei brațe); vârsta mediană a fost de 60 ani în brațele CPP și CPB15 și de 59 ani în brațul CPB15+; și 29% dintre pacienții din brațele CPP sau CPB15 și 26% din brațul CPB15+ au avut peste 65 ani. Per ansamblu, aproximativ 50% dintre pacienți au avut un SP GOG de 0 la includerea în studiu, 43% un SP GOG de 1, iar 7% un SP GOG de 2. Majoritatea pacienților au avut neoplasm ovarian epitelial (82% în CPP și CPB15, 85% în CPB15+), urmat de neoplasm peritoneal primar (16% în CPP, 15% în CPB15, 13% în CPB15+) și neoplasm al trompelor uterine (1% în CPP, 3% în CPB15, 2% în CPB15+). Majoritatea pacienților au avut un tip histologic de adenocarcinom seros (85% în CPP și CPB15, 86% în CPB15+). Per total, aproximativ 34% dintre pacienți au fost stadiul FIGO III cu intervenție chirurgicală optimă cu boală reziduală macroscopică, 40% în stadiul III cu intervenție chirurgicală suboptimală și 26% au fost pacienți în stadiul IV.

Criteriul final de evaluare principal a fost SFP, bazat pe evaluarea de către investigator a progresiei bolii pe baza scanărilor radiologice sau a titrurilor CA 125, sau deteriorarea simptomatică per protocol. În plus, a fost efectuată o analiză prespecificată a datelor progresiei evenimentelor cenzurate pentru CA 125, precum și o evaluare independentă a SFP, așa cum a fost determinată prin scanări radiologice.

Studiul clinic și-a îndeplinit criteriul final de evaluare principal, și anume îmbunătățirea SFP. Comparativ cu pacienții tratați doar cu chimioterapie (carboplatină și paclitaxel) ca tratament de primă linie, pacienții la care s-a administrat o doză de 15 mg/kg de bevacizumab la interval de trei săptămâni în asociere cu chimioterapie și la care s-a continuat administrarea de bevacizumab în monoterapie (brațul CPB15+), au avut o îmbunătățire semnificativă clinic și statistic a SFP.

La pacienții la care s-a administrat doar bevacizumab în asociere cu chimioterapie și nu au continuat tratamentul cu bevacizumab în monoterapie (brațul CPB15), nu a fost observat niciun beneficiu clinic semnificativ în ceea ce privește SFP.

Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în Tabelul 16.

Tabelul 16. Rezultate privind eficacitatea pentru studiul clinic GOG-0218

Supraviețuirea fără progresie a bolii ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Valoarea mediană a SFP (luni)	10,6	11,6	14,7
Risc relativ (Î 95%) ²		0,89 (0,78, 1,02)	0,70 (0,61, 0,81)
valoarea p ^{3,4}		0,0437	<0,0001
Rata de răspuns obiectiv ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% pacienți cu răspuns obiectiv	63,4	66,2	66,0
Valoarea p		0,2341	0,2041
Supraviețuirea globală ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Valoarea mediană a SG (luni)	40,6	38,8	43,8
Risc relativ (Î 95%) ²		1,07 (0,91, 1,25)	0,88 (0,75, 1,04)
valoarea p ³		0,2197	0,0641

¹Investigatorul a evaluat protocolul GOG – analiza SFP specifică (necenzurată nici pentru progresiile CA-125, nici pentru TFP înainte de progresia bolii) cu date interimare la 25 Februarie 2010.

²Comparativ cu brațul de control; risc relativ stratificat.

³Testul de rang logaritmic unilateral, valoarea p.

⁴Cu o valoare p limită de 0,0116.

⁵Pacienții cu boală cuantificabilă la momentul inițial.

⁶Analiza finală a supraviețuirii globale efectuată când 46,9% dintre pacienți au decedat.

A fost efectuată analiza SFP prespecificată, cu date interimare la data de 29 Septembrie 2009. Rezultatele acestei analize prespecificate sunt după cum urmează:

- Analiza specificată a protocolului de către investigator – evaluarea SFP (fără cenzurare pentru progresia CA-125 sau tratamentul în afara protocolului [TFP]) arată un risc relativ stratificat de 0,71 (Î 95%: 0,61-0,83, testul de rang logaritmic unilateral, valoarea p <0,0001) atunci când brațul CPB15+ este comparat cu brațul CPP, cu o SFP mediană de 10,4 luni în brațul CPP și de 14,1 luni în brațul CPB15+.
- Analiza primară a investigatorului – evaluarea SFP (cenzurare pentru progresia CA-125 și TFP) arată un risc relativ stratificat de 0,62 (Î 95%: 0,52-0,75, testul de rang logaritmic unilateral, valoarea p <0,0001) atunci când brațul CPB15+ este comparat cu brațul CPP, cu o SFP mediană de 12 luni în brațul CPP și de 18,2 luni în brațul CPB15+.
- Analiza SFP așa cum a fost determinată de o comisie de analiză independentă (cenzurată pentru TFP) arată un risc relativ stratificat de 0,62 (Î 95%: 0,50-0,77, testul de rang logaritmic unilateral, valoarea p <0,0001) atunci când brațul CPB15+ este comparat cu brațul CPP, cu o SFP mediană de 13,1 luni în brațul CPP și de 19,1 luni în brațul CPB15+.

Analiza pe subgrupuri a SFP în funcție de stadiul bolii și statusul de citoreducție a tumorii este prezentată sumar în Tabelul 17. Aceste rezultate demonstrează puterea statistică a analizei SFP așa cum se arată în Tabelul 16.

Tabelul 17. Rezultate privind SFP¹ în funcție de stadiul bolii și statusul de citoreducție a tumorii din studiul GOG-0218

Pacienți randomizați cu boală în stadiul III cu citoreducție optimală a tumorii ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Valoarea mediană a SFP (luni)	12,4	14,3	17,5
Risc relativ (Î 95%) ⁴		0,81 (0,62, 1,05)	0,66 (0,50, 0,86)
Pacienți randomizați cu boală în stadiul III cu citoreducție suboptimală a tumorii ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Valoarea mediană a SFP (luni)	10,1	10,9	13,9
Risc relativ (Î 95%) ⁴		0,93 (0,77, 1,14)	0,78 (0,63, 0,96)
Pacienți randomizați cu boală în stadiul IV			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Valoarea mediană a SFP (luni)	9,5	10,4	12,8
Risc relativ (Î 95%) ⁴		0,90 (0,70, 1,16)	0,64 (0,49, 0,82)

¹Investigatorul a evaluat protocolul GOG – analiza SFP specifică (necenzurată nici pentru progresele CA-125, nici pentru TFP înainte de progresia bolii) cu date interimare la 25 Februarie 2010.

²Cu boală reziduală macroscopică.

³3,7% dintre toți pacienții randomizați au avut boală în stadiul IIIB.

⁴Comparativ cu brațul de control.

BO17707 (ICON7)

Studiul BO17707 a fost un studiu de fază III, cu două brațe, multicentric, randomizat, controlat, în regim deschis, care a comparat efectul asocierii bevacizumab la carboplatină plus paclitaxel la pacienții cu neoplasm epitelial ovarian, stadiile FIGO I sau IIA (Grad 3 sau doar histologie cu celule clare (n = 142), sau stadiile FIGO IIB – IV (toate gradele și toate tipurile histologice, n = 1386), al trompei uterine sau neoplasm peritoneal primar după intervenție chirurgicală (NCI-CTCAE versiunea 3.0). În acest studiu s-a folosit stadializarea FIGO din 1988.

Pacienții tratați anterior cu bevacizumab sau terapie sistemică antineoplazică pentru neoplasmul ovarian (de exemplu, chimioterapie, terapie cu anticorpi monoclonali, terapie cu inhibitori de tirozinkinază sau terapie hormonală) sau radioterapie anterioară la nivelul abdomenului sau pelvisului au fost excluși din studiu.

Un număr total de 1528 pacienți au fost repartizați randomizat în proporție egală în următoarele două brațe:

- Brațul CP: Carboplatină (ASC 6) și paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice cu durata de 3 săptămâni.
- Brațul cu CPB7.5 +: Carboplatină (ASC 6) și paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice cu durata de 3 săptămâni plus bevacizumab (7,5 mg/kg la interval de trei săptămâni) timp de până la 12 luni (bevacizumab a fost introdus în ciclul 2 de chimioterapie dacă tratamentul a fost inițiat în interval de 4 săptămâni de la intervenția chirurgicală sau în primul ciclu terapeutic dacă tratamentul a fost inițiat după mai mult de 4 săptămâni de la intervenția chirurgicală).

Majoritatea pacienților incluși în studiu au fost de rasă caucaziană (96%); vârsta mediană a fost de 57 ani în ambele brațe de tratament, 25% dintre pacienții din fiecare braț de tratament au avut 65 ani sau mai mult și aproximativ 50% dintre pacienți au avut un scor PS ECOG de 1; 7% dintre pacienții din fiecare braț de tratament au avut un scor PS ECOG de 2. Majoritatea pacienților au avut neoplasm ovarian epitelial (87,7%), urmat de neoplasm peritoneal primar (6,9%) și neoplasm al trompelor uterine (3,7%) sau o combinație a celor trei origini (1,7%). Majoritatea pacienților au fost în stadiul FIGO III (ambele 68%), urmat de stadiul FIGO IV (13% și 14%), stadiul FIGO II (10% și 11%) și stadiul FIGO I (9% și 7%). Majoritatea pacienților din fiecare braț de tratament (74% și 71%) au avut la momentul inițial tumori primare slab diferențiate (Grad 3). Incidența fiecărui subtip histologic de neoplasm ovarian epitelial a fost similară între brațele de tratament; 69% dintre pacienții din fiecare braț de tratament au avut adenocarcinom de tip histologic seros.

Criteriul final de evaluare principal a fost SFP, așa cum a fost evaluată de către investigator utilizând RECIST.

Studiul clinic și-a îndeplinit criteriul final de evaluare principal, și anume îmbunătățirea SFP. Comparativ cu pacienții tratați doar cu chimioterapie (carboplatină și paclitaxel) ca tratament de primă linie, pacienții la care s-a administrat o doză de 7,5 mg/kg bevacizumab la interval de trei săptămâni în asociere cu chimioterapie și au continuat să fie tratați cu bevacizumab o perioadă de până la 18 cicluri terapeutice, au prezentat o ameliorare semnificativă statistic a SFP.

Rezultatele acestui studiu sunt prezentate pe scurt în Tabelul 18.

Tabelul 18. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic BO17707 (ICON7)

Supraviețuirea fără progresie a bolii		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
SFP mediană (luni) ²	16,9	19,3
Risc relativ [Î 95%] ²	0,86 [0,75; 0,98] (Valoarea p = 0,0185)	
Rata de răspuns obiectiv ¹		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Rata de răspuns	54,9%	64,7%
	(Valoarea p = 0,0188)	
Supraviețuirea globală ³		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Valoarea mediană (luni)	58,0	57,4
Risc relativ [Î 95%]	0,99 [0,85; 1,15] (Valoarea p = 0,8910)	

¹La pacienții cu boală cuantificabilă la momentul inițial.

²Investigatorul a evaluat analiza SFP cu date interimare la 30 Noiembrie 2010.

³Analiza finală a supraviețuirii globale a fost efectuată când 46,7% dintre pacienți au decedat, data de întrerupere fiind 31 martie 2013.

Analiza primară a investigatorului – evaluarea SFP cu date interimare la 28 februarie 2010, a arătat un risc relativ nestratificat de 0,79 (Î 95%: 0,68-0,91, testul de rang logaritm bilateral, valoarea p = 0,0010) cu o SFP mediană de 16 luni în brațul CP și de 18,3 luni în brațul CPB7,5+.

Analiza pe subgrupuri a SFP în funcție de stadiul bolii și statusul de citoreducție a tumorii este prezentată sumar în Tabelul 19. Aceste rezultate demonstrează puterea statistică a analizei SFP așa cum se arată în Tabelul 18.

Tabelul 19. Rezultatele privind SFP¹ în funcție de stadiul bolii și statusul de citoreducție a tumorii din studiul BO17707 (ICON7)

Pacienți randomizați cu boală în stadiul III cu citoreducție optimală a tumorii ^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Valoarea mediană a SFP (luni)	17,7	19,3
Risc relativ (Î 95%) ⁴		0,89 (0,74, 1,07)
Pacienți randomizați cu boală în stadiul III cu citoreducție suboptimală a tumorii ³		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Valoarea mediană a SFP (luni)	10,1	16,9
Risc relativ (Î 95%) ⁴		0,67 (0,52, 0,87)
Pacienți randomizați cu boală în stadiul IV		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Valoarea mediană a SFP (luni)	10,1	13,5
Risc relativ (Î 95%) ⁴		0,74 (0,55, 1,01)

¹Investigatorul a evaluat analiza SFP cu date interimare la 30 Noiembrie 2010.

²Cu sau fără boală reziduală macroscopică.

³5,8% dintre toți pacienții randomizați au avut boală în stadiul IIIB.

⁴Comparativ cu brațul de control.

Neoplasm ovarian recurent

Siguranța și eficacitatea bevacizumab în tratamentul neoplasmului ovarian epitelial, al neoplasmului trompelor uterine sau al neoplasmului peritoneal primar, recurent, au fost studiate în trei studii clinice de fază III (AVF4095g, MO22224 și GOG-0213) desfășurate la grupe diferite de pacienți la care s-au administrat scheme chimioterapeutice diferite.

- AVF4095g a evaluat eficacitatea și siguranța bevacizumab administrat în asociere cu carboplatină și gemcitabină, urmat de bevacizumab în monoterapie, la pacienții cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, sensibil la chimioterapia cu săruri de platină.
- GOG-0213 a evaluat eficacitatea și siguranța bevacizumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, urmat de bevacizumab în monoterapie, la pacienții cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, sensibil la chimioterapia cu săruri de platină.
- MO22224 a evaluat eficacitatea și siguranța bevacizumab administrat în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală polietilenglicată la pacienții cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină.

AVF4095g

Siguranța și eficacitatea bevacizumab în tratamentul pacienților cu neoplasm epitelial ovarian recurent, sensibil la chimioterapia cu săruri de platină, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm primar peritoneal, cărora nu li s-a administrat chimioterapie în cazul unei recidive sau cărora nu li s-a administrat bevacizumab, au fost studiate într-un studiu clinic randomizat de fază III, în regim dublu-orb, controlat placebo. (AVF4095g). Studiul a comparat efectul adăugării de bevacizumab la chimioterapia cu carboplatină și gemcitabină și continuarea cu bevacizumab ca monoterapie, până la progresia bolii, cu administrarea de carboplatină și gemcitabină în monoterapie.

Au fost incluși în studiu numai pacienții cu carcinom ovarian documentat histologic, carcinom primar peritoneal sau al trompelor uterine, la care recurența a apărut la mai mult de 6 luni după chimioterapia cu săruri de platină și cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alți inhibitori ai FCEV sau terapie țintă asupra receptorilor FCEV.

Un total de 484 pacienți cu boală cuantificabilă au fost randomizați 1:1 în următoarele brațe de tratament:

- Carboplatină (ASC4, Ziua 1) și gemcitabină (1000 mg/m² în Zilele 1 și 8) și administrare concomitentă de placebo la interval de 3 săptămâni, timp de 6 până la 10 cicluri terapeutice, urmate de administrarea de placebo (la interval de 3 săptămâni) în monoterapie până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.
- Carboplatină (ASC4, Ziua 1) și gemcitabină (1000 mg/m² în Zilele 1 și 8) și administrare concomitentă de bevacizumab (15 mg/kg în ziua 1) la interval de 3 săptămâni, timp de 6 până la 10 cicluri terapeutice, urmate de administrarea de bevacizumab (15 mg/kg la interval de 3 săptămâni) în monoterapie, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Criteriul final de evaluare principal a fost supraviețuirea fără progresia bolii care a luat în calcul evaluarea investigatorului utilizând RECIST, versiunea 1.0 modificată. Criteriile finale de evaluare suplimentare au inclus răspunsul obiectiv, durata răspunsului, supraviețuirea globală și siguranța. De asemenea, a fost efectuată o analiză independentă a criteriului final de evaluare principal.

Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în Tabelul 20.

Tabelul 20. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul AVF4095g

Supraviețuirea fără progresie a bolii				
	Evaluarea investigatorului		Evaluarea IRC (Comisia de analiză independentă)	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
<i>Date necenzurate pentru TFP</i>				
Valoarea mediană a SFP (luni)	8,4	12,4	8,6	12,3
Risc relativ (Î 95%)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
Valoarea p	<0,0001		<0,0001	
<i>Date cenzurate pentru TFP</i>				
Valoarea mediană a SFP (luni)	8,4	12,4	8,6	12,3
Risc relativ (Î 95%)	0,484 [0,388, 0,605]		0,451 [0,351, 0,580]	
Valoarea p	<0,0001		<0,0001	
Rata de răspuns obiectiv				
	Evaluarea investigatorului		Evaluarea IRC (Comisia de analiză independentă)	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
% pacienți cu răspuns obiectiv	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
Valoarea p	<0,0001		<0,0001	
Supraviețuirea globală				

	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
Valoarea mediană a SG (luni)	32,9	33,6
Risc relativ (Î 95%)	0,952 [0,771, 1,176]	
Valoarea p	0,6479	

Analizele SFP de subgrup în funcție de recurența de la ultimul tratament cu săruri de platină sunt prezentate în Tabelul 21.

Tabelul 21. Supraviețuirea fără progresia bolii de la ultimul tratament cu săruri de platină până la recurență

Perioada de timp de la ultimul tratament cu săruri de platină până la recurență	Evaluarea investigatorului	
	Placebo + C/G(n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
6 – 12 luni (n = 202)		
Valoarea mediană	8,0	11,9
Risc relativ (Î 95%)	0,41 (0,29 – 0,58)	
>12 luni (n = 282)		
Valoarea mediană	9,7	12,4
Risc relativ (Î 95%)	0,55 (0,41 – 0,73)	

GOG-0213

GOG-0213, un studiu în regim deschis de fază III, randomizat, controlat, a evaluat siguranța și eficacitatea bevacizumab în tratamentul pacientelor cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, sensibil la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru recurență. Nu a existat niciun criteriu de excludere pentru terapia antiangiogenică anterioară. Studiul a evaluat efectul adăugării bevacizumab la carboplatină+paclitaxel și al continuării bevacizumab în monoterapie până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile, comparativ cu schema de tratament doar cu carboplatină+paclitaxel.

În total, 673 de paciente au fost randomizate, în mod egal, în următoarele două brațe de tratament:

- Brațul CP: Carboplatină (ASC5) și paclitaxel (175 mg/m² i.v.) la interval de 3 săptămâni, timp de 6 până la 8 cicluri.
- Carboplatină (ASC5) și paclitaxel (175 mg/m² i.v.) și bevacizumab concomitent (15 mg/kg) la interval de 3 săptămâni, timp de 6 până la 8 cicluri, urmat de bevacizumab (15 mg/kg la interval de 3 săptămâni) în monoterapie, până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Majoritatea pacienților din brațul CP (80,4%) și din brațul CPB (78,9%) aparțineau rasei caucaziene. Vârsta mediană a fost de 60,0 ani în brațul CP și de 59,0 ani în brațul CPB. Majoritatea pacientelor (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) au fost în categoria de vârstă <65 ani. La includerea în studiu, cele mai multe paciente din ambele brațe de tratament aveau un scor de performanță (SP) GOG de 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) sau 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). Scorul PS GOG de 2, la includerea în studiu, a fost raportat la 0,9% din pacienți în brațul CP și la 1,2% din pacienți în brațul CPB.

Criteriul final de evaluare principal pentru eficacitate a fost supraviețuirea generală (SG). Principalul criteriu final de evaluare secundar pentru eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 22.

Tabelul 22. Rezultate de eficacitate^{1,2} din studiul GOG-0213

Criteriu final de evaluare principal		
Supraviețuirea generală (SG)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Valoarea mediană a SG (luni)	37,3	42,6
Risc relativ (ÎÎ 95%) (FRCe) ^a	0,823 [ÎÎ: 0,680, 0,996]	
Valoarea p	0,0447	
Risc relativ (ÎÎ 95%) (formular de înregistrare) ^b	0,838 [ÎÎ: 0,693, 1,014]	
Valoarea p	0,0683	
Criteriul final de evaluare secundar pentru eficacitate		
Supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Valoarea mediană a SFP (luni)	10,2	13,8
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,613 [ÎÎ: 0,521, 0,721]	
Valoarea p	<0,0001	

¹Analiza finală

²Măsurătorile tumorale și evaluările răspunsului au fost realizate de investigatori, folosind criteriile GOG RECIST (Ghidul revizuit RECIST (versiunea 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

^aRiscul relativ a fost estimat pe baza modelelor Cox de risc proporțional, stratificate în funcție de durata intervalului fără chimioterapie pe bază de săruri de platină înainte de înrolarea în acest studiu, conform FRCe (formulare de raportare a cazului – versiunea electronică) și de statusul Da/Nu al intervenției chirurgicale de reducere pe secundă, (Da = randomizat pentru efectuarea citoreducției sau randomizat pentru neefectuarea citoreducției; Nu = nu s-a calificat sau nu a consimțit la efectuarea citoreducției).

^bstratificat în funcție de durata intervalului fără tratament înainte de înrolarea în acest studiu, conform formularului de înregistrare și statusul Da/Nu al intervenției chirurgicale de reducere pe secundă.

Studiul clinic și-a atins obiectivul primar de îmbunătățire a SG. Tratamentul cu bevacizumab în doză de 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni, în asociere cu chimioterapia (carboplatină și paclitaxel) pentru 6 până la 8 cicluri, urmat de bevacizumab până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă a asigurat, atunci când datele au fost extrase din FRCe, o îmbunătățire relevantă clinic și statistic semnificativă a SG comparativ cu tratamentul doar cu carboplatină și paclitaxel.

MO22224

Studiul clinic MO22224 a evaluat eficacitatea și siguranța bevacizumab administrat în asociere cu chimioterapie, la pacienții cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină. Acest studiu a fost conceput ca un studiu clinic de fază III, în regim deschis, randomizat, cu două brațe, în care a fost evaluată administrarea bevacizumab plus chimioterapie (CT+BV), comparativ cu chimioterapia administrată în monoterapie (CT).

În acest studiu clinic au fost înrolați 361 de pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie (paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală polietilenglicată (PLD)) în monoterapie sau în asociere cu bevacizumab:

Brațul cu CT (numai chimioterapie):

- Paclitaxel 80 mg/m² sub formă de perfuzie i.v. administrată în decurs de o oră, în Zilele 1, 8, 15 și 22, la interval de 4 săptămâni.
- Topotecan 4 mg/m² sub formă de perfuzie i.v. administrată în decurs de 30 de minute, în Zilele 1, 8 și 15, la interval de 4 săptămâni. Alternativ, se poate administra o doză de 1,25 mg/m² în decurs de 30 de minute, în Zilele 1-5, la interval de 3 săptămâni.
- PLD 40 mg/m² sub formă de perfuzie i.v. 1 mg/min, administrat doar în Ziua 1, la interval de 4 săptămâni. După ciclul 1, medicamentul poate fi administrat sub formă de perfuzie de 1 oră.

Brațul cu CT+BV (chimioterapie plus bevacizumab):

- Chimioterapia aleasă a fost administrată în asociere cu bevacizumab 10 mg/kg i.v., la interval de

2 săptămâni (sau bevacizumab 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni dacă este administrat în asociere cu topotecan 1,25 mg/m² în Zilele 1-5, o dată la interval de 3 săptămâni).

Pacienții eligibili au fost pacienții cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar care a progresat în decurs de <6 luni de la ultima administrare a chimioterapiei pe bază de săruri de platină, constând din minim 4 cicluri terapeutice cu săruri de platină. Pacienții trebuie să fi avut o speranță de viață ≥ 12 săptămâni și să nu fi fost tratați cu radioterapie în zona pelviană sau abdominală. Majoritatea pacienților erau în stadii IIIC sau IV FIGO. Majoritatea pacienților din ambele brațe au avut o valoare a statusului de performanță (PS) ECOG de 0 (CT: 56,4% versus CT + BV: 61,2%). Procentul de pacienți cu un PS ECOG de 1 sau ≥ 2 a fost de 38,7% și 5% în brațul cu CT și de 29,8% și 9,0% în brațul cu CT + BV. Informațiile privind rasa sunt disponibile pentru 29,3% dintre pacienți, aproape toți pacienții aparținând rasei caucaziene. Vârsta medie a pacienților a fost de 61,0 ani (interval: (aceștia având vârste cuprinse între 25 și 84 de ani). În total, peste 16 pacienți (4,4%) au avut peste 75 de ani. Proporția generală a întreruperii tratamentului din cauza apariției reacțiilor adverse a fost de 8,8% pentru brațul cu CT și de 43,6% pentru brațul cu CT + BV (în special din cauza apariției reacțiilor adverse de Gradul 2-3), iar timpul median până la întreruperea tratamentului pentru brațul cu CT + BV a fost de 5,2 luni, comparativ cu 2,4 luni în brațul cu CT. Proporția întreruperii tratamentului din cauza apariției reacțiilor adverse în subgrupul de pacienți cu vârsta >65 ani a fost de 8,8% pentru brațul cu CT și de 50,0% pentru brațul cu CT + BV. RR pentru SFP a fost 0,47 (ÎI 95%: 0,35 și 0,62) și 0,45 (ÎI 95%: 0,31 și 0,67) pentru grupurile de vârstă <65 ani și, respectiv, ≥ 65 ani.

Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost supraviețuirea fără progresie a bolii, iar criteriile finale de evaluare secundare au inclus rata de răspuns obiectiv și supraviețuirea globală. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 23.

Tabelul 23. Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic MO22224

Criteriu final de evaluare principal		
Supraviețuire fără progresie a bolii*		
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
Valoarea mediană (luni)	3,4	6,7
Risc relativ (ÎI 95%)	0,379 [0,296, 0,485]	
Valoarea p	<0,0001	
Criterii finale de evaluare secundare		
Rata de răspuns obiectiv**		
	CT (n = 144)	CT + BV (n = 142)
% pacienți cu răspuns obiectiv	18 (12,5%)	40 (28,2%)
Valoarea p	0,0007	
Supraviețuire globală (analiză finală)***		
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
Valoarea mediană a SG (luni)	13,3	16,6
Risc relativ (ÎI 95%)	0,870 [0,678, 1,116]	
Valoarea p	0,2711	

Toate analizele prezentate în acest tabel sunt analize stratificate.

*Analiza primară a fost efectuată având data de închidere a bazei de date 14 noiembrie 2011.

**Pacienți randomizați cu boală măsurabilă la momentul inițial.

***Analiza finală a supraviețuirii globale a fost efectuată în momentul în care au fost observate 266 de decese, adică 73,7% dintre pacienții înrolați.

Studiul clinic și-a îndeplinit criteriul final de evaluare principal, și anume îmbunătățirea SFP. Comparativ cu pacienții cu neoplasm rezistent la chimioterapie cu săruri de platină, recurent, tratați cu

chimioterapie (paclitaxel, topotecan sau PLD) ca monoterapie, pacienții cărora li s-a administrat bevacizumab în doză de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni (sau 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni, dacă este utilizat în asociere cu topotecan 1,25 mg/m² în Zilele 1-5 la interval de 3 săptămâni), în asociere cu chimioterapie și continuă să li se administreze bevacizumab până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă, au avut o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP. Analizele exploratorii ale SFP și SG în funcție de cohorta căreia i s-a administrat tratament chimioterapic (paclitaxel, topotecan și PLD) sunt prezentate în Tabelul 24.

Tabelul 24. Analizele SFP și ale SG exploratorii în funcție de cohorta căreia i s-a administrat tratament chimioterapic

	CT	CT + BV
Paclitaxel	n = 115	
Valoarea mediană a SFP (luni)	3,9	9,2
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,47 [0,31, 0,72]	
Valoarea mediană a SG (luni)	13,2	22,4
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,64 [0,41, 0,99]	
Topotecan	n = 120	
Valoarea mediană a SFP (luni)	2,1	6,2
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,28 [0,18, 0,44]	
Valoarea mediană a SG (luni)	13,3	13,8
Risc relativ (ÎÎ 95%)	1,07 [0,70, 1,63]	
PLD	n = 126	
Valoarea mediană a SFP (luni)	3,5	5,1
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,53 [0,36, 0,77]	
Valoarea mediană a SG (luni)	14,1	13,7
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,91 [0,61, 1,35]	

Neoplasm de col uterin

GOG-0240

Eficacitatea și siguranța bevacizumab administrat în asociere cu chimioterapie (paclitaxel și cisplatină sau paclitaxel și topotecan) pentru tratamentul pacientelor cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat, au fost evaluate în studiul GOG-0240, un studiu de fază III multicentric, în regim deschis, cu patru brațe, randomizat.

Au fost randomizate în total 452 de paciente pentru a li se administra:

- fie paclitaxel 135 mg/m² intravenos în decursul a 24 de ore în Ziua 1 și cisplatină 50 mg/m² intravenos în Ziua 2, o dată la interval de 3 săptămâni; sau paclitaxel 175 mg/m² intravenos în decursul a 3 ore în Ziua 1 și cisplatină 50 mg/m² intravenos în Ziua 2 (o dată la interval de 3 săptămâni); sau paclitaxel 175 mg/m² intravenos în decursul a 3 ore în Ziua 1 și cisplatină 50 mg/m² intravenos în Ziua 1 (o dată la interval de 3 săptămâni)
- fie paclitaxel 135 mg/m² intravenos în decursul a 24 de ore în Ziua 1 și cisplatină 50 mg/m² intravenos în Ziua 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenos în Ziua 2 (o dată la interval de 3 săptămâni); sau paclitaxel 175 mg/m² în decursul a 3 ore în Ziua 1 și cisplatină 50 mg/m² intravenos în Ziua 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenos în Ziua 2 (o dată la interval de 3 săptămâni); sau paclitaxel 175 mg/m² în decursul a 3 ore în Ziua 1 și cisplatină 50 mg/m² intravenos în Ziua 1 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenos în Ziua 1 (o dată la interval de 3 săptămâni)
- fie paclitaxel 175 mg/m² intravenos în decursul a 3 ore în Ziua 1 și topotecan 0,75 mg/m² în 30 de minute în zilele 1-3 (o dată la interval de 3 săptămâni);

- fie paclitaxel 175 mg/m² intravenos în decursul a 3 ore în Ziua 1 și topotecan 0,75 mg/m² intravenos în decursul a 30 de minute în zilele 1-3 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenos în Ziua 1 (o dată la interval de 3 săptămâni)

Pacientele eligibile au prezentat carcinom persistent, recurent sau metastazat cu celule scuamoase, carcinom adeno scuamos sau adenocarcinom de col uterin care nu a putut fi supus unui tratament curativ care presupune intervenție chirurgicală și/sau radioterapie și cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alți inhibitori FCEV sau terapie țintă asupra receptorului FCEV.

Vârsta mediană a fost de 46,0 ani (interval: 20-83) în grupul tratat cu chimioterapie administrată ca monoterapie și 48,0 ani (interval: 22-85) în grupul cu tratat chimioterapie+bevacizumab; 9,3% dintre pacientele din grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie și 7,5% dintre pacientele din grupul cu chimioterapie+bevacizumab aveau vârsta peste 65 de ani.

Dintre cele 452 de paciente randomizate inițial, majoritatea aparțineau rasei cauziene (80,0% din grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie și 75,3% din grupul cu chimioterapie+bevacizumab), aveau carcinom cu celule scuamoase (67,1% în grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie și 69,6% în grupul cu chimioterapie+bevacizumab), aveau boală persistentă/recurentă (83,6% în grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie și 82,8% în grupul cu chimioterapie+bevacizumab), prezentau 1- 2 localizări metastatice (72,0% din grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie și 76,2% din cel cu chimioterapie+bevacizumab), prezentau diseminare ganglionară (50,2% în grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie și 56,4% în grupul cu chimioterapie+bevacizumab) și un interval de timp ≥ 6 luni în care nu li s-a administrat tratament pe bază de săruri de platină (72,5% în grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie și 64,4% în grupul cu chimioterapie+bevacizumab).

Criteriul final de evaluare principal pentru eficacitate a fost supraviețuirea globală. Criteriile finale de evaluare secundare au inclus supraviețuirea fără progresie a bolii și rata de răspuns obiectiv. Rezultatele din analiza primară și analiza de urmărire sunt prezentate în funcție de adăugarea bevacizumab la tratament și în funcție de schema de tratament administrată în studiul clinic, în Tabelul 25 și, respectiv, 26.

Tabelul 25. Rezultate privind eficacitatea în funcție de adăugarea bevacizumab la tratamentul administrat în studiul clinic GOG-0240

	Chimioterapie (n=225)	Chimioterapie + bevacizumab (n = 227)
Criteriu final de evaluare principal		
Supraviețuire globală – Analiză primară⁶		
Valoarea mediană (luni) ¹	12,9	16,8
Risc relativ [ÎÎ 95%]	0,74 [0,58, 0,94] (valoarea p ⁵ = 0,0132)	
Supraviețuirea globală – Analiză de urmărire⁷		
Valoarea mediană (luni) ¹	13,3	16,8
Risc relativ [ÎÎ 95%]	0,76 [0,62, 0,94] (valoarea p ^{5,8} = 0,0126)	
Criterii finale de evaluare secundare		
Supraviețuire fără progresie a bolii – Analiză primară⁶		
Valoare mediană a SFP (luni) ¹	6,0	8,3
Risc relativ [ÎÎ 95%]	0,66 [0,54, 0,81] (valoare p ⁵ <0,0001)	
Cel mai bun răspuns global – Analiză primară⁶		
Respondenți (Rată de răspuns ²)	76 (33,8%)	103 (45,4%)
ÎÎ 95% pentru ratele de răspuns ³	[27,6%, 40,4%]	[38,8%, 52,1%]

Diferență în ratele de răspuns	11,60%
Î 95% pentru diferența în ratele de răspuns ⁴	[2,4%, 20,8%]
valoare p (Test Chi pătrat)	0,0117

¹Estimări Kaplan-Meier.

²Paciente și procent de paciente cu cel mai bun răspuns global pentru RC sau RP confirmate; procent calculat în cazul pacientelor cu boală măsurabilă la momentul inițial.

³Î 95% pentru un model binomial, folosind metoda Pearson-Clopper.

⁴Î de aproximativ 95% pentru diferența a două rate, folosind metoda Hauck-Anderson.

⁵test de rang logaritm (stratificat).

⁶Analiza primară a fost efectuată pe baza datelor colectate până la data limită 12 decembrie 2012 și a fost considerată analiza finală.

⁷Analiza de urmărire a fost efectuată pe baza datelor colectate până la data limită 7 martie 2014.

⁸valoarea p menționată este doar în scop descriptiv.

Tabelul 26. Rezultate privind supraviețuirea globală în funcție de schema de tratament administrată în studiul clinic GOG-0240

Compararea tratamentelor	Alt factor	Supraviețuire globală – Analiză primară ¹ Risc relativ (Î 95%)	Supraviețuirea globală – Analiză de urmărire ² Risc relativ (Î 95%)
Bevacizumab versus Fără bevacizumab	Cisplatină + Paclitaxel	0,72 (0,51, 1,02) (17,5 vs 14,3 luni; p = 0,0609)	0,75 (0,55, 1,01) (17,5 vs 15,0 luni; p = 0,0584)
	Topotecan + Paclitaxel	0,76 (0,55, 1,06) (14,9 vs 11,9 luni; p = 0,1061)	0,79 (0,59, 1,07) (16,2 vs 12,0 luni; p = 0,1342)
Topotecan + Paclitaxel versus Cisplatină + Paclitaxel	bevacizumab	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 vs 17,5 luni; p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 vs 17,5 luni; p = 0,3769)
	Fără bevacizumab	1,13 (0,81, 1,57) (11,9 vs 14,3 luni; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 vs 15,0 luni; p = 0,6267)

¹Analiza primară a fost efectuată pe baza datelor colectate până la data limită 12 decembrie 2012 și a fost considerată analiza finală.

²Analiza de urmărire a fost efectuată pe baza datelor colectate până la data limită 7 martie 2014; toate valorile p sunt menționate doar în scop descriptiv.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu bevacizumab la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul mamar, adenocarcinomul de colon și rect, carcinomul pulmonar (cu celule mici și altul decât cel cu celule mici), carcinomul renal și pelvian (excluzând adenosarcomul renal, nefroblastomatoza, sarcomul cu celule clare, nefromul mezoblastic, carcinomul medular renal și tumora rabdoidă a rinichiului), carcinomul ovarian (excluzând rhabdomiosarcomul și tumorile cu celule germinale), carcinomul trompei uterine (excluzând rhabdomiosarcomul și tumorile cu celule germinale), carcinomul peritoneal (excluzând blastomul și sarcoamele) și carcinomul de col uterin și de corp uterin.

Gliom de grad înalt

Activitatea antitumorală nu a fost observată în cadrul a două studii mai vechi, la un total de 30 de copii și adolescenți, cu vârsta >3 ani, cu gliom cu grad înalt de malignitate, recidivant sau progresiv, în timpul tratamentului cu bevacizumab și irinotecan (CPT-11). Nu există date suficiente pentru a determina siguranța și eficacitatea bevacizumab la copiii și adolescenții diagnosticați recent cu gliom cu grad înalt de neoplazie.

- Într-un studiu clinic cu un singur braț (PBTC-022), 18 copii și adolescenți cu gliom non-pontin cu grad înalt de malignitate recidivant sau progresiv (incluzând 8 cu glioblastom [Grad IV OMS], 9 cu astrocitom anaplazic [Grad III] și 1 cu oligodendrogliom anaplazic [Grad III]) au fost tratați cu bevacizumab (10 mg/kg) la diferență de două săptămâni și apoi bevacizumab în asociere cu CPT-11 (125-350 mg/m²) o dată la două săptămâni, până la progresia bolii. Nu s-au înregistrat răspunsuri obiective (parțiale sau complete) radiologice (criteriul MacDonald). Toxicitatea și reacțiile adverse au inclus hipertensiunea arterială și fatigabilitatea, precum și ischemia SNC cu deficit neurologic acut.
- Într-o analiză retrospectivă dintr-o singură instituție, 12 cazuri consecutive de copii și adolescenți (2005-2008), cu gliom cu grad înalt de malignitate recidivant sau progresiv (3 cu Grad IV OMS, 9 cu Grad III) au fost tratați cu bevacizumab (10 mg/kg) și irinotecan (125 mg/m²) la interval de 2 săptămâni. Au fost înregistrate 2 răspunsuri parțiale și niciun răspuns complet (criteriul MacDonald).

Într-un studiu randomizat de fază II (BO25041), un total de 121 de pacienți cu vârsta ≥ 3 ani și < 18 ani, nou-diagnosticați cu gliom de grad înalt cerebelar sau peduncular (HGG) localizat supratentorial sau infratentorial au fost tratați cu radioterapie (RT) postoperator și terapie adjuvantă cu temozolomid (T), în asociere sau nu cu bevacizumab: în doză de 10 mg/kg administrată intravenos la fiecare 2 săptămâni.

Studiul nu și-a îndeplinit criteriul final de evaluare principal de a demonstra creșterea semnificativă a SFE (evaluată de un comitet central de recenzie radiologică – CRRC) sub tratament asociat cu bevacizumab și RT/T comparativ cu cel numai cu RT/T (RR = 1,44; Î 95%: 0,90 – 2,30). Aceste rezultate au fost concordante cu cele provenite din diferite analize de sensibilitate și la subgrupuri relevante din punct de vedere clinic. Rezultatele tuturor criteriilor finale de evaluare secundare (SFE evaluată de investigator, RRO și SG) au arătat în manieră unitară că nu a existat nicio îmbunătățire asociată adăugării bevacizumab la brațul RT/T comparativ cu utilizarea numai a în brațul RT/T.

Adăugarea bevacizumab la RT/T nu a demonstrat beneficii clinice în studiul BO25041 la 60 copii și adolescenți evaluabili, nou-diagnosticați cu gliom de grad înalt cerebelar sau peduncular (HGG) localizat supratentorial sau infratentorial (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Sarcom de țesuturi moi

Într-un studiu randomizat de fază II (BO20924), un număr total de 154 de pacienți cu vârsta ≥ 6 luni și < 18 ani cu rbdomiosarcom metastazat nou diagnosticat și sarcom de țesuturi moi de alt tip decât rbdomiosarcom, au fost tratați cu terapia standard (terapie de inducție cu IVADO/IVA +/- terapie locală urmată de terapie de întreținere cu vinorelbina și ciclofosfamidă), în asociere sau nu cu bevacizumab (2,5 mg/kg/săptămână) pentru o durată totală a tratamentului de aproximativ 18 luni. La momentul analizei finale principale, criteriul final de evaluare principal al studiului reprezentat de supraviețuirea fără evenimente (SFE) evaluat prin recenzie centrală independentă, nu a demonstrat o diferență semnificativă statistic între cele două brațe de tratament, cu o valoare a RR de 0,93 (Î 95%: 0,61, 1,41; valoarea p = 0,72). Conform evaluării comitetului independent de evaluare central, diferența dintre RRO a fost de 18% (Î: 0,6%, 35,3%) între cele două brațe de tratament, la cei câțiva pacienți care au avut tumora evaluabilă la momentul inițial și au avut un răspuns confirmat înainte de a li se administra orice terapie locală: 27/75 pacienți (36,0%, Î 95%: 25,2%, 47,9%) în brațul cu chimioterapie și 34/63 pacienți (54,0%, Î 95%: 40,9%, 66,6%) în brațul cu BV + chimioterapie. Analiza finală a supraviețuirii globale (SG) la această populație de pacienți nu a arătat niciun beneficiu semnificativ clinic din asocierea de bevacizumab cu chimioterapie.

Adăugarea bevacizumab la terapia standard nu a demonstrat beneficii clinice în studiul clinic BO20924, efectuat la 71 de copii evaluabili (cu vârsta între 6 luni și sub 18 ani) cu rbdomiosarcom metastazat și sarcom de țesuturi moi de alt tip decât rbdomiosarcom (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Incidența evenimentelor adverse, inclusiv a evenimentelor adverse de grad ≥ 3 și a evenimentelor adverse grave, a fost similară între cele două brațe de tratament. Nu s-au înregistrat evenimente adverse care să ducă la deces în niciunul dintre brațele de tratament; toate decesele au fost atribuite progresiei bolii. Se pare că adăugarea bevacizumab la terapia multimodală standard a fost bine tolerată la această categorie de copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datele de farmacocinetică pentru bevacizumab sunt disponibile din zece studii clinice la pacienții cu tumori solide. În toate studiile clinice, bevacizumab a fost administrat ca perfuzie intravenoasă. Viteza de administrare a perfuziei s-a bazat pe tolerabilitate, cu o durată a perfuziei inițiale de 90 minute. Farmacocinetica bevacizumab a fost liniară, la doze variind de la 1 la 10 mg/kg.

Distribuție

Valoarea reprezentativă pentru volumul compartimentului central (V_c) a fost de 2,73 l la femei și, respectiv de 3,28 l la bărbați, valori care sunt în intervalul care a fost descris pentru IgG și alți anticorpi monoclonali. Valoarea reprezentativă pentru volumul compartimentului periferic (V_p) a fost de 1,69 l la femei și, respectiv de 2,35 l la bărbați, când bevacizumab este administrat concomitent cu medicamente antineoplazice. După corecția pentru greutatea corporală, bărbații au un V_c mai mare (+20%) față de femei.

Metabolizare

Analiza metabolizării bevacizumab la iepuri după o doză unică intravenos de bevacizumab marcat cu ^{125}I a arătat că profilul metabolic a fost similar cu cel anticipat pentru o moleculă nativă de IgG care nu se leagă de FCEV. Metabolizarea și eliminarea bevacizumab este similară IgG endogene și anume, în principal prin catabolism proteolitic în organism, incluzând celule endoteliale și nu se bazează, în principal, pe eliminarea renală sau hepatică. Legarea IgG de receptorul FcRn determină protecția față de metabolismul celular și un timp de înjumătățire prin eliminare lung.

Eliminare

Valoarea clearance-ului este, în medie, egală cu 0,188 l/zi la femei și, respectiv 0,220 l/zi la bărbați. După corecția pentru greutatea corporală, bărbații au un clearance al bevacizumab mai mare (+ 17%) față de femei. ținând seama de modelul dublu compartimental, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 18 zile pentru pacienții reprezentativi femei și de 20 zile pentru pacienții reprezentativi bărbați.

Albuminemia scăzută și încărcarea tumorală crescută sunt, în general, elocvente pentru severitatea bolii. Clearance-ul bevacizumab a fost cu aproximativ 30% mai rapid la pacienții cu valori scăzute ale albuminelor serice și cu 7% mai rapid la subiecții cu încărcare tumorală crescută, atunci când au fost comparați cu pacienți reprezentativi cu o valoare medie a albuminemiciei și a încărcării tumorale.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Pentru a evalua efectele caracteristicilor demografice s-au analizat datele de farmacocinetică la pacienți adulți, copii și adolescenți. La adulți, rezultatele nu au indicat nicio diferență semnificativă în farmacocinetica bevacizumab în funcție de vârstă.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii clinice care să investigheze farmacocinetica bevacizumab la pacienții cu insuficiență renală, deoarece rinichii nu sunt organele principale pentru metabolizarea sau eliminarea bevacizumab.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice care să investigheze farmacocinetica bevacizumab la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece ficatul nu este organul principal pentru metabolizarea sau eliminarea bevacizumab.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica bevacizumab a fost evaluată la 152 de pacienți copii, adolescenți și adulți de vârstă tânără (cu vârsta între 7 luni și 21 de ani, cu greutatea între 5,9 și 125 kg) înrolați în 4 studii clinice efectuate folosind un model de farmacocinetică populațională. Rezultatele de farmacocinetică demonstrează că valorile clearance-ului și a volumului de distribuție corespunzătoare bevacizumab au fost comparabile între pacienții copii, adolescenți și adulți de vârstă tânără, atunci când au fost normalizate în funcție de greutatea corporală, existând tendința ca expunerea să scadă pentru valori descrescătoare ale greutății. Vârsta nu s-a asociat cu profilul farmacocinetic al bevacizumab, atunci când s-a ținut cont de greutatea corporală.

Farmacocinetica bevacizumab a fost bine caracterizată prin intermediul modelului pediatric de farmacocinetică populațională la 70 de pacienți în studiul BO20924 (cu vârsta între 1,4 și 17,6 ani; cu greutatea între 11,6 și 77,5 kg) și la 59 de pacienți în studiul BO25041 (cu vârsta între 1 și 17 ani; cu greutatea între 11,2 și 82,3 kg). În studiul BO20924, expunerea la bevacizumab a fost în general mai mică comparativ cu un pacient adult obișnuit, pentru aceeași doză. În studiul BO25041, expunerea la bevacizumab a fost în general similară comparativ cu un pacient adult obișnuit, pentru aceeași doză. În ambele studii, a existat o tendință de scădere a expunerii la bevacizumab pentru valori mai mici ale greutății corporale.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii cu durată de până la 26 săptămâni efectuate la maimuțe cynomolgus, a fost observată apariția displaziei la nivelul cartilajelor de creștere la animalele tinere cu cartilaje deschise, la o concentrație plasmatică medie de bevacizumab sub concentrațiile terapeutice medii așteptate la om. La iepuri s-a constatat că bevacizumab inhibă vindecarea rănilor la doze sub dozele clinice propuse. Efectele asupra vindecării rănilor au fost total reversibile.

Nu au fost efectuate studii pentru a evalua potențialul carcinogen și mutagen al bevacizumab.

Nu au fost efectuate studii specifice la animale pentru a evalua efectul asupra fertilității. Cu toate acestea, se poate anticipa un efect advers asupra fertilității feminine deoarece studiile privind toxicitatea după doze repetate au arătat o inhibare a maturării foliculilor ovarieni și o scădere/absență a corpilor luteali, precum și o scădere asociată a greutății uterine și ovariene ca și o scădere a numărului de cicluri estrale.

Administrat la iepuri, bevacizumab s-a dovedit embriotoxic și teratogen. Efectele observate au inclus scăderea greutății femelei și fetoșilor, un număr crescut de resorbții fetale și o incidență crescută a malformațiilor scheletice fetale și macroscopice specifice. Efectele adverse fetale au fost observate la toate dozele testate, dintre care cea mai mică doză a determinat concentrații plasmatiche medii de aproximativ 3 ori mai mari decât cele obținute la oamenii cărora li se administrează 5 mg/kg la interval de două săptămâni. Informații privind cazurile de malformații fetale raportate în perioada ulterioară punerii pe piață sunt furnizate la pct. 4.6 și 4.8.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Trehaloză dihidrat

Fosfat de sodiu monobazic monohidrat

Fosfat disodic
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

La diluarea cu soluții de glucoză (5%) s-a observat un profil de degradare al bevacizumab dependent de concentrație.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

30 de luni

Medicament diluat

Stabilitatea chimică și fizică după diluare în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) a fost demonstrată pentru 30 zile la 2°C – 8°C și suplimentar 48 ore la o temperatură de cel mult 30°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea privind durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare revine utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi de 2°C – 8°C, cu excepția cazurilor când diluarea a fost realizată în condiții de asepsie controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

4 ml soluție într-un flacon (sticlă de tip I) închis cu un dop (din cauciuc butilic), care conține 100 mg de bevacizumab.

16 ml soluție într-un flacon (sticlă de tip I) închis cu un dop (din cauciuc butilic), care conține 400 mg de bevacizumab.

Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu agitați flaconul.

Alymsys trebuie preparat de către personalul medical, în condiții aseptice, pentru asigurarea sterilității soluției preparate. Pentru prepararea Alymsys trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile.

Cantitatea necesară de bevacizumab trebuie extrasă și diluată până la volumul de administrare necesar cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Concentrația soluției finale de bevacizumab trebuie menținută în intervalul 1,4 mg/ml și 16,5 mg/ml. În majoritatea cazurilor cantitatea necesară de Alymsys poate fi diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/mL (0,9%) până la un volum total de 100 ml.

Nu au fost observate incompatibilități ale Alymsys cu pungile din clorură de polivinil sau din poliiolefină sau cu trusele de perfuzie.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie să fie verificate vizual înainte de utilizare, pentru decelarea oricăror particule sau modificări de culoare.

Alymsys este de unică folosință, deoarece medicamentul nu conține conservanți antimicrobieni. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1509/001 – 100 mg/4 ml
EU/1/20/1509/002 – 400 mg/16 ml

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 martie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Alymsys 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
bevacizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de concentrat conține bevacizumab 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Trehaloză dihidrat, fosfat de sodiu monobazic monohidrat, fosfat disodic, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon a 4 ml
100 mg/4 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după diluare
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1509/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI**

FLACON

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Alymsys 25 mg/ml concentrat steril
bevacizumab
i.v. după diluare

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg/4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Alymsys 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
bevacizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de concentrat conține bevacizumab 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Trehaloză dihidrat, fosfat de sodiu monobazic monohidrat, fosfat disodic, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon a 16 ml

400 mg/16 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după diluare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1509/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Alymsys 25 mg/ml concentrat steril
bevacizumab
i.v. după diluare

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

400 mg/16 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Alymsys 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă bevacizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Alymsys și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Alymsys
3. Cum să utilizați Alymsys
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Alymsys
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Alymsys și pentru ce se utilizează

Substanța activă din compoziția Alymsys este un anticorp monoclonal umanizat (un tip de proteină care este produsă în mod normal de sistemul imunitar pentru a apăra corpul de infecții și cancer), numit bevacizumab. Bevacizumab se leagă selectiv de o proteină numită factorul de creștere a endoteliului vascular uman (FCEV), care se găsește în interiorul pereților vaselor de sânge și limfatice din organism. Proteina FCEV determină creșterea vaselor de sânge în interiorul tumorii, iar aceste vase furnizează tumorii substanțe nutritive și oxigen. Odată ce bevacizumab s-a legat de FCEV, extinderea tumorii este prevenită prin blocarea creșterii vaselor de sânge care îi furnizează substanțe nutritive și oxigen.

Alymsys este un medicament utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer în stadiu avansat al intestinului gros, adică cu cancer de colon sau de rect. Alymsys va fi administrat în asociere cu chimioterapie care conține un medicament de tip fluoropirimidină.

Alymsys este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer de sân cu metastaze. Atunci când se utilizează la pacientele cu cancer de sân, va fi administrat împreună cu un medicament chimioterapeutic numit paclitaxel sau capecitabină.

Alymsys este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici. Alymsys va fi administrat în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină.

Alymsys este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, când celulele afectate de cancer au mutații specifice ale unei proteine denumite receptorul pentru factorul de creștere epidermal (EGFR). Alymsys va fi administrat în asociere cu erlotinib.

Alymsys este utilizat, de asemenea, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de rinichi în stadiu avansat. Când este utilizat la pacienții cu cancer de rinichi, va fi administrat împreună cu un alt tip de medicament numit interferon.

Alymsys este utilizat, de asemenea, pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer ovarian epitelial în stadiu avansat, al trompelor uterine sau cancer primar peritoneal. Atunci când este utilizat la pacientele cu cancer ovarian epitelial, al trompelor uterine sau cancer primar peritoneal, va fi administrat în asociere cu carboplatină și paclitaxel.

Atunci când este utilizat la pacientele adulte cu cancer ovarian epitelial în stadiu avansat, cancer al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar, la care boala a recidivat la cel puțin 6 luni după ultimul tratament cu o schemă chimioterapeutică care a conținut un medicament pe bază de săruri de platină, Alymsys va fi administrat în asociere cu carboplatină și gemcitabină sau cu carboplatină și paclitaxel.

Atunci când este utilizat la pacientele adulte cu cancer ovarian epitelial în stadiu avansat, cancer al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar, la care boala a recidivat la cel mult 6 luni după ultimul tratament cu o schemă chimioterapeutică care a conținut un medicament pe bază de săruri de platină, Alymsys va fi administrat în asociere cu topotecan sau doxorubicină lipozomală polietilenglicată. Alymsys este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer de col uterin persistent, recurent sau cu metastaze. Alymsys va fi administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatină sau, în mod alternativ, cu paclitaxel și topotecan, la pacientele care nu sunt eligibile pentru tratamentul cu săruri de platină.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Alymsys

Nu utilizați Alymsys dacă:

- sunteți alergic la bevacizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- sunteți alergic la medicamente obținute din celule ovariene de hamster chinezesc (COH) sau la alți anticorpi monoclonali umani sau umanizați recombinanți.
- sunteți gravidă.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Alymsys, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Este posibil ca Alymsys să crească riscul de perforație a peretelui intestinal. Dacă aveți afecțiuni care determină inflamație în interiorul abdomenului (de exemplu diverticulită, ulcer gastric, colită asociată cu chimioterapia), vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.
- Alymsys poate crește riscul apariției unei căi anormale de comunicare sau un pasaj între două organe sau vase de sânge. Riscul de a dezvolta căi de comunicare între vagin și orice părți ale intestinului poate fi mai crescut dacă aveți cancer de col uterin persistent, recurent sau cu metastaze.
- Acest medicament poate crește riscul de sângerare sau poate influența procesul de vindecare a răniilor chirurgicale. Dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală, dacă ați avut o intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 zile sau dacă încă aveți o rană nevindecată după o intervenție chirurgicală, nu trebuie să vi se administreze acest medicament.
- Alymsys poate crește riscul de a dezvolta infecții grave ale pielii sau ale straturilor inferioare ale pielii, în special dacă ați avut perforații ale peretelui intestinal sau probleme cu cicatrizarea rănilor.
- Alymsys poate duce la creșterea tensiunii arteriale. Dacă aveți tensiune arterială mare care nu este bine controlată cu medicamente antihipertensive, vă rugăm să discutați cu medicul

dumneavoastră, deoarece înainte de începerea tratamentului cu Alymsys trebuie asigurat faptul că tensiunea arterială este menținută sub control.

- Dacă aveți sau ați avut un anevrism (mărirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau o ruptură în peretele unui vas de sânge.
- Acest medicament poate crește riscul prezenței proteinelor în urină, dacă aveți deja tensiune arterială mare.
- Riscul formării de cheaguri de sânge în artere (un tip de vase de sânge) poate crește dacă aveți vârsta peste 65 ani, dacă aveți diabet zaharat sau dacă în trecut ați avut cheaguri de sânge în artere. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră, deoarece cheagurile de sânge pot determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.
- Alymsys poate crește, de asemenea, riscul apariției cheagurilor de sânge în vene (un tip de vase de sânge).
- Acest medicament poate determina sângerare, în special sângerare indusă de prezența tumorii. Vă rugăm să vă adresați medicului dacă dumneavoastră sau cineva din familia dumneavoastră are tendința de a prezenta sângerări sau dacă luați medicamente pentru subțierea sângelui, din orice cauză.
- Alymsys poate provoca sângerări în interiorul și în jurul creierului dvs. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți cancer cu metastaze care vă afectează creierul.
- Este posibil ca Alymsys să crească riscul de sângerare la nivelul plămânilor, incluzând tuse sau eliminare de sânge. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă ați observat acest lucru anterior.
- Alymsys poate crește riscul instalării unei reduceri a funcției inimii. Este important ca medicul dumneavoastră să știe dacă vi s-au administrat vreodată antraciline (de exemplu, doxorubicină, un tip special de chimioterapeutice utilizate pentru tratamentul unor tipuri de cancer) sau ați făcut radioterapie la nivelul pieptului sau dacă aveți o afecțiune a inimii.
- Acest medicament poate duce la apariția infecțiilor și scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule ale sângelui importante pentru protejarea dumneavoastră împotriva bacteriilor).
- Este posibil ca Alymsys să determine hipersensibilitate (inclusiv șoc anafilactic) și/sau reacții la administrarea perfuziei (reacții legate de injecția cu acest medicament). Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă ați avut anterior probleme după administrarea injecțiilor, cum sunt amețeli/senzație de leșin, senzație de lipsă de aer, umflare sau erupție trecătoare pe piele.
- O reacție adversă neurologică rară, numită sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR), a fost asociată tratamentului cu Alymsys. Dacă aveți dureri de cap, tulburări de vedere, stare de confuzie sau convulsii cu sau fără tensiune arterială mare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.
- La pacienții cu vârsta sub 18 ani tratați cu Alymsys s-a observat necrozarea țesutului osos (osteonecroză) în cazul unor oase, altele decât cele de la nivelul maxilarului. Durere la nivelul gurii, dinților și/sau maxilarului, umflare sau leziuni la nivelul gurii, senzație de amorțeală sau greutate la nivelul maxilarului sau pierderea unui dinte pot fi semnele și simptomele distrugerii osului maxilarului (osteonecroză). Spuneți imediat medicului dumneavoastră și dentistului dacă prezentați oricare dintre acestea.

Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră, chiar dacă v-ați aflat în oricare dintre situațiile menționate mai sus, numai în trecut.

Înainte de a vi se administra Alymsys sau în timp ce sunteți tratat cu Alymsys:

- dacă aveți sau ați avut durere la nivelul gurii, al dinților și/sau al maxilarului, umflături sau leziuni în gură, amorțeală sau o senzație de greutate în maxilar sau ați pierdut un dinte, spuneți imediat medicului dumneavoastră și dentistului.
- dacă aveți nevoie de un tratament stomatologic invaziv sau vi se va efectua o intervenție chirurgicală dentară, spuneți medicului dentist că sunteți în tratament cu Alymsys, mai ales dacă sunteți tratat deja sau vi s-a administrat într-un vas de sânge o injecție cu bifosfonați.

Este posibil să vi se recomande să efectuați un control stomatologic înainte de a începe tratamentul cu Alymsys.

Alymsys a fost conceput și fabricat pentru a trata cancerul prin injectare în fluxul sangvin. El nu a fost conceput și fabricat pentru injectare în ochi. Prin urmare, nu este autorizat pentru utilizarea în acest mod. Atunci când Alymsys este injectat direct în ochi (mod de administrare neaprobat), pot apărea următoarele reacții adverse:

- Infecție sau inflamație la nivelul globului ocular,
- Înroșire a ochiului, particule mici sau pete în câmpul vizual (flocoane vitroase), durere la nivelul ochiului,
- Vedere cu sclipiri de lumină cu flocoane vitroase, progresând până la pierderea parțială vederii,
- Creștere a presiunii în interiorul ochiului,
- Sângerare în ochi.

Copii și adolescenți

Alymsys nu este recomandat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, întrucât pentru acest grup de pacienți nu s-au stabilit siguranța și beneficiile acestui medicament.

Alymsys împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Administrarea de Alymsys împreună cu un alt medicament numit sunitinib malat (prescris pentru tratamentul cancerului renal sau gastro-intestinal), poate cauza reacții adverse severe. Discutați cu medicul dumneavoastră pentru a fi sigur că nu vi se administrează în același timp aceste medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vi se administrează tratamente pe bază de săruri de platină sau taxani pentru tratamentul cancerului de plămâni sau de sân, cu metastaze. Aceste tratamente, utilizate în asociere cu Alymsys, pot crește riscul de reacții adverse severe.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă ați urmat recent sau urmați radioterapie.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Nu trebuie să utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă. Alymsys poate afecta fătul, deoarece poate opri formarea de vase de sânge noi. Medicul dumneavoastră trebuie să vă sfătuiască despre utilizarea unor metode contraceptive în timpul tratamentului cu Alymsys și cel puțin 6 luni după ultima doză de Alymsys.

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, cereți sfatul medicului sau farmacistului înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să vă alăptați copilul în timpul tratamentului cu Alymsys și cel puțin 6 luni după ultima doză de Alymsys, deoarece acest medicament poate să influențeze creșterea și dezvoltarea copilului dumneavoastră.

Alymsys poate afecta fertilitatea femeilor. Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră pentru mai multe informații.

Femeile aflate în premenopauză (femei care au un ciclu menstrual) pot observa că ciclurile lor devin neregulate sau lipsesc și pot prezenta afectarea fertilității. Dacă vă doriți copii, trebuie să discutați aceasta cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-a demonstrat că Alymsys vă reduce capacitatea de a conduce sau folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate stări de somnolență sau de leșin asociate utilizării Alymsys. Dacă prezentați simptome care vă afectează vederea, capacitatea de concentrare sau de reacție, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje până la dispariția simptomelor.

Alymsys conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Alymsys

Doze și frecvența administrării

Doza de Alymsys necesară depinde de greutatea dumneavoastră și de tipul de cancer care urmează a fi tratat. Doza recomandată este de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg sau 15 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală. Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza de Alymsys potrivită. Veți fi tratat cu Alymsys o dată la interval de 2 sau 3 săptămâni. Numărul perfuziilor care vi se vor administra depinde de modul în care răspundeți la tratament. Administrarea acestui medicament trebuie să continue până când Alymsys nu mai poate opri creșterea tumorii. Medicul va discuta aceasta cu dumneavoastră.

Mod și cale de administrare

Nu agitați flaconul. Alymsys este un concentrat pentru soluție perfuzabilă. În funcție de doza care v-a fost prescrisă, o parte sau întreg conținutul unui flacon de Alymsys va fi diluat cu o soluție de clorură de sodiu înainte de utilizare. Un medic sau o asistentă medicală vă va administra soluția diluată de Alymsys prin perfuzie intravenoasă (picurare într-una din vene). Prima perfuzie vi se va administra pe durata a 90 minute. Dacă aceasta a fost bine tolerată, a doua perfuzie poate să fie administrată pe durata a 60 minute. Perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 minute.

Administrarea Alymsys trebuie oprită temporar

- dacă dezvoltați hipertensiune arterială severă care necesită tratament cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale,
- dacă aveți probleme cu vindecarea plăgii după o intervenție chirurgicală,
- dacă urmează să fiți supuși unei intervenții chirurgicale.

Administrarea Alymsys trebuie oprită definitiv dacă apar

- hipertensiune arterială severă care nu poate fi controlată cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale; sau o creștere bruscă și severă a tensiunii arteriale,
- prezența proteinelor în urină, însoțită de edeme corporale,
- o perforație în peretele intestinului,
- o cale anormală de comunicare de tip tubular sau un pasaj între trahee și esofag, între organele interne și piele, între vagin și orice părți ale intestinului sau între alte țesuturi care, în mod normal nu sunt în legătură (fistulă) și sunt considerate de medicul dumneavoastră ca fiind severe,
- infecții grave ale pielii sau ale straturilor inferioare ale pielii,
- un cheag de sânge în artere,
- un cheag de sânge în vasele de sânge de la nivelul plămânilor,
- orice sângerare severă.

Dacă se administrează prea mult Alymsys

- puteți manifesta o migrenă severă. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să discutați imediat cu

medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă este omisă o doză de Alymsys

- medicul dumneavoastră va decide când trebuie să vă fie administrată următoarea doză de Alymsys. Trebuie să discutați despre aceasta cu medicul dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați Alymsys

Oprirea tratamentului dumneavoastră cu Alymsys poate determina oprirea efectului asupra creșterii tumorii. Nu opriți tratamentul decât dacă ați discutat despre aceasta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse menționate mai jos au fost constatate în cazul administrării Alymsys asociere cu chimioterapie. Aceasta nu înseamnă neapărat că aceste reacții adverse au fost determinate strict de către Alymsys.

Reacții alergice

Dacă aveți o reacție alergică, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau unui membru din personalul medical. Semnele pot include: dificultate în respirație sau durere în piept. Puteți prezenta, de asemenea, înroșirea pielii, înroșirea feței sau erupție trecătoare pe piele, frisoane și tremurături, senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături), umflare, senzație de leșin, bătăi rapide ale inimii și pierderea stării de conștiență.

Trebuie să cereți ajutor imediat, dacă suferiți de oricare dintre reacțiile adverse menționate mai jos.

Reacțiile adverse severe, care pot fi **foarte frecvente**, (pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10) includ:

- tensiune arterială mare,
- senzație de amorțeli sau furnicăături la nivelul mâinilor sau a labei picioarelor,
- scăderea numărului celulelor din sânge, incluzând globulele albe care ajută la protecția împotriva infecțiilor (aceasta poate fi însoțită de febră) și celulele care ajută la coagularea sângelui,
- senzație de slăbiciune și lipsă de energie,
- oboseală,
- diaree, greață, vărsături și durere abdominală.

Reacțiile adverse severe, care pot fi **frecvente**, (pot afecta cel mult 1 până la 10 utilizatori) includ:

- perforație a intestinului,
- sângerare, inclusiv sângerare la nivelul plămânilor la pacienți cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici,
- blocare a arterelor de către un cheag de sânge,
- blocare a venelor de către un cheag de sânge,
- blocare a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor de către un cheag de sânge,
- blocare a venelor de la nivelul picioarelor de către un cheag de sânge,
- insuficiență cardiacă,
- vindecare dificilă a rănilor după intervenții chirurgicale,
- roșeață, descumare, sensibilitate, durere sau apariția de vezicule la nivelul degetelor sau labei picioarelor,

- scădere a numărului de globule roșii din sânge,
- lipsă de energie,
- tulburări la nivelul stomacului și intestinului,
- durere la nivelul mușchilor și al articulațiilor, slăbiciune musculară,
- uscăciune a gurii însoțită de sete și/sau reducere a volumului sau închiderea la culoare a urinei,
- inflamație a mucoasei umede de la nivelul cavității bucale și a intestinului, a plămânilor și a căilor aeriene, a aparatului reproducător și a tractului urinar,
- leziuni la nivelul gurii și al tubului care unește cavitatea bucală de stomac, care pot fi dureroase și pot cauza dificultăți la înghițire,
- durere, inclusiv durere de cap, durere de spate și durere în regiunea pelvină și anală,
- colectări purulente localizate,
- infecții, și în particular infecții ale sângelui sau vezicii urinare,
- reducerea aportului de sânge la creier sau accident vascular cerebral,
- somnolență,
- sângerări din nas,
- accelerare a bătăilor inimii (pulsului),
- blocare a activității intestinului,
- rezultate anormale ale testelor de urină (prezența de proteine în urină),
- scurtare a respirației sau concentrații scăzute de oxigen în sânge,
- infecții ale pielii sau ale straturilor profunde de sub piele,
- fistulă: cale anormală de comunicare de tip tubular între organele interne și piele sau alte țesuturi care nu comunică între ele în mod normal, inclusiv căi de comunicare între vagin și intestin la pacientele cu cancer de col uterin,
- reacții alergice (semnele pot include dificultate în respirație, înroșire la nivelul feței, erupție trecătoare pe piele, tensiune arterială mică sau mare, concentrații scăzute de oxigen în sânge, durere în piept sau greață/vărsături).

Reacțiile adverse severe, care pot fi **rare** (pot afecta 1 până la 1000 utilizatori) includ:

- reacție alergică subită, severă, cu dificultate în respirație, umflare, senzație de leșin, bătăi rapide ale inimii, transpirație și pierderea stării de conștiență (șoc anafilactic).

Reacțiile adverse severe cu frecvență **necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile) includ:

- infecții grave ale pielii sau ale straturilor profunde de sub piele, în special dacă ați prezentat perforații ale peretelui intestinului sau vindecarea dificilă a rănilor,
- efect negativ asupra capacității unei femei de a avea copii (pentru mai multe recomandări, consultați paragrafele aflate sub lista reacțiilor adverse),
- o tulburare la nivelul creierului caracterizată prin simptome care includ crize convulsive, durere de cap, stare de confuzie și tulburări de vedere (sindromul encefalopatiei posterioare reversibile sau SEPR),
- simptome care sugerează modificarea funcționării normale a creierului (dureri de cap, tulburări de vedere, stare de confuzie sau convulsii) și tensiune arterială mare,
- lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme și disecții de arteră),
- blocare a unui(unor) vas(e) de sânge mici de la nivelul rinichiului,
- tensiune arterială anormal de mare în vasele de sânge de la nivelul plămânilor, ceea ce determină ca partea dreaptă a inimii să funcționeze mai greu decât în mod normal,
- perforație la nivelul peretelui cartilajului care separă nările nasului,
- perforație la nivelul stomacului sau a intestinului,
- leziune deschisă sau perforație la nivelul mucoasei stomacului sau a intestinului subțire (semnele pot include durere abdominală, senzație de balonare, scaune negre lucioase sau scaune cu sânge (fecale) sau vărsături cu sânge),
- sângerare în partea inferioară a intestinului gros,
- leziuni la nivelul gingiilor, cu expunerea unei părți a osului maxilarului, care nu se vindecă și care pot fi asociate cu durere și inflamație a țesutului care le înconjoară (pentru mai multe

- recomandări, consultați paragrafele aflate sub lista de reacții adverse),
- perforație a vezicii biliare (simptomele și semnele pot include durere abdominală, febră și greață/vărsături).

Trebuie să cereți ajutor cât mai curând posibil, dacă suferiți de oricare dintre reacțiile adverse menționate mai jos.

Reacțiile adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10) care nu au fost severe includ:

- constipație,
- pierdere a poftei de mâncare,
- febră,
- tulburări la nivelul ochilor (inclusiv creșterea secreției lacrimale),
- tulburări de vorbire,
- modificări ale percepției gustului,
- secreții nazale abundente,
- uscăciune a pielii, descuamare și inflamație a pielii, modificare a culorii pielii,
- scădere în greutate,
- sângerări nazale.

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta cel mult 1 până la 10 utilizatori) care nu au fost severe includ:

- modificări ale vocii și răgușeală.

Pacienții cu vârsta peste 65 ani prezintă un risc crescut de a manifesta următoarele reacții adverse:

- cheaguri de sânge în artere care pot conduce la un accident vascular cerebral sau infarct de miocard,
- scădere a numărului globulelor albe din sânge și a celulelor care ajută la coagularea sângelui,
- diaree,
- stare de rău,
- dureri de cap,
- oboseală,
- tensiune arterială mare.

Alymsys poate determina și modificări ale testelor de laborator pe care vi le face medicul dumneavoastră. Acestea includ o scădere a numărului globulelor albe din sânge, în particular al neutrofilelor (un tip de globule albe care protejează împotriva infecțiilor) sanguine; prezența proteinelor în urină; scăderea potasiului din sânge, a sodiului sau fosforului (mineral) din sânge; creșterea glucozei din sânge; creșterea fosfatazei alcaline (o enzimă) sanguine; creșterea creatininei serice (o proteină măsurată printr-un test de sânge pentru a vedea cât de bine funcționează rinichii); scăderea concentrației de hemoglobină (se găsește în globulele roșii ale sângelui și transportă oxigen), care poate fi severă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Alymsys

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau pe eticheta flaconului, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Soluțiile perfuzabile trebuie utilizate imediat după diluare. Dacă nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea privind durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare revine utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi de 2°C - 8°C, cu excepția cazurilor când soluțiile perfuzabile au fost preparate într-un mediu steril. Când diluarea a avut loc într-un mediu steril, Alymsys este stabil o perioadă de până la 30 zile la 2°C - 8°C după diluare și o perioadă de până la 48 ore la temperaturi care nu depășesc 30°C.

Nu utilizați Alymsys dacă observați orice particule străine sau modificări de culoare înainte de administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Alymsys

- Substanța activă este bevacizumab. Fiecare ml de concentrat conține bevacizumab 25 mg, corespunzător la 1,4 până la 16,5 mg/ml, atunci când diluarea se efectuează conform recomandărilor.
- Fiecare flacon a 4 ml conține bevacizumab 100 mg, corespunzător la 1,4 mg/ml, atunci când diluarea se efectuează conform recomandărilor.
- Fiecare flacon a 16 ml conține bevacizumab 400 mg, corespunzător la 16,5 mg/ml, atunci când diluarea se efectuează conform recomandărilor.
- Celelalte componente sunt trehaloză dihidrat, fosfat de sodiu monobazic monohidrat, fosfat disodic, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 „Alymsys conține sodiu”).

Cum arată Alymsys și conținutul ambalajului

Alymsys este un concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril). Concentratul este un lichid incolor până la gălbui sau brun deschis, cu opalescență aflat într-un flacon de sticlă cu dop din cauciuc. Fiecare flacon conține bevacizumab 100 mg în 4 ml soluție sau 400 mg în 16 ml soluție. Fiecare cutie de Alymsys conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Zentiva, k.s.
Тел.: +35924417136

Česká republika

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

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

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

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058

Malta

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

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tel.: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Sverige
Medical Valley Invest AB
Tel: +46 40 122131

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

United Kingdom (Northern Ireland)
Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru bevacizumab, concluziile științifice sunt următoarele:

Reacții de tip anafilactic și anafilactoid sunt incluse în RCP, pct. 4.8 la “Reacții de hipersensibilitate / reacții la administrarea perfuziei”. Cu toate acestea, având în vedere datele disponibile din literatură și raportările spontane privind șocul anafilactic, inclusiv o relație temporală apropiată, rezultatul pozitiv obținut la întreruperea terapiei și/sau reluarea tratamentului și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că, o relație cauzală între bevacizumab și șocul anafilactic este cel puțin o posibilitate rezonabilă.

PRAC a concluzionat că, informațiile despre produs ale medicamentelor care conțin bevacizumab, ar trebui modificate în consecință.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru bevacizumab, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin bevacizumab este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață.