

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alymsys 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 25 mg bevacizumab*.

Varje 4 ml injektionsflaska innehåller 100 mg bevacizumab.

Varje 16 ml injektionsflaska innehåller 400 mg bevacizumab.

För rekommendationer om spädning och annan hantering, se avsnitt 6.6.

*Bevacizumab är en rekombinant humaniserad monoklonal antikropp framställd genom DNA-teknik i Chinese hamster ovary (CHO) celler).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Färglös till svagt gul eller svagt brun vätska med opalescens.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alymsys i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektalcancer.

Alymsys i kombination med paklitaxel är indicerat som första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserad bröstcancer. För ytterligare information angående human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2)-status, se avsnitt 5.1.

Alymsys i kombination med capecitabin är indicerat som första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserad bröstcancer hos vilka behandling med andra kemoterapier inklusive taxaner eller antracykliner inte anses lämpliga. Patienter som har fått taxan och antracyklininnehållande regimer som adjuvant behandling inom de senaste 12 månaderna ska exkluderas från behandling med Alymsys i kombination med capecitabin. För ytterligare information angående HER2status, se avsnitt 5.1.

Alymsys, i tillägg till platinabaserad kemoterapi, är indicerat som första linjens behandling av vuxna patienter med inoperabel avancerad, metastaserad eller recidiverad icke-småcellig lungcancer undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer.

Alymsys i kombination med erlotinib är indicerat som första linjens behandling av vuxna patienter med inoperabel avancerad, metastaserad eller recidiverande icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-aktiverande mutationer (se avsnitt 5.1).

Alymsys i kombination med interferon alfa-2a är indicerat som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer.

Alymsys i kombination med karboplatin och paklitaxel är indicerat som front line-behandling (primärbehandling) av vuxna patienter med avancerad (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stadium III B, III C och IV) epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer (se avsnitt 5.1).

Alymsys i kombination med karboplatin och gemcitabin eller i kombination med karboplatin och paklitaxel är indicerat för behandling av vuxna patienter vid första återfall av platinumkänslig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som inte tidigare fått behandling med bevacizumab eller andra VEGF-hämmare eller läkemedel som riktar sig mot VEGF-receptorn.

Alymsys i kombination med topotekan eller pegylerat liposomalt doxorubicin är indicerat för behandling av vuxna patienter vid platinumresistent recidiverande epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som inte fått fler än två tidigare kemoterapiregimer och som inte tidigare fått behandling med bevacizumab eller andra VEGF-hämmare eller läkemedel som riktar sig mot VEGF-receptorn (se avsnitt 5.1).

Alymsys i kombination med paklitaxel och cisplatin, eller alternativt med paklitaxel och topotekan hos patienter som inte kan få platinumbaserad behandling, är indicerat för behandling av vuxna patienter med kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Skaka inte injektionsflaskan.

Alymsys ska administreras under överinseende av en läkare som har erfarenhet av behandling med antineoplastiska läkemedel.

Dosering

Metastaserad kolorektalcancer (mCRC)

Den rekommenderade dosen av Alymsys givet som en intravenös infusion är antingen 5 mg/kg eller 10 mg/kg kroppsvikt varannan vecka eller 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg kroppsvikt var tredje vecka.

Det rekommenderas att behandlingen fortgår tills progression av den underliggande sjukdomen eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Metastaserad bröstcancer (mBC)

Den rekommenderade dosen av Alymsys är 10 mg/kg kroppsvikt givet varannan vecka eller 15 mg/kg kroppsvikt givet var tredje vecka som en intravenös infusion.

Det rekommenderas att behandlingen fortgår tills progression av den underliggande sjukdomen eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Första linjens behandling av NSCLC av icke-skivepiteltyp i kombination med platinabaserad kemoterapi

Alymsys ges som tillägg till platinabaserad kemoterapi i upp till 6 behandlingscykler följt av Alymsys som monoterapi tills sjukdomsprogress.

Den rekommenderade dosen av Alymsys är 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg kroppsvikt givet var tredje vecka som en intravenös infusion.

Klinisk nytta hos patienter med icke-småcellig lungcancer har visats med båda doserna 7,5 mg/kg respektive 15 mg/kg (se avsnitt 5.1).

Det rekommenderas att behandlingen fortgår tills progression av den underliggande sjukdomen eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Första linjens behandling av NSCLC av icke-skivepiteltyp med EGFR-aktiverande mutationer i kombination med erlotinib

Test för EGFR-mutation bör genomföras innan behandling med kombination av Alymsys och erlotinib påbörjas. Det är viktigt att en väl validerad och robust metod väljs för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat.

Den rekommenderade dosen av Alymsys när det används som tillägg till erlotinib är 15 mg/kg kroppsvikt givet var tredje vecka som en intravenös infusion.

Det rekommenderas att behandlingen med Alymsys som tillägg till erlotinib fortgår tills sjukdomsprogress.

Se den fullständiga produktresumén för erlotinib för dosering och administrering.

Avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer (mRCC)

Den rekommenderade dosen av Alymsys är 10 mg/kg kroppsvikt givet varannan vecka som en intravenös infusion.

Det rekommenderas att behandlingen fortgår tills progression av den underliggande sjukdomen eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Epitelial ovarial-, tubar- och primär peritonealcancer

Primärbehandling

Alymsys ges som tillägg till karboplatin och paklitaxel i upp till 6 cyklers behandling följt av fortsatt användning av Alymsys som monoterapi tills sjukdomsprogression, under maximalt 15 månader eller tills oacceptabel toxicitet, vilket som än inträffar först.

Den rekommenderade dosen av Alymsys är 15 mg/kg kroppsvikt som ges en gång var tredje vecka som en intravenös infusion.

Behandling vid återfall av platinumkänslig sjukdom

Alymsys ges i kombination med antingen karboplatin och gemcitabin i 6 cykler och upp till 10 cykler eller i kombination med karboplatin och paklitaxel i 6 cykler och upp till 8 cykler följt av fortsatt användning av Alymsys som monoterapi tills sjukdomsprogress. Den rekommenderade dosen av Alymsys är 15 mg/kg kroppsvikt givet var tredje vecka som en intravenös infusion.

Behandling vid recidiverande platinumresistent sjukdom

Alymsys ges i kombination med en av följande läkemedel: topotekan (givet varje vecka) eller pegylerat liposomalt doxorubicin. Den rekommenderade dosen av Alymsys är 10 mg/kg kroppsvikt givet varannan vecka som en intravenös infusion. När Alymsys administreras i kombination med topotekan (givet på dag 1–5, var tredje vecka), är den rekommenderade dosen av Alymsys 15 mg/kg kroppsvikt givet var tredje vecka som en intravenös infusion. Det rekommenderas att behandlingen fortgår tills sjukdomsprogress eller tills oacceptabel toxicitet uppstår (se avsnitt 5.1, studie MO22224).

Cervixcancer

Alymsys ges i kombination med en av följande kemoterapiregimer: paklitaxel och cisplatin eller paklitaxel och topotekan.

Den rekommenderade dosen av Alymsys är 15 mg/kg kroppsvikt givet var tredje vecka som en intravenös infusion.

Det rekommenderas att behandlingen fortgår tills sjukdomsprogress eller tills oacceptabel toxicitet uppstår (se avsnitt 5.1).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Inga dosjusteringar krävs för patienter ≥ 65 års ålder.

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av bevacizumab hos barn under 18 års ålder har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan ges.

Det finns ingen relevant användning av bevacizumab i den pediatrika populationen vid indikationerna för behandling av cancer i kolon, rektum, bröst, lunga, ovarium, äggledare, peritoneum, cervix och njure.

Administreringssätt

Alymsys används intravenöst. Den första dosen ska ges som en intravenös infusion under 90 minuter. Om den första infusionen tolereras väl, kan den andra dosen ges under 60 minuter. Om 60-minutersinfusionen tolereras väl, kan alla påföljande doser ges under 30 minuter.

Alymsys ska inte ges som intravenös injektion eller bolusinfusion.

Dosreduktion på grund av biverkningar rekommenderas inte. Om indicerat ska behandlingen antingen permanent eller tillfälligt avbrytas enligt beskrivning i avsnitt 4.4.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6. Infusioner med Alymsys ska inte administreras eller blandas med glukoslösningar. Alymsys får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne angivna i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot cellprodukter från Chinese hamster ovary (CHO) celler eller rekombinanta humana eller humaniserade antikroppar.
- Graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och satsnummer/batchnummer på det administrerade läkemedlet dokumenteras.

Gastrointestinala perforationer och fistlar (se avsnitt 4.8)

Patienter kan vid behandling med bevacizumab ha en högre risk för att utveckla gastrointestinal perforation och perforation av gallblåsan. Inflammatorisk process i buken kan vara en riskfaktor för gastrointestinala perforationer hos patienter med metastaserad kolorektalcancer och därför ska försiktighet iakttas vid behandling av dessa patienter. Tidigare strålning är en riskfaktor för gastrointestinal perforation hos patienter med kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer som behandlas med bevacizumab och alla patienter med gastrointestinal perforation hade tidigare fått strålning. Behandling ska sättas ut hos patienter som utvecklar gastrointestinal perforation.

Gastrointestinal-vaginal fistel i studien GOG-0240

Patienter som behandlas med bevacizumab för kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer har en ökad risk för fistlar mellan vagina och delar av magtarmkanalen (gastrointestinal-vaginal fistel). Tidigare strålning är en stor riskfaktor för utvecklingen av gastrointestinal-vaginal fistel och alla patienter med gastrointestinal-vaginal fistel hade tidigare fått strålning. Återfall av cancer inom tidigare strålfält är ytterligare en viktig riskfaktor för utvecklingen av gastrointestinal-vaginal fistel.

Icke gastrointestinala fistlar (se avsnitt 4.8)

Patienter kan ha en ökad risk för utveckling av fistlar under behandling med bevacizumab. Alymsys ska sättas ut permanent hos patienter med trakeoesofageala (TE) fistlar eller någon annan fistel av grad 4 [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.3)]. Begränsad information finns tillgänglig avseende fortsatt användning av Alymsys hos patienter med andra fistlar.

Vid inre fistel, som inte uppstår i magtarmkanalen, bör utsättande av Alymsys övervägas.

Sårläkningskomplikationer (se avsnitt 4.8)

Bevacizumab kan påverka sårläkningsprocessen negativt. Allvarliga sårläkningskomplikationer, inklusive anastomotiska komplikationer, med dödlig utgång har rapporterats. Behandling ska inte påbörjas förrän tidigast 28 dagar efter ett större kirurgiskt ingrepp eller då operationssåret helt har läkt. Hos patienter som under behandling upplever sårläkningskomplikationer ska behandling inte ges förrän såret helt har läkt. Behandling ska inte ges vid elektiv kirurgi.

Nekrotiserande fasciit, inklusive fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall rapporterats hos patienter behandlade med bevacizumab. Detta tillstånd är vanligtvis sekundärt till sårläkningskomplikationer, gastrointestinal perforation eller fistelbildning. Alymsysbehandling ska avbrytas hos patienter som utvecklar nekrotiserande fasciit och lämplig behandling ska omedelbart inledas.

Hypertension (se avsnitt 4.8)

En ökad förekomst av hypertension observerades hos patienter behandlade med bevacizumab. Kliniska säkerhetsdata tyder på att förekomsten av hypertension troligen är dosberoende. Känd hypertension ska behandlas adekvat innan behandling med Alymsys inleds. Det finns ingen information om bevacizumabs effekt på patienter som har okontrollerad hypertension då behandling inleds.

Kontroll av blodtrycket rekommenderas under behandling.

I de flesta fall kunde hypertensionen hållas under kontroll på ett adekvat sätt genom gängse antihypertensiv behandling anpassad för patientens individuella situation. Användning av diuretika för att behandla hypertension rekommenderas inte för patienter som erhåller cisplatinbaserad kemoterapi. Alymsys ska sättas ut permanent om medicinskt signifikant hypertension inte kan hållas under adekvat

kontroll med antihypertensiv behandling, eller om patienten utvecklar hypertensiv kris eller hypertensiv encefalopati.

Posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES) (se avsnitt 4.8)

Patienter behandlade med bevacizumab har i sällsynta fall utvecklat symtom som överensstämmer med *Posterior Reversibel Encefalopati-Syndrom* (PRES), som är ett sällsynt neurologiskt tillstånd som kan manifesteras med bland andra följande symtom: kramper, huvudvärk, mentala förändringar, synrubbning, eller kortikal blindhet, med eller utan hypertension. En diagnos av PRES kräver bekräftande datortomografi/magnetrontgen av hjärnan, magnetisk resonanstomografi (MRT) är att föredra. Hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas behandling av specifika symtom inklusive kontroll av hypertension parallellt med utsättning av Alymsys. Det är inte känt om det är säkert att återinsätta behandling med bevacizumab hos patienter som tidigare haft PRES.

Proteinuri (se avsnitt 4.8)

Patienter med en tidigare anamnes av hypertension kan ha en förhöjd risk för att utveckla proteinuri vid behandling med bevacizumab. Det finns tecken som tyder på att proteinuri av alla grader (US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3]) kan vara relaterat till dosen. Kontroll av proteinuri med urinsticka rekommenderas innan start och under behandling. Proteinuri av grad 4 (nefrotiskt syndrom) sågs hos upp till 1,4 % av patienterna behandlade med bevacizumab. Behandling ska sättas ut permanent hos patienter som utvecklar nefrotiskt syndrom (NCI-CTCAE v.3).

Arteriell tromboemboli (se avsnitt 4.8)

I kliniska prövningar var förekomsten av arteriella tromboemboliska reaktioner, inkluderande stroke, transitoriska ischemiska attacker (TIA) och hjärtinfarkt, högre hos patienter som fick bevacizumab i kombination med kemoterapi jämfört med dem som enbart fick kemoterapi.

Patienter, som behandlas med bevacizumab plus kemoterapi, med en tidigare anamnes av arteriell tromboembolism, diabetes eller med en ålder som överstiger 65 år har en högre risk för att utveckla arteriella tromboemboliska reaktioner under behandling. Försiktighet ska iaktas vid behandling av dessa patienter med Alymsys.

Behandling ska sättas ut hos patienter som utvecklar arteriella tromboemboliska reaktioner.

Venös tromboemboli (se avsnitt 4.8)

Patienter kan riskera att utveckla venös tromboemboli, inkluderande lungemboli, under behandling med Alymsys.

Patienter som behandlas med bevacizumab för kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer i kombination med paklitaxel och cisplatin kan ha en förhöjd risk för venösa tromboemboliska händelser.

Alymsys ska sättas ut hos patienter med livshotande (grad 4) tromboemboliska reaktioner, inklusive lungemboli (NCI-CTCAE v.3). Patienter med tromboemboliska reaktioner \leq grad 3 behöver noggrant följas upp (NCI-CTCAE v.3).

Blödningar

Patienter som behandlas med bevacizumab har en förhöjd risk för blödning, särskilt tumörförknippad blödning. Alymsys ska sättas ut hos patienter som får blödningar av grad 3 eller 4 under behandling med bevacizumab (NCI-CTCAE v.3) (se avsnitt 4.8).

Patienter med obehandlade metastaser i CNS exkluderades rutinmässigt från kliniska prövningar med bevacizumab, baserat på röntgenfynd eller tecken och symtom. Risken för CNS-blödning hos dessa patienter har därför inte utvärderats prospektivt i randomiserade kliniska studier (se avsnitt 4.8). Patienter ska kontrolleras avseende tecken och symtom på CNS-blödning och Alymsys-behandling ska avbrytas vid intrakraniell blödning.

Det finns ingen information om bevacizumabs säkerhetsprofil hos patienter med medfödd blödningsbenägenhet, förvärvad koagulopati eller hos patienter med antikoagulantibehandling i terapeutiska doser för behandling av tromboemboli innan behandling med bevacizumab påbörjas, eftersom sådana patienter exkluderades från kliniska prövningar. Försiktighet ska iaktas innan behandling av dessa patienter påbörjas. Patienter som utvecklade ventrombos under behandling verkade dock inte ha någon förhöjd risk för blödningar av grad 3 eller högre vid samtidig behandling med en inställd warfarindosering och bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Lungblödning/hemoptys

Patienter med icke-småcellig lungcancer behandlade med bevacizumab kan ha en risk för allvarlig, och i vissa fall dödlig, lungblödning/hemoptys. Patienter som nyligen haft lungblödning/hemoptys (> 2,5 ml rött blod) ska inte behandlas med Alymsys.

Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användningen av VEGF-hämmare hos patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga övervägas innan Alymsys sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm.

Kronisk hjärtinsufficiens (se avsnitt 4.8)

Biverkningar liknande kronisk hjärtinsufficiens rapporterades i kliniska prövningar. De varierade från asymtomatisk minskning av vänsterkammarejektionsfraktion till symtomatisk kronisk hjärtinsufficiens som krävde behandling eller sjukhusinläggning. Försiktighet bör iaktas vid behandling med Alymsys hos patienter med kardiovaskulär sjukdom som är av klinisk betydelse såsom kranskärlsjukdom eller kronisk hjärtinsufficiens.

De flesta patienter som fick kronisk hjärtinsufficiens hade metastaserad bröstcancer tidigare behandlad med antracykliner, tidigare strålbehandlade mot vänstra bröstorgsväggen eller hade andra riskfaktorer för kronisk hjärtinsufficiens.

Hos de patienter i studie AVF3694g som fick behandling med antracykliner, och som inte behandlats med antracykliner tidigare, sågs ingen ökning av incidensen av kronisk hjärtinsufficiens av någon grad i gruppen som fick antracyklin + bevacizumab jämfört med behandling med enbart antracykliner. Kronisk hjärtinsufficiens grad 3 eller högre var något mer frekvent hos de patienter som fick bevacizumab i kombination med kemoterapi jämfört med patienter som enbart fick kemoterapi. Detta är överensstämmande med resultat från andra studier av metastaserad bröstcancer hos patienter som inte fått antracyklinbehandling samtidigt (NCI-CTCAE v.3) (se avsnitt 4.8).

Neutropeni och infektioner (se avsnitt 4.8)

Ökad förekomst av allvarlig neutropeni, febril neutropeni eller infektion med eller utan allvarlig neutropeni (inklusive några dödsfall) har observerats hos patienter som behandlats med myelotoxiska kemoterapiregimer plus bevacizumab i jämförelse med enbart kemoterapi. Detta har främst setts i kombination med platinum- eller taxanbaserade terapier vid behandling av NSCLC, metastaserande bröstcancer och i kombination med paklitaxel och topotekan vid kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer.

Överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktisk chock)/infusionsreaktioner (se avsnitt 4.8)

Det finns en risk att patienter kan utveckla infusions-/överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktisk chock). Noggrann övervakning av patienten rekommenderas under och efter administrering av bevacizumab, som vid alla infusioner av en terapeutisk, humaniserad monoklonal antikropp. Om en reaktion uppträder ska infusionen avbrytas och lämplig behandling ges. Ingen systematisk premedicinering krävs.

Osteonekros i käken (se avsnitt 4.8)

Fall av osteonekros i käken har rapporterats hos cancerpatienter behandlade med bevacizumab. Majoriteten av dessa hade tidigare eller samtidigt behandlats med intravenöst administrerade bisfosfonater, för vilka osteonekros i käken är en identifierad riskfaktor. Försiktighet ska iakttas då Alymsys och intravenösa bisfosfonater administreras samtidigt eller sekventiellt.

Invasiva tandingrepp identifieras som en ytterligare riskfaktor. En tandläkarundersökning och lämplig profylaktisk tandläkarbehandling bör övervägas innan behandling med Alymsys påbörjas. Hos patienter som tidigare fått eller får intravenöst administrerade bisfosfonater bör invasiva tandingrepp om möjligt undvikas.

Intravitreal användning

Alymsys är inte formulerad för intravitreal användning.

Ögon

Enskilda fall och kluster av allvarliga ögonbiverkningar har rapporterats från ej godkänd intravitreal användning av bevacizumab från injektionsflaskor godkända för intravenös administrering hos cancerpatienter. Dessa biverkningar inkluderade infektiös endoftalmit, intraokulär inflammation såsom steril endoftalmit, uveit och vitrit, näthinneavlossning, ruptur av retinalt pigmentepitel, höjt intraokulärt tryck, intraokulär blödning såsom blödning i glaskroppen eller näthinneblödning och konjunktivalblödning. Några av dessa biverkningar har resulterat i varierande grad av synnedsättning, inklusive permanent blindhet.

Systemiska effekter efter intravitreal användning

En minskning av cirkulerande VEGF-koncentration har påvisats efter intravitreal anti-VEGF-behandling. Systemiska biverkningar inklusive icke-okulära blödningar och arteriella tromboemboliska reaktioner har rapporterats efter intravitreal injektion av VEGF-hämmare.

Ovariell insufficiens/fertilitet

Bevacizumab kan påverka fertiliteten hos kvinnor (se avsnitt 4.6 och 4.8). Därför ska fertilitetsbevarande strategier diskuteras med fertila kvinnor innan behandling med bevacizumab inleds.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, dvs. är nästintill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antineoplastiska läkemedels effekt på bevacizumabs farmakokinetik

I populationsbaserade farmakokinetiska analyser av bevacizumab och samtidigt administrerad kemoterapi observerades ingen kliniskt betydelsefull interaktion. Ingen statistiskt signifikant eller

kliniskt relevant skillnad i clearance av bevacizumab observerades vid jämförelse av patienter som behandlades med bevacizumab som enda läkemedel och patienter som fick bevacizumab i kombination med interferon alfa-2a, erlotinib eller kemoterapi (IFL, 5-FU/LV, karboplatin/paklitaxel, capecitabin, doxorubicin eller cisplatin/gemcitabin).

Bevacizumabs effekt på farmakokinetiken av andra antineoplastiska läkemedel

Ingen kliniskt betydelsefull interaktion med bevacizumab observerades på farmakokinetiken av samtidigt administrerat interferon alfa-2a, erlotinib (och dess aktiva metabolit OSI-420) eller kemoterapibehandlingarna irinotekan (och dess aktiva metabolit SN38), kapecitabin, oxaliplatin (fastställt genom mätning av fritt och total mängd platina) och cisplatin. Slutsatser om bevacizumabs effekt på farmakokinetiken av gemcitabin kan inte dras.

Kombinationsbehandling med bevacizumab och sunitinibmalat

I två kliniska studier på patienter med metastaserad njurcellscancer rapporterades mikroangiopatisk hemolytisk anemi (MAHA) hos 7 av 19 patienter som behandlats med bevacizumab (10 mg/kg varannan vecka) i kombination med sunitinibmalat (50 mg dagligen).

MAHA är en hemolytisk sjukdom som kan uppvisa fragmentering av röda blodkroppar, anemi och trombocytopeni. Dessutom sågs hypertension (inklusive hypertensiv kris), förhöjt kreatininvärde och neurologiska symptom hos några av dessa patienter. Alla dessa fynd var reversibla vid utsättande av bevacizumab och sunitinibmalat (se *Hypertension, Proteinuri och PRES* i avsnitt 4.4).

Kombination med platinabaserade eller taxanbaserade behandlingar (se avsnitt 4.4 och 4.8)

Ökad frekvens av allvarlig neutropeni, febril neutropeni, eller infektion med eller utan allvarlig neutropeni (inklusive vissa dödsfall) har observerats huvudsakligen hos patienter behandlade med platina- eller taxanbaserade terapier vid behandling av NSCLC och metastaserad bröstcancer.

Strålbehandling

Säkerhet och effekt av samtidig strålbehandling och behandling med bevacizumab har inte fastställts.

EGFR monoklonala antikroppar i kombination med bevacizumab kemoterapiregimer

Inga interaktionsstudier har utförts. EGFR monoklonala antikroppar bör inte administreras i kombination med bevacizumab-innehållande kemoterapi vid behandling av metastaserad kolorektalcancer (mCRC). Resultaten från de randomiserade fas III-studierna, PACCE och CAIRO-2, på patienter med mCRC tyder på att användningen av de anti-EGFR monoklonala antikropparna panitumumab respektive cetuximab, i kombination med bevacizumab och kemoterapi, är förknippat med minskad progressionsfri överlevnad och/eller överlevnad samt ökad toxicitet jämfört med enbart bevacizumab plus kemoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetod

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under (och upp till 6 månader efter avslutad) behandling.

Graviditet

Data från kliniska studier om behandling av gravida kvinnor med bevacizumab saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter inkluderande missbildningar (se avsnitt 5.3). Det är känt att immunglobuliner (IgG) passerar placenta och bevacizumab förväntas hämma angiogenesisen hos fostret, och misstänks därför orsaka allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Fall av

fosterskador har observerats efter marknadsintroduktionen hos kvinnor som behandlats med enbart bevacizumab eller i kombination med cytostatika med känd embryotoxisk effekt (se avsnitt 4.8). Almysys är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är inte känt om bevacizumab utsöndras i bröstmjölken. Eftersom moderns IgG utsöndras i bröstmjölken och bevacizumab kan skada barnets tillväxt och utveckling (se avsnitt 5.3) måste kvinnor avbryta amningen under behandling och under minst sex månader efter den sista dosen av bevacizumab.

Fertilitet

Toxicitetsstudier med upprepad dosering hos djur har visat att bevacizumab skulle kunna ha en negativ påverkan på den kvinnliga fertiliteten (se avsnitt 5.3). I en fas III-studie med adjuvant behandling av patienter med koloncancer, visade en delstudie med premenopausala kvinnor en högre incidens av nya fall med ovariell insufficiens i bevacizumabgruppen jämfört med kontrollgruppen. Efter avslutande av bevacizumab-behandling återhämtade sig ovarialfunktionen hos majoriteten av patienterna. Långtidseffekterna av behandling med bevacizumab på fertiliteten är inte kända.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bevacizumab har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Somnolens och synkope har dock rapporterats vid behandling med bevacizumab (se tabell 1 i avsnitt 4.8). Om patienter upplever symtom som påverkar deras syn, koncentration eller reaktionsförmåga ska de avrådas från att framföra fordon och använda maskiner tills symtomen har avtagit.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen för bevacizumab baseras på data från över 5 700 patienter med olika maligniteter och som framförallt behandlats med bevacizumab i kombination med kemoterapi i kliniska studier.

De allvarligaste biverkningarna var:

- Gastrointestinala perforationer (se avsnitt 4.4).
- Blödningar, inkluderande lungblödning/hemoptys, som är mer vanligt förekommande hos patienter med icke-småcellig lungcancer (se avsnitt 4.4).
- Arteriell tromboemboli (se avsnitt 4.4).

De biverkningar som observerades mest frekvent hos patienter som fick bevacizumab i kliniska studier var hypertension, trötthet eller asteni, diarré och buksmärta.

Analyser av kliniska säkerhetsdata tyder på att förekomsten av hypertension och proteinuri vid behandling med bevacizumab troligtvis är dosberoende.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna som anges i detta avsnitt delas in i följande frekvenskategorier: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 och 2 listar biverkningar förknippade med användning av bevacizumab i kombination med olika kemoterapiregimer vid flera indikationer, enligt MedDRA:s klassificering av organsystem.

Tabell 1 anger alla biverkningar uppdelade efter frekvens som bedömdes ha ett orsakssamband med bevacizumab genom:

- jämförande av incidens mellan behandlingsarmar i kliniska studier (med minst en 10 %-ig skillnad jämfört med kontrollgruppen för biverkningar av grad 1-5 enligt US National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTCAE) eller minst en 2 %-ig skillnad jämfört med kontrollgruppen för biverkningar av grad 3-5 enligt NCI-CTCAE),
- säkerhetsstudier efter godkännandet,
- spontanrapportering,
- epidemiologiska studier/icke-interventionsstudier eller observationsstudier,
- eller genom en utvärdering av individuella fallrapporter.

Tabell 2 visar frekvensen av allvarliga biverkningar. Allvarliga biverkningar definieras som biverkningar med minst en 2 %-ig skillnad jämfört med kontrollgruppen i kliniska prövningar för biverkningar av grad 3-5 enligt NCI-CTCAE. Tabell 2 inkluderar även biverkningar som av innehavaren av godkännandet för försäljning anses vara kliniskt signifikanta eller allvarliga.

Biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktionen är i tillämpliga fall inkluderade i både tabell 1 och 2. Mer utförlig information om dessa biverkningar finns i tabell 3.

Biverkningarna läggs till lämplig frekvenskategori i nedanstående tabeller baserat på den högsta incidensen som setts inom någon indikation.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Några av biverkningarna är reaktioner som vanligtvis observeras vid kemoterapibehandling; bevacizumab kan dock förvärra dessa reaktioner när det kombineras med kemoterapeutiska läkemedel. Exempel inkluderar hand-fot-syndrom med pegylerat liposomalt doxorubicin eller capecitabin, perifer känselneuropati med paklitaxel eller oxaliplatin, nagelsjukdomar eller alopeci med paklitaxel och paronyki med erlotinib.

Tabell 1: Biverkningar indelade efter frekvens

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Sepsis, Abscess ^{b,d} , Cellulit, Infektion, Urinvägsinfektion		Nekrotiserande fasciit ^a		
Blodet och lymfsystemet	Febril neutropeni, Leukopeni, Neutropeni ^b , Trombocytopeni	Anemi, Lymfopeni				
Immunsystemet		Överkänslighet, Infusionsreaktioner ^{a,b,d}		Anafylaktisk chock		
Metabolism och nutrition	Anorexi, Hypomagnesemi, Hyponatremi	Dehydrering				
Centrala och perifera nervsystemets sjukdomar	Perifer känselneuropati ^b , Dysartri, Huvudvärk, Dysgeusi (smakrubbning)	Stroke, Synkopé, Somnolens		Posterior reversibel encefalopati-syndrom ^{a,b,d}	Hypertensiv encefalopati ^a	
Ögon	Ögonrubbning, Ökad lakrimation					
Hjärtat		Kronisk hjärtinsufficiens ^{b,d} , Supraventrikulär takykardi				

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Hypertension ^{b,d} , Tromboembolism (venös) ^{b,d}	Tromboembolism (arteriell) ^{b,d} , Blödning ^{b,d} , Djup ventrombos				Renal trombotisk mikroangiopati ^a , Aneurysmer och arteriella dissektioner
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné, Rinit, Epistaxis, Hosta	Pulmonell blödning/Hemoptys ^{b,d} , Lungemboli, Hypoxi, Dysfoni ^a				Pulmonell hypertension ^a , Nasal septumperforation ^a
Magtarmkanalen	Rektal blödning, Stomatit, Förstoppning, Diarré, Illamående, Kräkning, Buksmärta	Gastrointestinal perforation ^{b,d} , Tarmperforation, Tarmvred, Tarmobstruktion, Rekto-vaginal fistel ^{d,e} , Gastrointestinal sjukdom, Proktalgi				Gastrointestinala sår ^a
Lever och gallvägar						Perforation av gallblåsan ^{a,b}
Hud och subkutan vävnad	Sår läkningskomplikationer ^{b,d} , Exfoliativ dermatit, Torr hud, Hudmissfärgning	Hand-fotsyndrom (palmar-plantar erytrodysestesi)				
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, Myalgi	Fistel ^{b,d} , Muskelsvaghet, Ryggsmärta				Osteonekros i käken ^{a,b} , Ickemandibulär osteonekros ^{a,f}
Njurar och urinvägar	Proteinuri ^{b,d}					
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ovariell insufficiens ^{b,c,d}	Bäckensmärta				
Medfödda, familjära och genetiska störningar						Fosterskador ^{a,b}
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni, Trötthet, Pyrexia, Smärta, Slemhinneinflammation	Letargi				
Undersökningar	Viktminskning					

När biverkningar noterades som både biverkningar av alla grader och grad 3-5 i kliniska studier, rapporterades den högsta frekvensen som observerats hos patienter. Data är inte justerade med avseende på olika behandlingslängder.

^aSe tabell 3 "Biverkningar rapporterade efter godkännande för försäljning" för ytterligare information.

^b Termer som representerar en grupp av biverkningar som beskriver ett medicinskt begrepp snarare än ett enskilt tillstånd eller av MeDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) föredragen term. Denna grupp av medicinska termer kan involvera samma underliggande patofysiologi (t.ex. tromboemboliska reaktioner av arteriellt ursprung inklusive stroke, hjärtinfarkt, transitorisk ischemisk attack (TIA) och andra arteriella tromboemboliska reaktioner).

^c Baserat på en delstudie från NSABP C-08 med 295 patienter.

^d För ytterligare information se "Ytterligare information för selekterade allvarliga biverkningar" nedan.

^e Rekto-vaginal fistel är den vanligaste typen av gastrointestinal-vaginal fistel.

^f Enbart observerat hos pediatrik population.

Tabell 2: Allvarliga biverkningar indelade efter frekvens

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Sepsis, Cellulit, Abscess ^{a,b} , Infektion, Urinvägsinfektion				Nekrotiserande fasciit ^c
Blodet och lymfsystemet	Febril neutropeni, Leukopeni, Neutropeni ^a , Trombocytopeni	Anemi, Lymfopeni				
Immunsystemet		Överkänslighet, Infusionsreaktioner ^{a,b,c}		Anafylaktisk chock		
Metabolism och nutrition		Dehydrering, Hyponatremi				
Centrala och perifera nervsystemets sjukdomar	Perifer känselneuropati ^a	Stroke, Synkopé, Somnolens, Huvudvärk				Posterior reversibel encefalopati-syndrom ^{a,b,c} , Hypertensiv encefalopati ^c
Hjärtat		Kronisk hjärtsvikt ^{a,b} , Supraventrikulär takykardi				
Blodkärl	Hypertension ^{a,b}	Tromboembolism (arteriell) ^{a,b} , Blödning ^{a,b} , Tromboembolism (venös) ^{a,b} , Djup ventrombos				Renal trombotisk mikroangiopati ^{b,c} , Aneurysmer och arteriella dissektioner
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Pulmonell blödning/ Hemoptys ^{a,b} , Lungemboli Epistaxis, Dyspné, Hypoxi				Pulmonell hypertension ^c , Nasal septumperforation ^c
Magtarmkanalen	Diarré, Illamående, Kräkning, Buksmärta	Gastrointestinal perforation, Tarmvred, Tarmobstruktion, Rektovaginal fistel ^{c,d} , Gastrointestinal sjukdom, Stomatit, Proktalgi				Gastrointestinal perforation ^{a,b} , Gastrointestinala sår ^c , Rektal blödning
Lever och gallvägar						Perforation av gallblåsan ^{b,c}
Hud och subkutan vävnad		Sår läkningskomplikationer ^{a,b} , Hand-fot-syndrom (palmar-plantar erytrodysestesi)				
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Fistel ^{a,b} , Myalgi, Artralgi, Muskelsvaghet, Ryggsmärta				Osteonekros i käken ^{b,c}
Njurar och urinvägar		Proteinuri ^{a,b}				
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Bäckensmärta				Ovariell insufficiens ^{a,b}
Medfödda, familjära och genetiska störningar						Fosterskador ^{a,c}
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni, Trötthet	Smärta, Letargi, Slemhinneinflammation				

Tabell 2 visar frekvensen av allvarliga biverkningar. Allvarliga biverkningar definieras som biverkningar med minst en 2 %-ig skillnad jämfört med kontrollgruppen i kliniska studier för biverkningar av grad 3-5 enligt NCI-CTCAE.

Tabell 2 inkluderar även biverkningar som av innehavaren av godkännandet för försäljning anses vara kliniskt signifikanta eller allvarliga. Dessa kliniskt signifikanta biverkningar rapporterades i kliniska studier men

biverkningarna av grad 3-5 uppnådde inte gränsvärdet av en minst 2 %-ig skillnad jämfört med kontrollgruppen. Tabell 2 inkluderar även kliniskt relevanta biverkningar som observerats efter godkännandet för försäljning. Frekvens och NCI-CTCAE-grad är därför okända. Dessa kliniskt relevanta biverkningar har därför inkluderats i tabell 2 inom kolumnen "Ingen känd frekvens".

- ^a Term som representerar en grupp av biverkningar som beskriver ett medicinskt begrepp snarare än ett enskilt tillstånd eller av MeDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) föredragen term. Denna grupp av medicinska termer kan involvera samma underliggande patofysiologi (t.ex. tromboemboliska reaktioner av arteriellt ursprung inklusive stroke, hjärtinfarkt, transitorisk ischemisk attack (TIA) och andra arteriella tromboemboliska reaktioner).
- ^b För ytterligare information se "Ytterligare information för selekterade allvarliga biverkningar" nedan.
- ^c För ytterligare information se tabell 3 "Biverkningar rapporterade efter godkännande för försäljning".
- ^d Rekto-vaginal fistel är den vanligaste typen av gastrointestinal-vaginal fistel.

Beskrivning av selekterade allvarliga biverkningar

Gastrointestinala perforationer och fistlar (se avsnitt 4.4)

Bevacizumab har förknippats med allvarliga fall av gastrointestinal perforation.

Gastrointestinala perforationer har rapporterats i kliniska studier med en incidens på mindre än 1 % av patienterna med icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp, hos upp till 1,3 % av patienter med metastaserad bröstcancer, hos upp till 2,0 % av patienter med metastaserad njurcellscancer eller hos patienter med ovarialcancer, och hos upp till 2,7 % (inklusive gastrointestinal fistel och abscess) av patienter med metastaserad kolorektalcancer. I en klinisk studie på patienter med kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer (studie GOG-0240) rapporterades gastrointestinala perforationer (alla grader) hos 3,2 % av patienterna, som alla tidigare hade genomgått strålning mot bäckenet.

Förekomsten av dessa perforationer varierade i typ och svårighetsgrad, från fri luft som sågs på röntgenbilden av buken och som återställdes utan behandling, till en tarmperforation med bukabscesser och dödlig utgång. I vissa fall fanns en underliggande intra-abdominell inflammation, antingen från magsår, tumörnekros, divertikulit eller kolit förknippad med kemoterapi.

Ungefär en tredjedel av de allvarliga fallen av gastrointestinala perforationer rapporterades ha dödlig utgång, vilket utgjorde ungefär 0,2–1 % av alla patienter som behandlades med bevacizumab.

I kliniska studier med bevacizumab har gastrointestinala fistlar (alla grader) rapporterats med en incidens av upp till 2 % hos patienter med metastaserad kolorektalcancer och ovarialcancer, men rapporterades också som mindre vanligt förekommande hos patienter med andra cancerformer.

Gastrointestinal-vaginal fistel i studie GOG-0240

I en studie på patienter med kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer var incidensen av gastrointestinal-vaginal fistel 8,3 % hos patienter behandlade med bevacizumab och 0,9 % hos patienter i kontrollgruppen. Alla dessa patienter hade tidigare genomgått strålning mot bäckenet. Frekvensen av gastrointestinal-vaginal fistel i gruppen som behandlades med bevacizumab + kemoterapi var högre hos patienter med återfall inom tidigare strålfält (16,7 %) jämfört med patienter utan tidigare strålbehandling och/eller utan återfall inom tidigare strålfält (3,6 %). Motsvarande frekvenser i kontrollgruppen som enbart fick kemoterapi var 1,1 % jämfört med 0,8 %. Patienter som utvecklar gastrointestinal-vaginal fistel kan även ha tarmobstruktion och kräva kirurgiskt ingrepp så väl som avledande stomier.

Icke gastrointestinala fistlar (se avsnitt 4.4)

Användning av bevacizumab har förknippats med allvarliga fall av fistlar inkluderande reaktioner som leder till dödsfall.

I en klinisk studie på patienter med kvarvarande, recidiverande eller metastaserande cervixcancer (GOG-240) rapporterades 1,8% av patienterna behandlade med bevacizumab och 1,4 % av patienterna i kontrollgruppen ha icke-gastrointestinal fistel i vagina, urinblåsa eller könsorgan.

Fistlar, som inbegriper delar av kroppen utanför magtarmkanalen (t.ex. bronkopleurala och biliära fistlar), observerades som mindre vanliga ($\geq 0,1$ % till < 1 %) vid flera olika indikationer. Fistlar har även rapporterats efter marknadsintroduktionen.

Reaktioner rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen, från en vecka till mer än 1 år efter påbörjad behandling med bevacizumab, varav de flesta inträffade inom de första 6 månaderna av behandling.

Sårläkning (se avsnitt 4.4)

Eftersom bevacizumab kan ha en negativ påverkan på sårläkning exkluderades patienter som hade genomgått större kirurgiskt ingrepp inom de senaste 28 dagarna från att delta i kliniska fas III-studier.

I kliniska studier på metastaserad kolorektalcancer observerades ingen ökad risk för postoperativ blödning eller sårläkningskomplikationer hos patienter som genomgick större kirurgiska ingrepp 28 till 60 dagar innan behandlingsstart med bevacizumab. En ökad förekomst av post-operativ blödning eller sårläkningskomplikationer som uppträdde inom 60 dagar efter större kirurgiskt ingrepp observerades om patienten behandlades med bevacizumab i samband med det kirurgiska ingreppet. Incidensen varierade mellan 10 % (4/40) och 20 % (3/15).

Allvarliga sårläkningskomplikationer, inklusive anastomoskomplikationer, har rapporterats där vissa hade en dödlig utgång.

I studier med lokalt recidiverad och metastaserad bröstcancer observerades sårläkningskomplikationer av grad 3-5 hos upp till 1,1 % av patienterna som behandlades med bevacizumab jämfört med upp till 0,9 % av patienterna i kontrollgrupperna (NCI-CTCAE v.3).

I kliniska studier på ovarialcancer observerades sårläkningskomplikationer av grad 3-5 hos upp till 1,8 % av patienterna i bevacizumab-gruppen jämfört med 0,1 % hos kontrollgruppen (NCI-CTCAE v.3).

Hypertension (se avsnitt 4.4)

I kliniska studier, med undantag för studien JO25567, varierade den totala förekomsten av hypertension (alla grader) upp till 42,1% i grupperna som fick bevacizumab jämfört med upp till 14% i kontrollgrupperna. Den totala förekomsten av hypertension av grad 3 och 4 enligt NCI-CTC hos patienter som behandlades med bevacizumab varierade från 0,4 % till 17,9 %. Hypertension av grad 4 (hypertensiv kris) uppträdde hos upp till 1,0 % av patienterna som behandlades med bevacizumab och kemoterapi jämfört med upp till 0,2 % av patienterna som behandlades med enbart kemoterapi.

I studien JO25567 observerades hypertension av alla grader hos 77,3 % av patienterna som fick bevacizumab i kombination med erlotinib som första linjens behandling av NSCLC av icke-skivepiteltyp med EGFR-aktiverande mutationer, jämfört med 14,3 % hos patienter som enbart behandlades med erlotinib. Hypertension av grad 3 förekom hos 60,0 % av patienterna som behandlades med bevacizumab i kombination med erlotinib jämfört med 11,7 % hos patienter som behandlades med enbart erlotinib. Hypertension av grad 4 eller 5 förekom inte.

Hypertension kunde i allmänhet behandlas adekvat med orala antihypertensiva läkemedel, såsom ACE-hämmare, diuretika och kalciumantagonister. Det var sällsynt med avbrytande av bevacizumabbehandling eller sjukhusvård.

Mycket sällsynta fall av hypertensiv encefalopati har rapporterats, av vilka några var dödliga.

Risken för bevacizumab-associerad hypertension var inte korrelerad till patientens karakteristika vid studiestart, bakomliggande sjukdom eller samtidig behandling.

Posterior Reversibel Encefalopati-Syndrom (se avsnitt 4.4)

Patienter behandlade med bevacizumab har i sällsynta fall utvecklat symtom som överensstämmer med Posterior Reversibel Encefalopati-Syndrom (PRES), ett sällsynt neurologiskt tillstånd. Det kan manifesteras med bland andra följande symtom: kramper, huvudvärk, mentala förändringar, synrubbning, eller kortikal blindhet, med eller utan hypertension. Den kliniska manifestationen av PRES är ofta ospecifik och därför kräver diagnosticering av PRES bekräftande genom avbildning av hjärnan, magnetisk resonanstomografi (MRT) är att föredra.

Hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas tidig identifiering av symtom samt snabb behandling av specifika symtom, inklusive kontroll av hypertension (om det är associerat till okontrollerad hypertension) parallellt med utsättning av bevacizumab-behandling. Symtomen avtar eller förbättras vanligtvis inom några dagar efter att behandlingen satts ut, vissa patienter har dock upplevt neurologiska följsymtom. Det är inte känt om det är säkert att återinsätta behandling med bevacizumab hos patienter som tidigare haft PRES.

I kliniska prövningar har 8 fall av PRES rapporterats. Två av de åtta fallen saknade bekräftande MRT.

Proteinuri (se avsnitt 4.4)

I kliniska studier har proteinuri rapporterats hos mellan 0,7 % till 54,7 % av patienterna som fick bevacizumab.

Proteinurin varierade i svårighetsgrad från kliniskt asymtomatiskt, övergående, spår av proteinuri till nefrotiskt syndrom, med den största delen som proteinuri av grad 1 (NCI-CTCAE v.3). Proteinuri av grad 3 rapporterades hos upp till 10,9 % av behandlade patienter. Proteinuri av grad 4 (nefrotiskt syndrom) sågs hos upp till 1,4 % av behandlade patienter. Det rekommenderas att testning av proteinuri görs innan behandling med Alymsys sätts in. I de flesta kliniska studier ledde proteinnivåer på ≥ 2 g /24 timmar till att behandling med bevacizumab avbröts till dess att nivån återgick till < 2 g/24 timmar.

Blödningar (se avsnitt 4.4)

I kliniska studier oavsett indikation varierade den totala förekomsten av blödningar av NCI-CTCAE v.3 grad 3-5 mellan 0,4 % till 6,9 % hos patienter behandlade med bevacizumab, jämfört med upp till 4,5 % av patienterna i kontrollgruppen med kemoterapi.

I en klinisk studie på patienter med kvarvarande, recidiverande eller metastaserande cervixcancer (studie GOG-0240), rapporterades blödningar av grad 3-5 hos upp till 8,3 % av patienterna som behandlades med bevacizumab i kombination med paklitaxel och topotekan jämfört med upp till 4,6 % av patienterna som enbart behandlades med paklitaxel och topotekan.

De blödningar som har observerats i kliniska studier var framförallt blödningar förknippade med tumörer (se nedan) och mindre blödningar i hud och slemhinna (t.ex. epistaxis).

Tumörförknippad blödning (se avsnitt 4.4)

Större eller massiv lungblödning/hemoptys har framförallt observerats i studier hos patienter med icke-småcellig lungcancer. Möjliga riskfaktorer inkluderar skivepitelcancer, behandling med antireumatiska/antiinflammatoriska läkemedel, behandling med antikoagulantia, tidigare strålbehandling, behandling med bevacizumab, ateroskleros i anamnesen, tumör med central placering och kaviterande tumörer innan eller under behandling. De enda variablerna som visade statistiskt signifikanta korrelationer med blödning var behandling med bevacizumab och skivepitelcancer. Patienter med icke-småcellig lungcancer med skivepitelcancer eller blandad histologi som

dominerades av skivepitelcancer exkluderades från efterföljande fas III-studier, medan patienter med okänd tumörhistologi inkluderades.

Hos patienter med icke-småcellig lungcancer med en histologi som inte dominerades av skivepitelcancer uppträdde blödningar av alla grader med en frekvens av upp till 9,3 % när de behandlades med bevacizumab plus kemoterapi jämfört med upp till 5% hos de patienter som behandlades med enbart kemoterapi. Blödningar av grad 3-5 har observerats hos upp till 2,3 % av patienterna som behandlades med bevacizumab plus kemoterapi jämför med < 1 % med enbart kemoterapi (NCI-CTCAE v.3). Större eller massiv lungblödning/hemoptys kan uppträda plötsligt och upp till två tredjedelar av de allvarligaste lungblödningarna hade dödlig utgång.

Gastrointestinala blödningar, inklusive rektalblödning och melena, har rapporterats hos patienter med kolorektalcancer, och har utvärderats som tumörförknippade blödningar.

Tumörförknippad blödning sågs också i sällsynta fall i andra tumörtyper och lokalisationer, inklusive fall av blödning i det centrala nervsystemet (CNS) hos patienter med metastaser i CNS (se avsnitt 4.4).

Incidensen av blödning i CNS hos patienter med obehandlade metastaser i CNS som behandlas med bevacizumab har inte utvärderats prospektivt i randomiserade kliniska studier. I en explorativ retrospektiv analys av data från 13 avslutade randomiserade prövningar hos patienter med olika tumörtyper fick 3 av 91 patienter (3,3 %) med hjärnmetastaser blödning i CNS (samtliga grad 4) när de behandlades med bevacizumab, jämfört med 1 fall (grad 5) av 96 patienter (1 %) som inte exponerades för bevacizumab. I två efterföljande studier på patienter med behandlade hjärnmetastaser (vilka inkluderade omkring 800 patienter) rapporterades ett fall av CNS-blödning av grad 2 hos 83 försökspersoner behandlade med bevacizumab (1,2 %) vid tidpunkten för interimanalys av säkerheten (NCI-CTCAE v.3).

Genomgående i alla kliniska prövningar har hud- och slemhinneblödningar setts hos upp till 50 % av patienterna behandlade med bevacizumab. Vanligast förekommande var epistaxis av NCI-CTCAE v.3 grad 1 som varade mindre än 5 minuter, förbättrades utan medicinsk åtgärd och som inte krävde någon förändring av behandlingen med bevacizumab. Kliniska säkerhetsdata antyder att incidensen av mindre slemhinneblödningar (t.ex. epistaxis) kan vara dosberoende.

Det har även i mindre utsträckning förekommit fall av smärre hud- och slemhinneblödningar i andra lokalisationer, såsom tandköttblödning eller vaginal blödning.

Tromboemboli (se avsnitt 4.4)

Arteriell tromboemboli:

En ökad incidens av arteriell tromboemboli observerades hos patienter som behandlades med bevacizumab oavsett indikation, och omfattade cerebrovaskulär insult, hjärtinfarkter, transitoriska ischemiska attacker (TIA) och andra arteriella tromboemboliska händelser.

I kliniska studier varierade den totala incidensen av arteriella tromboemboliska reaktioner upp till 3,8 % i behandlingsgrupperna som innehöll bevacizumab jämfört med upp till 2,1 % i kontrollgrupperna med kemoterapi. Dödlig utgång rapporterades hos 0,8 % av patienterna som behandlades med bevacizumab jämfört med 0,5 % av patienterna som enbart fick kemoterapi. Cerebrovaskulär insult (inklusive transitorisk ischemisk attack) rapporterades hos upp till 2,7 % av patienterna behandlade med bevacizumab i kombination med kemoterapi jämfört med upp till 0,5 % av patienterna behandlade med enbart kemoterapi. Hjärtinfarkt rapporterades hos upp till 1,4 % av patienterna behandlade med bevacizumab i kombination med kemoterapi jämfört med upp till 0,7 % av patienterna behandlade med enbart kemoterapi.

I en klinisk studie som utvärderade bevacizumab i kombination med 5-florouracil/folsyra, AVF2192g, inkluderades patienter med metastaserad kolorektalcancer för vilka behandling med irinotekan inte var lämplig. I denna studie observerades arteriell tromboemboli hos 11% (11/100) av patienterna jämfört med 5,8% (6/104) i kontrollgruppen med kemoterapi.

Venös tromboemboli:

Incidensen för venös tromboemboli i kliniska studier var likvärdig för patienter som fick bevacizumab i kombination med kemoterapi jämfört med dem som enbart fick kemoterapi. Venösa tromboemboliska reaktioner omfattade djup ventrombos, lungemboli och tromboflebit.

I kliniska studier oavsett indikation varierade den totala incidensen för venösa tromboemboliska reaktioner från 2,8 % till 17,3 % hos patienter behandlade med bevacizumab jämfört med 3,2 % till 15,6 % i kontrollgrupperna.

Venösa tromboemboliska reaktioner av grad 3-5 (NCI-CTCAE v.3) har rapporterats hos upp till 7,8% av de patienter som behandlats med kemoterapi plus bevacizumab jämfört med upp till 4,9% av de patienter som behandlats med enbart kemoterapi (för alla indikationer utom kvarvarande, recidiverande, eller metastaserad cervixcancer).

I en klinisk studie på patienter med kvarvarande, recidiverande eller metastaserande cervixcancer (studie GOG-0240), rapporterades venösa tromboemboliska händelser av grad 3-5 hos upp till 15,6 % av patienterna som behandlades med bevacizumab i kombination med paklitaxel och cisplatin jämfört med upp till 7,0 % av patienterna som enbart behandlades med paklitaxel och cisplatin.

Patienter som har upplevt venös tromboemboli kan ha en högre risk för återfall om de får bevacizumab i kombination med kemoterapi jämfört med enbart kemoterapi.

Kronisk hjärtinsufficiens

I kliniska studier med bevacizumab observerades kronisk hjärtinsufficiens för alla cancerindikationer som studerats till dagens datum, men uppträdde framförallt hos patienter med metastaserad bröstcancer. I fyra fas III-studier (AVF2119g, E2100, BO17708 och AVF3694g) på patienter med metastaserad bröstcancer sågs kronisk hjärtinsufficiens av grad 3 (NCI-CTCAE v.3) eller högre hos 3,5 % av patienterna som behandlades med bevacizumab i kombination med kemoterapi jämfört med upp till 0,9 % i kontrollbehandlingsgrupperna. Hos de patienter i studie AVF3694g som fick antracykliner samtidigt med bevacizumab, var incidensen av kronisk hjärtinsufficiens av grad 3 eller högre både hos de som fick bevacizumab och kontrollarmen liknande det som setts i andra studier av metastaserad bröstcancer; 2,9 % i antracyklin+bevacizumab-armen och 0% i antracyklin + placebo-armen. I studie AVF3694g var incidensen av kronisk hjärtinsufficiens av samtliga grader likartad mellan de båda armarna; antracyklin + bevacizumab-armen (6,2 %) och antracyklin + placebo-armen (6,0 %).

De flesta patienterna som utvecklade kronisk hjärtinsufficiens i samband med studierna av metastaserad bröstcancer uppvisade förbättrade symtom och/eller vänster hjärtkammarfunktion efter lämplig medicinsk behandling.

I de flesta kliniska studier med bevacizumab exkluderades patienter med befintlig hjärtinsufficiens enligt NYHA (New York Heart Association) II-IV. Ingen information finns därför avseende risken för kronisk hjärtinsufficiens i denna patientpopulation.

Tidigare exponering för antracykliner och/eller tidigare strålbehandling mot bröstorgsväggen kan vara möjliga riskfaktorer för att utveckla kronisk hjärtinsufficiens.

En ökad incidens av kronisk hjärtinsufficiens har observerats i en klinisk studie med patienter med diffusa storcelliga B-cellslymfom då de fick bevacizumab med en kumulativ doxorubicindos överstigande 300 mg/m². Denna kliniska fas III-studie jämförde rituximab/cyklofosamid/doxorubicin/vinkristin/prednison (R-CHOP) plus bevacizumab med R-CHOP utan bevacizumab. Även fast incidensen för kronisk hjärtinsufficiens var högre i båda grupperna än vad som tidigare observerats vid doxorubicin-behandling, var frekvensen högre i gruppen som fick R-CHOP plus bevacizumab. Dessa resultat tyder på att noggrann klinisk observation

med lämpliga hjärtundersökningar bör övervägas för patienter som exponerats för kumulativa doxorubicindoser större än 300 mg/m² när den kombineras med bevacizumab.

Överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktisk chock)/infusionsreaktioner (se avsnitt 4.4 och Erfarenheter efter marknadsintroduktionen nedan)

I vissa kliniska studier rapporterades anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner oftare hos patienter som fick bevacizumab i kombination med kemoterapi än vid enbart kemoterapi. Incidensen av dessa reaktioner i vissa kliniska studier med bevacizumab är vanlig (upp till 5 % för patienter behandlade med bevacizumab).

Infektioner

I en klinisk studie på patienter med kvarvarande, recidiverande eller metastaserande cervixcancer (studie GOG-0240), rapporterades infektioner av grad 3-5 hos upp till 24 % av patienterna som behandlades med bevacizumab i kombination med paklitaxel och topotekan jämfört med upp till 13 % av patienterna behandlade med enbart paklitaxel och topotekan.

Ovariell insufficiens/fertilitet (se avsnitt 4.4 och 4.6)

I NSABP C-08, en fas III-studie med bevacizumab som adjuvant behandling av patienter med koloncancer, har incidensen av nya fall med ovariell insufficiens, definierat som amenorré som varade i minst 3 månader, FSH nivåer ≥ 30 mIE/ml och ett negativt serum- β -HCG-graviditetstest, utvärderats hos 295 premenopausala kvinnor. Nya fall av ovariell insufficiens rapporterades hos 2,6 % av patienterna i mFOLFOX-6-gruppen jämfört med 39 % i mFOLFOX-6 + bevacizumab-gruppen. Efter avslutad bevacizumab-behandling återhämtade sig ovarialfunktionen hos 86,2 % av dessa utvärderbara kvinnor. Långtidseffekterna av behandling med bevacizumab på fertiliteten är inte kända.

Avvikelse i laboratorievärden

Minskning av neutrofilantalet, minskning av antalet vita blodkroppar och protein i urinen kan förknippas med bevacizumab-behandling.

Genomgående i kliniska studier förekom följande avvikelser i laboratorievärden av grad 3 och 4 (NCI-CTCAE v.3) hos bevacizumab-behandlade patienter med åtminstone en skillnad på 2% jämfört med motsvarande kontrollgrupper: hyperglykemi, minskat hemoglobin, hypokalemi, hyponatremi, minskning av antalet vita blodkroppar, ökat internationellt normaliserat ratio (INR).

Kliniska studier har visat att övergående ökning av serumkreatinin (i intervallet 1,5–1,9 gånger utgångsnivå), både med och utan proteinuri, är förknippade med användningen av bevacizumab. Den observerade ökningen av serumkreatinin var inte förknippad med en högre incidens av kliniska manifestationer eller nedsatt njurfunktion hos patienter behandlade med bevacizumab.

Andra speciella populationer

Äldre patienter

I randomiserade kliniska studier var ålder > 65 år förknippad med en ökad risk för att utveckla arteriella tromboemboliska reaktioner, inkluderande cerebrovaskulär insult, transitoriska ischemiska attacker (TIA) och hjärtinfarkt. Andra reaktioner som sågs med en högre frekvens hos patienter över 65 år var leukopeni av grad 3-4 och trombocytopeni (NCI-CTCAE v.3), neutropeni av alla grader, diarré, illamående, huvudvärk och trötthet jämfört med dem som var ≤ 65 år vid behandling med bevacizumab (se avsnitt 4.4 och 4.8 under *Tromboemboli*). I en klinisk studie var incidensen av hypertension grad 3 dubbelt så hög hos patienter > 65 år än i den yngre åldersgruppen (< 65 år). I en studie på patienter med platinumresistent recidiverande ovarialcancer rapporterades även alopeci, slemhinneinflammation, perifer sensorisk neuropati, proteinuri och hypertoni med en frekvens som var

minst 5 % högre hos patienter ≥ 65 år som behandlades med kemoterapi plus bevacizumab jämfört med patienter < 65 år som behandlades med bevacizumab.

Ingen ökning i incidensen av andra biverkningar, inkluderande gastrointestinal perforation, sårläkningskomplikationer, kronisk hjärtinsufficiens och blödningar observerades hos äldre patienter (> 65 år) som fick bevacizumab jämfört med de bevacizumab-behandlade patienterna som var ≤ 65 år.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av bevacizumab hos barn under 18 års ålder har inte fastställts.

I studien BO25041 med bevacizumab som tillägg till postoperativ strålbehandling med samtidig och adjuvant temozolomid hos pediatrika patienter med nyligen diagnosticerat supratentoriellt, infratentoriellt, cerebellärt eller pedunkulärt höggradigt gliom, var säkerhetsprofilen jämförbar med den observerad vid andra tumörtyper hos vuxna patienter behandlade med bevacizumab.

I studien BO20924 med bevacizumab och nuvarande standardbehandling för metastaserad rabdomyosarkom och icke-rabdomyosarkom mjukdelssarkom sågs ingen skillnad i säkerhetsprofilen mellan bevacizumab-behandlade barn jämfört med den som observerats hos vuxna behandlade med bevacizumab.

Alymsys är inte godkänt för användning hos patienter under 18 år. I publicerade litteraturreporter har fall av icke-mandibulär osteonekros observerats hos patienter under 18 år behandlade med bevacizumab.

Tabell 3. Biverkningar rapporterade efter godkännande för försäljning

Organsystem	Biverkning (frekvens*)
Infektioner och infestationer	Nekrotiserande fasciit, vanligtvis sekundär till sårläkningskomplikationer, gastrointestinal perforation eller fistelbildning (sällsynt) (se även avsnitt 4.4)
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner och infusionsreaktioner (vanliga) med följande möjliga samtidiga manifestationer: dyspné/andningssvårigheter, blodvallningar/rodnad/hudutslag, hypotension eller hypertension, otillräcklig syresättning, bröstsmärta, stelhet och illamående/kräkningar (se även avsnitt 4.4 och <i>Överkänslighetsreaktioner/infusionsreaktioner</i> ovan) Anafylaktisk chock (sällsynta) (se även avsnitt 4.4).
Centrala och perifera nervsystemet	Hypertensiv encefalopati (mycket sällsynt) (se avsnitt 4.4 och <i>Hypertension</i> i avsnitt 4.8) Posterior Reversibel Encefalopati-Syndrom (PRES) (sällsynt) (se också avsnitt 4.4)
Blodkärl	Renal trombotisk mikroangiopati, som kan vara kliniskt manifesterad som proteinuri (okänt) med eller utan samtidig användning av sunitinib. För ytterligare information om proteinuri, se avsnitt 4.4 och <i>Proteinuri</i> i avsnitt 4.8.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Perforation av nässkiljeväggen (okänt) Pulmonell hypertension (okänt) Dysfoni (vanligt)
Magtarmkanalen	Gastrointestinala sår (okänt)
Lever och gallvägar	Perforation av gallblåsan (okänt)
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Fall av osteonekros i käken har rapporterats hos patienter behandlade med bevacizumab. Majoriteten av dessa inträffade hos patienter som hade en identifierad riskfaktor för osteonekros i käken, främst exponering för intravenöst administrerade bisfosfonater och/eller tidigare tandproblem som krävt invasiva tandingrepp (se även avsnitt 4.4) Fall av icke-mandibulär osteonekros har observerats hos pediatrika patienter som behandlats med bevacizumab (se avsnitt 4.8, <i>Pediatrik population</i>).
Medfödda och/eller genetiska störningar	Fall av fosterskador har observerats hos kvinnor som behandlats med bevacizumab ensamt eller i kombination med cytostatika med känd embryotoxisk effekt (se avsnitt 4.6)

* Om angivet så kommer frekvensen från data från kliniska prövningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Den högsta dos som har studerats på människa (20 mg/kg kroppsvikt intravenöst varannan vecka) var förknippad med svår migrän hos ett flertal patienter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska och immunmodulerande läkemedel, monoklonala antikroppar och antikropps-konjugat, ATC-kod: L01FG01

Alymsys tillhör gruppen "Biosimilarer". Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Verkningsmekanism

Bevacizumab binds till vascular endothelial growth factor (VEGF), nyckelfaktorn vid vaskulogenes och angiogenes, och hämmar därmed bindningen av VEGF till dess receptorer, Flt-1 (VEGFR-1) och KDR (VEGFR-2), på endotelcellernas yta. Genom att neutralisera den biologiska aktiviteten av VEGF tillbakabildas tumörvaskulaturen, kvarvarande tumörvaskulatur normaliseras och nybildning av tumörvaskulatur hämmas. Därmed hämmas tumörtillväxten.

Farmakodynamiska effekter

Administrering av bevacizumab eller dess murina ursprungsantikropp till xenotransplanterade tumörer i nakna möss medförde omfattande antitumöraktivitet i human cancer, inkluderande cancer i kolon, bröst, pankreas och prostata. Progressionen av metastaserande sjukdom hämmades och mikrovaskulär permeabilitet minskade.

Klinisk effekt och säkerhet

Metastaserad kolorektalcancer (mCRC)

Säkerhet och effekt av rekommenderad dos (5 mg/kg kroppsvikt varannan vecka) på metastaserad kolorektalcancer studerades i tre randomiserade, kliniska studier med aktiv kontroll i kombination med fluoropyrimidin-baserad första linjens kemoterapi. Bevacizumab kombinerades med två kemoterapiregimer:

- AVF2107g: ett veckovis schema med irinotekan/bolus 5-fluorouracil/folinsyra (IFL) under totalt 4 veckor i varje 6-veckors cykel (Saltz-regim).
- AVF0780g: i kombination med bolus 5-fluorouracil/folinsyra (5-FU/FA) under totalt 6 veckor i varje 8-veckors cykel (Roswell Park-regim).
- AVF2192g: i kombination med bolus 5-FU/FA under totalt 6 veckor i varje 8-veckors cykel (Roswell Park-regim) hos patienter för vilka förstahandsbehandling med irinotekan inte var lämplig.

Ytterligare tre studier med bevacizumab genomfördes hos patienter med metastaserad kolorektalcancer: i första linjen (NO16966), andra (E3200) linjen utan tidigare behandling med bevacizumab (E3200), och i andra linjen efter tidigare bevacizumab-behandling och sjukdomsprogress i första linjen (ML18147). I dessa studier administrerades bevacizumab i tillägg till följande regimer, i kombination med FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatin), XELOX (capecitabin/oxaliplatin), och fluoropyrimidin/irinotekan och fluoropyrimidin/oxaliplatin:

- NO16966: bevacizumab 7,5 mg/kg kroppsvikt var tredje vecka i kombination med oralt capecitabin och intravenöst oxaliplatin (XELOX) eller bevacizumab 5 mg/kg varannan vecka i kombination med kalciumfolinat plus 5-fluorouracil bolus, följt av 5-fluorouracil infusion, med intravenöst oxaliplatin (FOLFOX-4).
- E3200: bevacizumab 10 mg/kg kroppsvikt varannan vecka i kombination med kalciumfolinat och 5-fluorouracil bolus, följt av 5-fluorouracil infusion, med intravenöst oxaliplatin (FOLFOX-4) hos patienter som inte tidigare behandlats med bevacizumab.
- ML18147: bevacizumab 5,0 mg/kg kroppsvikt varannan vecka eller bevacizumab 7,5 mg/kg

kroppsvikt var tredje vecka i kombination med fluoropyrimidin/irinotekan och fluoropyrimidin/oxaliplatin hos patienter med sjukdomsprogress efter första linjens behandling med bevacizumab. Användning av irinotekan- eller oxaliplatin-innehållande regim byttes beroende på användning i första linjen av antingen oxaliplatin eller irinotekan.

AVF2107g

Detta var en randomiserad, dubbel-blind fas III-studie med aktiv kontroll som utvärderade bevacizumab i kombination med IFL som första linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer. Åttahundratretton patienter randomiserades till IFL + placebo (grupp 1) eller IFL + bevacizumab (5 mg/kg varannan vecka, grupp 2). En tredje grupp på 110 patienter fick bolus 5-FU/FA + bevacizumab (grupp 3). Inklusionen till grupp 3 avslutades, så som på förhand specificerats, när säkerheten av bevacizumab med IFL-regimen hade etablerats och bedömts vara acceptabel. All behandling fortsatte till sjukdomsprogress. Medelåldern var 59,4 år; 56,6 % av patienterna hade en ECOG performance status (PS) på 0, 43 % hade ett värde på 1 och 0,4 % hade ett värde på 2. 15,5 % hade tidigare erhållit strålning och 28,4 % hade tidigare erhållit kemoterapi.

Den primära effektparametern i studien var överlevnad. Tillägget av bevacizumab till IFL medförde en statistiskt signifikant ökning av överlevnad, progressionsfri överlevnad och responsfrekvens (se tabell 4). Den kliniska fördelen, mätt som överlevnad, sågs i samtliga pre-specifierade subgrupper av patienter, inklusive de som definierades av ålder, kön, funktionsstatus, lokalisering av primärtumör, antal involverade organ och duration av metastaserad sjukdom.

Effektresultaten för bevacizumab i kombination med IFL-kemoterapi visas i Tabell 4.

Tabell 4. Effektresultat för studie AVF2107g

	AVF2107g	
	Grupp 1 IFL + placebo	Grupp 2 IFL + bevacizumab ^a
Antal patienter	411	402
Överlevnad		
Mediantid (månader)	15,6	20,3
95 % KI	14,29–16,99	18,46–24,18
Hazard ratio	0,660 (p-värde = 0,00004)	
Progressionsfri överlevnad		
Mediantid (månader)	6,2	10,6
Hazard ratio	0,54 (p-värde < 0,0001)	
Responsfrekvens		
Frekvens (%)	34,8	44,8
	(p-värde = 0,0036)	

^a 5 mg/kg varannan vecka.

^b Relativt mot kontrollgruppen.

Bland de 110 patienter som randomiserades till grupp 3 (5-FU/FA + bevacizumab) före stängning av denna grupp var medianöverlevnaden 18,3 månader och progressionsfri överlevnad (median) 8,8 månader.

AVF2192g

Detta var en randomiserad, dubbel-blind, öppen studie i fas II med aktiv kontroll som undersökte säkerhet och effekt av bevacizumab i kombination med 5-FU/FA som första linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer hos patienter för vilka förstahandsbehandling med irinotekan inte bedömdes vara lämplig. Etthundrafem patienter randomiserades till 5-FU/FA + placebo och 104 patienter till 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg varannan vecka). Behandlingen fortsatte till sjukdomsprogress. Tillägget av bevacizumab 5 mg/kg varannan vecka till 5-FU/FA medförde högre

objektiva responsfrekvenser, signifikant längre progressionsfri överlevnad och en trend mot längre överlevnad, jämfört med enbart kemoterapi med 5-FU/FA.

AVF0780g

Detta var en randomiserad, öppen fas II-studie med aktiv kontroll som undersökte bevacizumab i kombination med 5-FU/FA som första linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer.

Medianåldern var 64 år. 19 % av patienterna hade tidigare erhållit kemoterapi och 14 % hade tidigare erhållit strålning. Sjuttioen patienter randomiserades till bolus 5-FU/FA eller 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg varannan vecka). En tredje grupp på 33 patienter fick bolus 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg varannan vecka). Patienterna behandlades tills sjukdomsprogress. Det primära effektmåttet i studierna var objektiv responsfrekvens och progressionsfri överlevnad. Tillägget av bevacizumab 5 mg/kg varannan vecka till 5-FU/FA resulterade i högre objektiva responsfrekvenser, längre progressionsfri överlevnad och en trend mot längre överlevnad, jämfört med enbart kemoterapi med 5-FU/FA (se Tabell 5). Dessa effektdata stämmer överens med resultaten från studie AVF2107g.

Effektdata från studierna AVF0780g och AVF2192g, vilka undersökte bevacizumab i kombination med 5-FU/FA-kemoterapi, är listade i Tabell 5.

Tabell 5. Effektnät för studierna AVF0780g och AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Antal patienter	36	35	33	105	104
Överlevnad					
Mediantid (månader)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 % KI				10,35–16,95	13,63–19,32
Hazard ratio ^c	-	0,52	1,01		0,79
p-värde		0,073	0,978		0,16
Progressionsfri överlevnad					
Mediantid (månader)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Hazard ratio		0,44	0,69		0,5
p-värde	-	0,0049	0,217		0,0002
Responsfrekvens					
Frekvens (procent)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95% konfidensintervall	7,0–33,5	24,4–57,8	11,7–42,6	9,2–23,9	18,1–35,6
p-värde		0,029	0,43		0,055
Responsduration					
Mediantid (månader)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 percentil (månader)	5,5–NR	6,1–NR	3,8–7,8	5,59–9,17	5,88–13,01

^a 5 mg/kg varannan vecka.

^b 10 mg/kg varannan vecka.

^c Relativt mot kontrollgruppen.

NR = Inte uppnått (Not Reached).

NO16966

Detta var en randomiserad, dubbelblind (för bevacizumab) studie i fas III som undersökte bevacizumab 7,5 mg/kg i kombination med oralt capecitabin och intravenöst oxaliplatin (XELOX), administrerat enligt ett 3-veckors schema; eller bevacizumab 5 mg/kg i kombination med kalciumfolinat med 5-fluorouracil bolus, följt av 5-fluorouracil infusion, med intravenöst oxaliplatin

(FOLFOX-4), administrerat enligt ett 2-veckors schema. Studien bestod av två delar: en initial oblindad del med två grupper (del I) i vilken patienter randomiserades till två olika behandlingsgrupper (XELOX och FOLFOX-4) samt en efterföljande 2x2 faktoriell del med 4 grupper (del II) i vilken patienter randomiserades till fyra olika behandlingsgrupper (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). I del II var tilldelningen av behandling dubbelblind avseende bevacizumab.

Ungefär 350 patienter randomiserades till vardera fyra grupper i del II av studien.

Tabell 6. Behandlingsregimer i studie NO16966 (mCRC)

	Behandling	Startdos	Schema
FOLFOX-4 eller FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatin Leucovorin 5-Flourouracil	85 mg/m ² intravenöst 2 h 200 mg/m ² intravenöst 2 h 400 mg/m ² intravenös bolus, 600 mg/m ² intravenöst 22 h	Oxaliplatin på dag 1 Leucovorin på dag 1 och 2 5-flourouracil intravenös bolus/infusion, både dag 1 och 2
	Placebo eller bevacizumab	5 mg/kg intravenöst 30-90 min	Dag 1, före FOLFOX-4, varannan vecka
XELOX eller XELOX + bevacizumab	Oxaliplatin Capecitabin	130 mg/m ² intravenöst 2 h 1 000 mg/m ² oralt två gånger dagligen	Oxaliplatin på dag 1 Capecitabin oralt två gånger dagligen i 2 veckor (följt av 1 vecka utan behandling)
	Placebo eller bevacizumab	7,5 mg/kg IV 30–90 min	Dag 1, före XELOX, var tredje vecka
5-Flourouracil: intravenös bolusinjektion direkt efter leukovorin			

Den primära effektparametern i prövningen var durationen av progressionsfri överlevnad. I denna studie fanns det två primära mål: att visa att XELOX var likvärdigt (non-inferior) med FOLFOX-4 samt att visa att bevacizumab i kombination med FOLFOX-4 eller XELOX-kemoterapi var överlägset enbart kemoterapi. Båda de primära målen uppfylldes:

- I den övergripande jämförelsen visades likvärdighet (non-inferiority) mellan XELOX jämfört med FOLFOX-4 avseende progressionsfri överlevnad och total överlevnad (overall survival) för den utvärderingsbara per protokoll-populationen.
- Överlägsenhet (superiority) för bevacizumab-baserad behandling jämfört med enbart kemoterapi visades i den övergripande jämförelsen avseende progressionsfri överlevnad i ITT-populationen. (Tabell 7).

Sekundära analyser av PFS, baserade på utvärderingar av patienter som erhållit behandling enligt protokoll ("on treatment" analys), bekräftade den signifikanta överlägsna kliniska fördelen för patienter behandlade med bevacizumab (analys visas i tabell 7) vilken överensstämmer med den statistiskt signifikanta fördelen som observerades i den poolade analysen.

Tabell 7. Viktiga effektresultat för analysen av överlägsenhet (superiority) (ITT-population, studie NO16966)

Effektmått (månader)	FOLFOX-4 eller XELOX + placebo (n=701)	FOLFOX-4 + bevacizumab (n=699)	p-värde
Primärt effektmått			
Median PFS**	8,0	9,4	0,0023
Hazard ratio (97,5 % KI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Sekundära effektmått			
Median PFS (i behandling)**	7,9	10,4	< 0,0001
Hazard ratio (97,5 % KI)	0,63 (0,52–0,75)		
Responsfrekvens (prövarens utvärdering)**	49,2 %	46,5 %	
Median överlevnad*	19,9	21,2	0,0769
Hazard ratio (97,5 % KI)	0,89 (0,76–1,03)		

* Analys av överlevnad vid klinisk cut-off 31 januari 2007.

** Primär analys vid klinisk cut-off 31 januari 2006.

^a Relativt mot kontrollgruppen.

I subgruppen som behandlades med FOLFOX var median PFS 8,6 månader hos patienter som behandlades med placebo och 9,4 månader hos patienter som behandlades med bevacizumab, HR = 0,89, 97,5 % KI = [0,73; 1,08]; p-värde = 0,1871, motsvarande resultat i gruppen som behandlades med XELOX var 7,4 respektive 9,3 månader, HR = 0,77, 97,5 % KI = [0,63; 0,94]; p-värde=0,0026.

Median överlevnad var 20,3 månader hos patienter som behandlades med placebo och 21,2 månader hos patienter som behandlades med bevacizumab i gruppen som behandlades med FOLFOX, HR = 0,94, 97,5% KI = [0,75 ; 1,16]; p-värde = 0,4937, motsvarande resultat i gruppen som behandlades med XELOX var 19,2 respektive 21,4 månader, HR = 0,84, 97,5% KI = [0,68 ; 1,04]; p-värde = 0,0698.

ECOG E3200

Detta var en randomiserad, öppen studie i fas III med aktiv kontroll som undersökte bevacizumab 10 mg/kg i kombination med kalciumfolinat med 5-fluorouracil bolus och sedan 5-fluorouracil infusion, med intravenöst oxaliplatin (FOLFOX-4), administrerat enligt ett 2-veckors schema till tidigare behandlade patienter (andra linjen) med avancerad kolorektalcancer. I kemoterapigrupperna användes för FOLFOX-4 regimen samma doser och schema som visas i tabell 6 för studien NO16966.

Den primära effektparametern för studien var överlevnad, definierat som tiden från randomisering till död, oberoende av anledning till död. 829 patienter randomiserades (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 och 244 bevacizumab som monoterapi). Tillägg av bevacizumab till FOLFOX-4 resulterade i en statistiskt signifikant förlängning av överlevnad. Statistiskt signifikanta förbättringar i progressionsfri överlevnad och objektiv responsfrekvens observerades också (se tabell 8).

Tabell 8. Effektergebnat för studien E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab^a
Antal patienter	292	293
Överlevnad		
Median (månader)	10,8	13,0
95 % KI	10,12–11,86	12,09–14,03
Hazard ratio ^b	0,751 (p-värde = 0,0012)	
Progressionsfri överlevnad		
Median (månader)	4,5	7,5
Hazard ratio	0,518 (p-värde < 0,0001)	
Objektiv responsfrekvens		
Frekvens	8,6 %	22,2 %
	(p-värde < 0,0001)	

^a 10 mg/kg varannan vecka.

^b Relativt mot kontrollgruppen.

Ingen signifikant skillnad observerades i durationen av överlevnad mellan patienter som behandlades med bevacizumab som monoterapi jämfört med patienter som behandlades med FOLFOX-4. Progressionsfri överlevnad och objektiv responsfrekvens var underlägsna i gruppen med bevacizumab som monoterapi jämfört med FOLFOX-4-gruppen.

ML18147

Detta var en randomiserad, kontrollerad, öppen fas III-studie som undersökte bevacizumab 5,0 mg/kg varannan vecka eller 7,5 mg/kg var tredje vecka i kombination med fluoropyrimidinbaserad kemoterapi jämfört med enbart fluoropyrimidinbaserad kemoterapi hos patienter med metastaserad kolorektalcancer som progredierat efter en bevacizumab-innehållande regim i första linjen.

Patienter med histologiskt bekräftad metastaserad kolorektalcancer och sjukdomsprogress randomiserades 1:1 inom 3 månader efter utsättande av bevacizumab i första linjen till antingen fluoropyrimidin/oxaliplatin- eller fluoropyrimidin/irinotekan-baserad behandling (kemoterapin byttes ut beroende på behandling i första linjen) med eller utan bevacizumab. Behandlingen fortsatte tills sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Det primära effektmåttet var överlevnad definierat som tiden från randomisering till död, oavsett anledning till död.

Totalt randomiserades 820 patienter. Tillägg av bevacizumab till fluoropyrimidinbaserad kemoterapi medförde en statistiskt signifikant ökning av överlevnad hos patienter med metastaserad kolorektalcancer som progredierat efter en bevacizumab-innehållande behandling i första linjen (ITT = 819) (se tabell 9).

Tabell 9. Effektergebnat för studien ML18147 (ITT-populationen)

	ML18147	
	Fluoropyrimidin/irinotekan- eller fluoropyrimidin/oxaliplatin-baserad kemoterapi	Fluoropyrimidin/irinotekan- eller fluoropyrimidin/oxaliplatin-baserad kemoterapi + bevacizumab ^a
Antal patienter	410	409
Överlevnad		
Median (månader)	9,8	11,2
Hazard ratio (95 % konfidensintervall)	0,81 (0,69; 0,94) (p-värde = 0,0062)	
Progressionsfri överlevnad		
Median (månader)	4,1	5,7
Hazard ratio (95 % konfidensintervall)	0,68 (0,59; 0,78) (p-värde < 0,0001)	
Objektiv responsfrekvens		
Antal patienter inkluderade i analysen	406	404
Frekvens	3,9%	5,4%
	(p-värde = 0,3113)	

^a 5,0 mg/kg varannan vecka eller 7,5 mg/kg var tredje vecka.

Statistiskt signifikanta förbättringar i progressionsfri överlevnad observerades också. Den objektiva responsfrekvensen var låg i båda behandlingsarmarna och skillnaden var inte signifikant.

Studie E3200 använde en bevacizumabdos motsvarande 5 mg/kg/vecka hos patienter som inte tidigare behandlats med bevacizumab, medan studie ML18147 använde en bevacizumabdos motsvarande 2,5 mg/kg/vecka hos patienter som tidigare behandlats med bevacizumab. En jämförelse av dessa studiers effekt- och säkerhetsdata begränsas av skillnaderna mellan studierna, framförallt skillnader i patientpopulation, tidigare bevacizumabexponering och kemoterapiregimer. Bevacizumabdoser motsvarande 5 mg/kg/vecka och 2,5 mg/kg/vecka resulterade i en statistiskt signifikant fördel i total överlevnad (HR 0,751 i studie E3200; HR 0,81 i studie ML18147) och progressionsfri överlevnad (HR 0,518 i studie E3200; HR 0,68 i studie ML18147). Beträffande säkerhet, var det en totalt högre incidens av biverkningar grad 3-5 i studie E3200 jämfört med studie ML18147.

Metastaserad bröstcancer (mBC)

Behandlingseffekten av bevacizumab i kombination med två olika kemoterapiregimer studerades i två stora fas III-studier, med progressionsfri överlevnad (PFS) som primärt effektmått. En kliniskt betydelsefull och statistiskt signifikant förbättring av PFS observerades i båda studierna.

Nedan återges en sammanfattning av PFS resultaten för de individuella kemoterapierna som finns i indikationen:

- Studie E2100 (paklitaxel)
 - Median PFS-ökning; 5,6 månader, HR 0,421 (p < 0,0001, 95 % KI 0,343; 0,516)
- Studie AVF3694g (capecitabin)
 - Median PFS-ökning; 2,9 månader. HR 0,69 (p=0,0002, 95 % KI 0,56; 0,84)

Ytterligare detaljer om respektive studie och resultaten finns nedan.

ECOG E2100

Studie E2100 var en öppen, randomiserad, aktivt kontrollerad, multicenter klinisk studie som utvärderade bevacizumab i kombination med paklitaxel vid lokalt recidiverad eller metastaserad bröstcancer hos patienter som tidigare inte hade behandlats med kemoterapi för lokalt recidiverad eller metastaserad sjukdom. Patienterna randomiserades till enbart paklitaxel (90 mg/m² givet intravenöst under 1 timme en gång per vecka under tre av fyra veckor) eller i kombination med bevacizumab (10 mg/kg som en intravenös infusion varannan vecka). Det var tillåtet med tidigare hormonterapi för behandling av metastaserad sjukdom. Adjuvant taxanbehandling var tillåtet endast om den hade avslutats minst 12 månader innan studieinclusion. Av de 722 patienterna i studien hade majoriteten av patienterna HER2- negativ sjukdom (90%), och ett mindre antal patienter hade okänd (8 %) eller konfirmerad HER2-positiv status (2 %), vilka tidigare hade behandlats med trastuzumab eller för vilka behandling med trastuzumab ansågs vara olämpligt. Dessutom hade 65 % av patienterna fått adjuvant kemoterapi, varav 19 % tidigare fått taxaner och 49 % tidigare fått antracykliner. Patienter med CNS-metastaser, inklusive tidigare behandlade eller kirurgiskt avlägsnade hjärnlesioner, exkluderades.

I studie E2100 behandlades patienterna till sjukdomsprogress. Vid situationer då det krävdes att kemoterapin avslutades tidigt fortsatte behandlingen med bevacizumab som monoterapi till sjukdomsprogress. Patientkaraktistika var lika i de båda studiegrupperna. Den primära effektvariabeln i denna studie var progressionsfri överlevnad, baserat på prövarnas utvärdering av sjukdomsprogress. Dessutom genomfördes en oberoende granskning av den primära effektvariabeln. Resultaten för studien presenteras i Tabell 10.

Tabell 10. Effekresultat för studie E2100

Progressionsfri överlevnad				
	Prövarens utvärdering*		Utvärdering från oberoende granskning	
	Paklitaxel (n=354)	Paklitaxel/ bevacizumab (n=368)	Paklitaxel (n=354)	Paklitaxel/ bevacizumab (n=368)
Median progressionsfri överlevnad (månader)	5,8	11,4	5,8	11,3
HR (95 % KI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-värde	< 0,0001		< 0,0001	
Responsfrekvens (för patienter med mätbar sjukdom)				
	Prövarens utvärdering		Utvärdering från oberoende granskning	
	Paklitaxel (n=273)	Paklitaxel/ bevacizumab (n=252)	Paklitaxel (n=243)	Paklitaxel/ bevacizumab (n=229)
% patienter med objektiv respons	23,4	48,0	22,2	49,8
p-värde	< 0,0001		< 0,0001	

* Primär analys

Överlevnad		
	Paklitaxel (n=354)	Paklitaxel/ bevacizumab (n=368)
Median total överlevnad (månader)	24,8	26,5
HR (95 % KI)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-värde	0,1374	

Den kliniska fördelen av bevacizumab mätt som progressionsfri överlevnad sågs i alla fördefinierade subgrupper som analyserades (inkluderande sjukdomsfritt intervall, antal metastaslokalisationer, tidigare adjuvant kemoterapi och östrogenreceptor (ER) status).

AVF3694g

Studie AVF3694g var en fas III multicenter, randomiserad, placebokontrollerad studie med syfte att utvärdera effekt och säkerhet av bevacizumab i kombination med kemoterapi jämfört med kemoterapi plus placebo vid första linjens behandling vid HER2-negativ metastaserad eller lokalt recidiverad bröstcancer.

Kemoterapin valdes av prövaren före randomiseringen i 2:1 förhållande till antingen kemoterapi plus bevacizumab eller kemoterapi plus placebo. Valet av kemoterapi omfattade capecitabin, taxan (proteinbundet paklitaxel, docetaxel), antracyklinnehållande läkemedelskombinationer (doxorubicin, cyclofosfamid, epirubicin/cyclofosfamid, 5-fluorouracil/doxorubicin/cyklofosfamid, 5-fluorouracil/epirubicin/cyclofosfamid) givet var 3:e vecka. Bevacizumab eller placebo gavs med dosering 15 mg/kg var 3:e vecka.

Denna studie omfattade en blindad behandlingsfas, en möjlig öppen post-progressionsfas samt en uppföljningsfas för överlevnad. Under den blindade fasen fick patienterna kemoterapi och läkemedel (bevacizumab eller placebo) var 3:e vecka fram till sjukdomsprogression, behandlingsbegränsande toxicitet eller död. Vid dokumenterad sjukdomsprogression, kunde patienterna som gick över till den möjliga öppna fasen få bevacizumab i kombination med ett stort urval av andra-linjens behandlingar.

Oberoende statistisk analys gjordes för 1) patienter som fick capecitabin i kombination med bevacizumab eller placebo; 2) patienter som fick taxanbaserad eller antracyklinbaserad kemoterapi i kombination med bevacizumab eller placebo. Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) baserat på prövarens utvärdering. I tillägg till detta gjordes även en granskning av primärt effektmått av en oberoende kommitté (IRC).

Resultaten av denna studie enligt de finala protokolldefinierade analyserna av progressionsfri överlevnad och svarsfrekvens för den power-oberoende kohorten capecitabin i studie AVF3694g presenteras i tabell 11. Resultaten från en explorativ överlevnadsanalys som omfattar ytterligare 7 månaders uppföljning (cirka 46 % av patienterna hade avlidit) presenteras också. Andelen patienter som fick bevacizumab i en öppen fas var 62,1 % i capecitabin + placebogruppen och 49,9 % i capecitabin + bevacizumabgruppen.

Tabell 11. Effektsresultat för studie AVF3694g: – Capecitabin^a och Bevacizumab/Placebo (Cap + Bevacizumab/PI)

Progressionsfri överlevnad ^b				
	Prövarens utvärdering		Utvärdering av oberoende kommitté	
	Cap + placebo (n=206)	Cap + bevacizumab (n=409)	Cap + placebo (n=206)	Cap + bevacizumab (n=409)
Median progressionsfri överlevnad (månader)	5,7	8,6	6,2	9,8
Hazard ratio jämfört med placebogruppen (95 % KI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-värde	0,0002		0,0011	
Responsfrekvens (för patienter med mätbar sjukdom) ^b				
	Cap + placebo (n=161)		Cap + bevacizumab (n=325)	
% patienter med objektiv respons	23,6		35,4	
p-värde	0,0097			
Total överlevnad ^b				
HR (95 % KI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-värde (explorativt)	0,33			

^a 1 000 mg/m² oralt två gånger dagligen i 14 dagar administrerat var tredje vecka

^b Stratifierad analys som innefattar alla händelser av progression och dödsfall utom de där behandling utanför protokollet (NPT) inleddes innan progressionen dokumenterades. Dessa patienter censurerades vid den sista tumörbedömningen innan NPT inleddes.

En icke-stratifierad analys av progressionsfri överlevnad (prövarens utvärdering) gjordes som inte är censurerade för icke-protokollterapi före sjukdomsprogression. Resultatet av denna analys var mycket likt resultatet för den primära analysen av PFS.

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Första linjens behandling av NSCLC av icke-skivepiteltyp i kombination med platinabaserad kemoterapi.

Säkerhet och effekt av bevacizumab, som tillägg till platinabaserad kemoterapi, som första linjens behandling av patienter med icke-småcellig lungcancer ej av skivepiteltyp undersöktes i studierna E4599 och BO17704. En överlevnadsvinst har visats i studie E4599 med en dos bevacizumab av 15 mg/kg var tredje vecka. Studie BO17704 har visat att både bevacizumabdoser à 7,5 mg/kg var tredje vecka och 15 mg/kg var tredje vecka ökar progressionsfri överlevnad och responsfrekvens.

E4599

E4599 var en öppen, randomiserad, aktivt kontrollerad, multicenter klinisk prövning som utvärderade bevacizumab som första linjens behandling av patienter med lokalt avancerad (stadium IIIB med malign pleural vätskeutgjutning), metastaserad eller recidiverad icke-småcellig lungcancer undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer.

Patienter randomiserades till platinabaserad kemoterapi (paklitaxel 200 mg/m²) och karboplatin AUC = 6,0, båda givna som intravenös infusion) (PK) på dag 1 av varje 3-veckorscykel i upp till 6 cykler av PK i kombination med bevacizumab vid en dos av 15 mg/kg intravenös infusion dag 1 av varje 3-veckorscykel. Då sex cykler av karboplatin-paklitaxel hade slutförts, eller vid för tidigt avbrytande av kemoterapibehandlingen, fick patienterna i behandlingsgruppen med bevacizumab + karboplatin-paklitaxel fortsatt behandling med bevacizumab som monoterapi var 3:e vecka till sjukdomsprogress. 878 patienter randomiserades till de två behandlingsgrupperna.

Av de patienter som erhöill studiebehandling fick 32,2 % (136/422) av patienterna 7-12 administreringar av bevacizumab och 21,1 % (89/422) av patienterna 13 eller fler administreringar av bevacizumab under studien.

Det primära effektvariabeln var överlevnad. Resultaten presenteras i Tabell 12.

Tabell 12. Effekresultat för studie E4599

	Grupp 1 Karboplatin/ paklitaxel	Grupp 2 Karboplatin/ paklitaxel + bevacizumab 15 mg/kg var 3:e vecka
Antal patienter	444	434
Överlevnad		
Median (månader)	10,3	12,3
Hazard ratio	0,80 (p=0,003) 95 % KI (0,69; 0,93)	
Progressionsfri överlevnad		
Median (månader)	4,8	6,4
Hazard ratio	0,65 (p<0,0001) 95 % KI (0,56; 0,76)	
Responsfrekvens		
Frekvens (procent)	12,9	29,0 (p<0,0001)

I en explorativ analys var graden av nytta för bevacizumab avseende överlevnad mindre uttalad i den subgrupp av patienter som inte hade adenokarcinom.

BO17704

Studie BO17704 var en randomiserad, dubbelblind fas III-studie med bevacizumab som tillägg till cisplatin och gemcitabin jämfört med placebo, cisplatin och gemcitabin hos patienter med lokalt avancerad (stadium IIIB med supraklavikulära lymfnodmetastaser eller med malign pleural eller perikardiell vätskeutgjutning), metastaserad eller recidiverad icke-småcellig lungcancer ej av skivepiteltyp, och som tidigare inte fått kemoterapibehandling. Den primära effektvariabeln var progressionsfri överlevnad och sekundära effektvariabler i studien inkluderade duration av överlevnad.

Patienter randomiserades till platinabaserad kemoterapi, cisplatin 80 mg/m² intravenös infusion på dag 1 och gemcitabin 1 250 mg/m² intravenös infusion på dag 1 och 8 i varje 3-veckors cykel och i upp till 6 cykler (CG) med placebo eller CG med bevacizumab med en dos på 7,5 eller 15 mg/kg intravenös infusion på dag 1 i varje 3-veckorscykel. I de bevacizumab-innehållande behandlingsgrupperna kunde patienter få bevacizumab som monoterapi var tredje vecka tills sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Studieresultat visar att 94 % (277/296) av utvärderingsbara patienter fortsatte med bevacizumab som monoterapi från cykel 7. En stor andel av patienterna (ungefär 62 %) fortsatte med ett flertal andra terapier mot cancer som ej specificerats i protokollet, vilket kan ha påverkat analysen av total överlevnad.

Effekresultaten presenteras i Tabell 13.

Tabell 13. Effektsresultat i studie BO17704

	Cisplatin/Gemcitabin + placebo	Cisplatin/Gemcitabin + bevacizumab 7,5 mg/kg var 3:e vecka	Cisplatin/Gemcitabin + bevacizumab 15 mg/kg var 3:e vecka
Antal patienter	347	345	351
Progressionsfri överlevnad			
Median (månader)	6,1	6,7 (p=0,0026)	6,5 (p=0,0301)
Hazard ratio		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Bästa responsfrekvens ^a	20,1 %	34,1 % (p<0,0001)	30,4 % (p=0,0023)

^apatienter med mätbar sjukdom vid studiestart

Total överlevnad			
Median (månader)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Hazard ratio		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Första linjens behandling av NSCLC av icke-skivepitelyp med EGFR-aktiverande mutationer i kombination med erlotinib

JO25567

Studien JO25567 var en randomiserad, öppen, multicenter fas II-studie utförd i Japan för att utvärdera effekt och säkerhet av bevacizumab som tillägg till erlotinib hos patienter med NSCLC av icke skivepitelyp med EGFR-aktiverande mutationer (exon 19 deletion eller exon 21 L858R mutation), som inte tidigare fått systemisk behandling av stadium IIIB/IV eller recidiverad sjukdom.

Den primära effektvariabeln var progressionsfri överlevnad (PFS) baserat på oberoende bedömning. Sekundära effektvariabler inkluderade överlevnad, responsfrekvens, frekvens av sjukdomskontroll, responsduration och säkerhet.

EGFR-mutationsstatus fastställdes för varje patient innan screening och 154 patienter randomiserades till att få antingen erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg oralt dagligen + bevacizumab [15 mg/kg intravenöst var tredje vecka]) eller erlotinib som monoterapi (150 mg oralt dagligen) tills sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. I frånvaro av sjukdomsprogress i gruppen som fick erlotinib + bevacizumab ledde inte upphörd administrering av en av komponenterna till att den andra komponenten också sattes ut, i enlighet med studieprotokollet.

Effektsresultaten från studien presenteras i tabell 14.

Tabell 14. Effektsresultat i studie JO25567

	Erlotinib N = 77[#]	Erlotinib + bevacizumab N = 75[#]
Progressionsfri överlevnad [^] (månader)		
Median	9,7	16,0
HR (95 % KI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-värde	0,0015	
Total responsfrekvens		
Frekvens (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p-värde	0,4951	
Total överlevnad* (månader)		
Median	47,4	47,0
HR (95 % KI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-värde	0,3267	

[#] Totalt randomiserades 154 patienter (ECOG PS 0 eller 1). Två av de randomiserade patienterna avslutade dock sitt studiedeltagande innan de fick någon studiebehandling.

[^] Blindad oberoende granskning (protokolldefinerad primäranalys).

* Explorativ analys: slutlig total överlevnadsanalys vid klinisk cut-off den 31 oktober 2017, cirka 59 % av patienterna hade avlidit.

KI, konfidensintervall; HR, hazard ratio från ostratifierad Cox regressionsanalys; NR, inte uppnått.

Avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer (mRCC)

Bevacizumab i kombination med interferon alfa-2a som första linjens behandling av avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer (BO17705)

Detta var en fas III randomiserad, dubbelblind studie som genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av bevacizumab i kombination med interferon (IFN) alfa-2a jämfört med enbart IFN alfa-2a som första linjens behandling vid metastaserad njurcellscancer. De 649 randomiserade patienterna (641 behandlade) hade Karnofsky Performance Status (KPS) på ≥ 70 %, inga CNS-metastaser och adekvat organfunktion. Patienterna hade genomgått nefrektomi för primär njurcellscancer. Bevacizumab 10 mg/kg gavs varannan vecka tills sjukdomsprogress. IFN alfa-2a gavs upp till 52 veckor eller tills sjukdomsprogress med en rekommenderad startdos på 9 MIE tre gånger per vecka. Det var tillåtet med en dosreduktion i två steg till 3 MIE tre gånger per vecka. Patienter stratifierades med avseende på land och Motzer-score och behandlingsgrupperna visades vara välbalanserade avseende prognostiska faktorer.

Den primära effektvariabeln var överlevnad och sekundär effektvariabel för studien progressionsfri överlevnad. Tillägg av bevacizumab till interferon alfa-2a ökade signifikant progressionsfri överlevnad och objektiv tumörresponsfrekvens. Dessa resultat har bekräftats genom en oberoende radiologisk undersökning. I den primära effektvariabeln var däremot förlängd överlevnad med 2 månader inte signifikant (HR=0,91). En stor andel av patienterna (cirka 63 % interferon/placebo; 55 % bevacizumab/interferon) fick en rad olika icke-förspecificerade cancerbehandlingar efter studien, inklusive antineoplastiska medel, vilket kan ha påverkat analysen av överlevnad.

Effektsresultaten redovisas i tabell 15.

Tabell 15. Effektergebnat för studie BO17705

	BO17705	
	Placebo+ IFN^a	Bv^b + IFN^a
Antal patienter	322	327
Progressionsfri överlevnad		
Median (månader)	5,4	10,2
Hazard ratio 95 % KI	0,63 0,52; 0,75 (p-värde < 0,0001)	
Objektiv responsfrekvens (%) hos patienter med mätbar sjukdom		
n	289	306
Responsfrekvens	12,8 %	31,4 %
	(p-värde < 0,0001)	

^a Interferon alfa-2a 9 MIE 3x/vecka.

^b Bevacizumab 10 mg/kg varannan vecka.

Överlevnad		
Median (månader)	21,3	23,3
Hazard ratio 95 % KI	0,91 0,76; 1,10 (p-värde 0,3360)	

En explorativ multivariat Cox regressionsmodell som använder omvänd selektion indikerade att följande prognostiska faktorer vid baseline var starkt associerade med överlevnad oberoende av behandling: kön, antal vita blodkroppar, trombocyter, viktnedgång under 6 månader före studiestart, antal ställen med metastaser, summan av längst diameter av targetlesioner, Motzer score. Anpassning för dessa faktorer vid baseline resulterade i en hazard ratio för behandlingen på 0,78 (95 % KI [0,63; 0,96], p=0,0219), vilket indikerar en 22 % reduktion av risken för dödsfall hos patienter i bevacizumab + interferon alfa-2a-gruppen jämfört med interferon alfa-2a-gruppen.

Nittiosju (97) patienter i interferon alfa-2a-gruppen och 131 patienter i bevacizumab-gruppen minskade dosen med interferon alfa-2a från 9 MIE till antingen 6 eller 3 MIE tre gånger per vecka såsom fördefinierats i protokollet. Dosreduktion av interferon alfa-2a verkade inte påverka effekten av kombinationen med bevacizumab och interferon alfa-2a baserat på andel händelsefri progressionsfri överlevnad (PFS event free rates) över tid, som visades i en subgruppsanalys. De 131 patienterna i gruppen med bevacizumab + interferon alfa-2a som minskade och bibehöll interferon alfa-2a-dosen på 6 eller 3 MIE under studien, uppvisade vid 6, 12 och 18 månader andel händelsefri progressionsfri överlevnad (PFS event free rates) på respektive 73, 52 och 21 %, jämfört med 61, 43 och 17 % i den totala populationen av patienter som får bevacizumab + interferon alfa-2a.

AVF2938

Detta var en randomiserad, dubbelblind, fas II klinisk studie som studerade bevacizumab 10 mg/kg med ett 2 veckors schema med samma dos av bevacizumab i kombination med erlotinib 150 mg per dag, hos patienter med metastaserad klarcellig njurcellscancer. Totalt 104 patienter randomiserades till behandling i denna studie, 53 till bevacizumab 10 mg/kg varannan vecka plus placebo och 51 till bevacizumab 10 mg/kg varannan vecka plus erlotinib 150 mg per dag. Analysen av den primära effektvariabeln visade ingen skillnad mellan behandlingsgruppen med bevacizumab + placebo och behandlingsgruppen med bevacizumab + erlotinib (median PFS 8,5 jämfört med 9,9 månader). Sju patienter i varje behandlingsgrupp hade en objektiv respons. Tillägg av erlotinib till bevacizumab resulterade inte i en förbättrad överlevnad (OS) (HR=1,764; p=0,1789), duration av objektiv respons (6,7 jämfört med 9,1 månader) eller tid till symptomprogress (HR=1,172; p=0,5076).

AVF0890

Detta var en randomiserad fas II prövning som genomfördes för att jämföra effekten och säkerheten mellan bevacizumab och placebo. Totalt 116 patienter randomiserades till att få bevacizumab 3 mg/kg varannan vecka (n=39), 10 mg/kg varannan vecka (n=37) eller placebo (n=40). En

interimsanalys visade en signifikant förlängning av tid till sjukdomsprogress i gruppen som fick 10 mg/kg jämfört med gruppen som fick placebo (hazard ratio, 2,55; $p < 0,001$). En liten skillnad, på gränsen till signifikant, sågs i tid till sjukdomsprogress mellan gruppen som fick 3 mg/kg och placebogruppen (hazard ratio, 1,26; $p = 0,053$). Fyra patienter fick objektiv (partiell) respons och alla dessa hade fått dosen 10 mg/kg bevacizumab; responsfrekvensen för dosen 10 mg/kg var 10 %.

Epitelial ovarial-, tubar- och primär peritonealcancer

Primärbehandling av ovarialcancer

Säkerhet och effekt av bevacizumab som primärbehandling av patienter med epitelial ovarialcancer (EOC), tubarcancer (FTC) eller primär peritonealcancer (PPC) undersöktes i två fas III-studier (GOG-0218 och BO17707). Dessa studier utvärderade effekten av bevacizumab som tillägg till karboplatin och paklitaxel i jämförelse med enbart kemoterapi.

GOG-0218

GOG-0218 studien var en fas III multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, trearmad studie som utvärderade effekten av bevacizumab som tillägg till en godkänd kemoterapiregim (karboplatin och paklitaxel) hos patienter med avancerad (stadium IIIB, IIIC och IV enligt FIGO stadiumindelning version daterad 1988) epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer.

Patienter som tidigare fått behandling med bevacizumab eller systemisk behandling mot ovarialcancer (t.ex. kemoterapi, behandling med monoklonala antikroppar, behandling med tyrosinkinashämmare eller endokrin behandling) eller tidigare strålbehandling mot buken eller bäckenet exkluderades från studien.

Totalt randomiserades 1 873 patienter i lika delar till följande tre grupper:

- CPP-gruppen: Fem cykler med placebo (startade cykel 2) i kombination med karboplatin (AUC 6) och paklitaxel (175 mg/m²) i sex cykler följt av enbart placebo, i sammanlagt upp till 15 månaders behandling.
- CPB15-gruppen: Fem cykler med bevacizumab (15 mg/kg var tredje vecka, startade cykel 2) i kombination med karboplatin (AUC 6) och paklitaxel (175 mg/m²) i 6 cykler följt av enbart placebo, i sammanlagt upp till 15 månaders behandling.
- CPB15+-gruppen: Fem cykler med bevacizumab (15 mg/kg var tredje vecka, startade cykel 2) i kombination med karboplatin (AUC 6) och paklitaxel (175 mg/m²) i 6 cykler följt av fortsatt användning av bevacizumab (15 mg/kg var tredje vecka) som monoterapi i sammanlagt upp till 15 månaders behandling.

Majoriteten av patienterna som inkluderades i studien var vita (87% i respektive behandlingsgrupp); medianåldern var 60 år i CPP- och CPB15-grupperna samt 59 år i CPB15+-gruppen; 29 % av patienterna i CPP och CPB15, samt 26 % i CPB15+ var över 65 år. Totalt hade ungefär 50 % av patienterna en GOG PS på 0 före behandling, 43 % hade en GOG PS score på 1 och 7 % en GOG PS score på 2. De flesta patienterna hade EOC (82 % i CPP och CPB15, 85 % i CPB15+) följt av PPC (16 % i CPP, 15 % i CPB15, 13 % i CPB15+) och FTC (1 % i CPP, 3 % i CPB15, 2 % i CPB15+). Majoriteten av patienterna hade serös adenocarcinom (85 % i CPP och CPB15, 86 % i CPB15+). Totalt var ungefär 34 % av patienterna FIGO stadium III optimalt opererade med makroskopisk kvarvarande tumör, 40 % stadium III sub-optimalt opererade, och 26 % stadium IV.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad baserat på prövarens bedömning av sjukdomsprogression baserat på radiologiska bilder eller CA-125 nivåer, eller symtomatisk försämring enligt protokoll. Dessutom genomfördes en förspecificerad analys av data där man bortser från CA-125 progression, samt en oberoende granskning av progressionsfri överlevnad utifrån radiologiska bilder.

Studien uppnådde huvudmålet om en förbättring i progressionsfri överlevnad. Patienter som fick primärbehandling med bevacizumab i dosen 15 mg/kg var tredje vecka i kombination med kemoterapi och fortsatt behandling med bevacizumab i monoterapi (CPB15+), hade en kliniskt betydelsefull och statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnad, jämfört med patienter som enbart behandlades med kemoterapi (karboplatin och paklitaxel).

Hos patienter som enbart fick bevacizumab i kombination med kemoterapi och inte fortsatt bevacizumab i monoterapi (CPB15) observerades ingen klinisk betydelsefull fördel i progressionsfri överlevnad.

Studiens resultat sammanfattas i tabell 16.

Tabell 16. Effektergebnat från studie GOG-0218

Progressionsfri överlevnad (PFS) ¹			
	CPP (n=625)	CPB15 (n=625)	CPB15+ (n=623)
Median PFS (månader)	10,6	11,6	14,7
HR (95 % KI) ²		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-värde ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Objektiv responsfrekvens ⁵			
	CPP (n=396)	CPB15 (n=393)	CPB15+ (n=403)
% patienter med objektiv respons	63,4	66,2	66,0
p-värde		0,2341	0,2041
Överlevnad ⁶			
	CPP (n=625)	CPB15 (n=625)	CPB15+ (n=623)
Median total överlevnad (månader)	40,6	38,8	43,8
Hazard ratio (95 % KI) ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p-värde ³		0,2197	0,0641

¹ Prövarens bedömning av GOG protokollspecifierad PFS-analys (som varken bortsåg för CA-125 progression eller behandling utanför protokollet före sjukdomsprogression) med den 25 februari 2010 som sista datum för datainsamling.

² Relativt kontrollgruppen; stratifierad Hazard Ratio (HR).

³ Ensidigt log-rank p-värde.

⁴ Föremål för en p-värdegräns av 0,0116.

⁵ Patienter med mätbar sjukdom före behandlingen inleddes.

⁶ Slutlig total överlevnadsanalys utförd när cirka 46,9 % av patienterna hade avlidit.

Fördefinierade analyser av progressionsfri överlevnad utfördes med den 29 september 2009 som sista datum för datainsamling. Resultaten av dessa fördefinierade analyser redovisas nedan:

- Protokollspecifierade analyser av prövarbedömd progressionsfri överlevnad (som varken bortsåg från CA-125-progression eller behandling utanför protokollet) visar en stratifierad HR på 0,71 (95% KI: 0,61-0,83, ensidigt log-rank p-värde < 0,0001) då CPB15+ jämförs med CPP, med en median progressionsfri överlevnad på 10,4 månader i CPP-gruppen och 14,1 månader i CPB15+-gruppen.
- Den primära analysen av prövarbedömd progressionsfri överlevnad (som bortsåg från CA-125-progression samt behandling utanför protokollet) visar en stratifierad HR på 0,62 (95% KI: 0,52-0,75, ensidigt logrank p-värde < 0,0001) när CPB15+ jämförs med CPP, med en median progressionsfri överlevnad på 12,0 månader i CPP-gruppen och 18,2 månader i CPB15+-gruppen.
- Analysen av progressionsfri överlevnad fastställd av den oberoende granskningskommittén

(som bortsåg från behandling utanför protokollet) visade en stratifierad HR på 0,62 (95 % KI: 0,50-0,77, ensidigt logrank p-värde < 0,0001) när CPB15+ jämförs med CPP, med en median progressionsfri överlevnad på 13,1 månader i CPP-gruppen och 19,1 månader i CPB15+-gruppen.

PFS subgruppsanalyser efter sjukdomsstadium och sjukdomsstatus efter kirurgi sammanfattas i tabell 17. Dessa resultat visar på att analysen av PFS som visades i tabell 16 är robust.

Tabell 17 Resultat av progressionsfri överlevnad (PFS¹) uppdelat på sjukdomsstadium och sjukdomsstatus efter kirurgi från studie GOG-0218

Randomiserade patienter, stadium III optimalt opererade ^{2,3}			
	CPP (n=219)	CPB15 (n=204)	CPB15+ (n=216)
Median PFS (månader)	12,4	14,3	17,5
HR (95 % KI) ⁴		0,81 (0,62, 1,05)	0,66 (0,50, 0,86)
Randomiserade patienter, stadium III suboptimalt opererade ³			
	CPP (n=253)	CPB15 (n=256)	CPB15+ (n=242)
Median progressionsfri överlevnad (månader)	10,1	10,9	13,9
Hazard ratio (95 % KI) ⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Randomiserade patienter, stadium IV			
	CPP (n=153)	CPB15 (n=165)	CPB15+ (n=165)
Median progressionsfri överlevnad (månader)	9,5	10,4	12,8
Hazard ratio (95 % KI) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

¹ Prövarutvärderade GOG protokollspecifierade PFS analyser (som varken bortsåg från CA-125 progression eller behandling utanför protokollet före sjukdomsprogress) med den 25 februari 2010 som sista datum för datainsamling.

² Med makroskopisk kvarvarande tumör.

³ 3,7 % av totala randomiserade patientpopulationen hade stadium IIIB-sjukdom.

⁴ Jämfört med kontrollgruppen.

BO17707 (ICON7)

BO17707 var en fas III, tvåarmad, multicenter, randomiserad, kontrollerad, öppen studie som jämförde effekten av bevacizumab som tillägg till karboplatin och paklitaxel hos patienter med FIGO stadium I eller IIA (enbart grad 3 eller klarcellig histologi; n=142), eller FIGO stadium IIB–IV (alla grader och alla histologiska typer, n=1 386) epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer efter kirurgi (NCI-CTCAE v.3). FIGO stadiumindelning version daterad 1988 användes i denna studie.

Patienter som tidigare fått behandling med bevacizumab eller systemisk behandling för ovarialcancer (t.ex. kemoterapi, behandling med monoklonala antikroppar, behandling med tyrosinkinashämmare eller endokrin behandling) eller tidigare strålbehandling mot buken eller bäckenet exkluderades från studien.

Totalt randomiserades 1 528 patienter i lika delar till följande två grupper:

- CP-gruppen: Karboplatin (AUC 6) och paklitaxel (175 mg/m²) i sex cykler om vardera 3 veckor.
- CPB7,5+-gruppen: Karboplatin (AUC 6) och paklitaxel (175 mg/m²) i sex cykler om vardera 3 veckor plus bevacizumab (7,5 mg/kg var tredje vecka) i upp till 12 månader (bevacizumab sattes in vid kemoterapiens andra cykel om behandlingen påbörjades inom 4 veckor efter kirurgi

eller vid första cykeln om behandlingen initierades mer än 4 veckor efter kirurgi).

Majoriteten av patienterna som inkluderades i studien var vita (96 %), medianåldern i båda behandlingsgrupperna var 57 år; 25% av patienterna i respektive behandlingsgrupp var 65 år eller äldre; cirka 50% av patienterna hade en ECOG PS på 1; 7% av patienterna hade en ECOG PS på 2. Majoriteten av patienterna hade EOC (87,7 %) följt av PPC (6,9 %) och FTC (3,7 %) eller en blandning av dessa tre ursprung (1,7 %). De flesta patienterna hade FIGO stadium III (68 %) följt av stadium IV (13 % respektive 14 %), stadium II (10% respektive 11 %) samt stadium I (9% respektive 7 %). Majoriteten av patienterna (74 % respektive 71 %) hade primärtumör av låg differentiering (grad 3. Incidensen av varje histologisk subtyp av EOC var jämförbar mellan behandlingsgrupperna; 69% av patienterna i respektive behandlingsgrupp hade serös adenocarcinom.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad enligt bedömning av prövaren baserat på RECIST.

Studien uppnådde huvudmålet om förbättring av progressionsfri överlevnad. Patienter som fick primärbehandling med bevacizumab i dosen 7,5 mg/kg var tredje vecka i kombination med kemoterapi och fortsatt behandling med bevacizumab i monoterapi upp till 18 cykler, hade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnad, jämfört med patienter som behandlades med enbart kemoterapi (karboplatin och paklitaxel).

Studiens resultat sammanfattas i tabell 18.

Tabell 18. Effektsresultat från studie BO17707 (ICON7)

Progressionsfri överlevnad		
	CP (n=764)	CPB7,5+ (n=764)
Median PFS (månader) ²	16,9	19,3
HR (95 % KI) ²	0,86 [0,75; 0,98] (p-värde = 0,0185)	
Objektiv svarsfrekvens ¹		
	CP (n=277)	CPB7,5+ (n=272)
Responnsfrekvens	54,9 %	64,7 %
	(p-värde = 0,0188)	
Överlevnad ³		
	CP (n=764)	CPB7,5+ (n=764)
Median (månader)	58,0	57,4
Hazard ratio [95 % KI]	0,99 [0,85; 1,15] (p-värde = 0,8910)	

¹ Hos patienter med mätbar sjukdom före behandling.

² Analys av prövarbedömd progressionsfri överlevnad med den 30 november 2010 som sista datum för datainsamling.

³ Final överlevnadsanalys utförd när 46,7 % av patienterna hade avlidit med den 31 mars 2013 som sista datum för datainsamling.

Den primära analysen av prövarbedömd progressionsfri överlevnad med 28 februari 2010 som sista datum för datainsamling visar en icke stratifierad HR på 0,79 (95 % KI: 0,68-0,91, tvåsidigt log-rank p-värde 0,0010) med en median progressionsfri överlevnad på 16,0 månader i CP-gruppen och 18,3 månader i CPB7,5+-gruppen.

PFS subgruppsanalyser efter sjukdomsstadium och sjukdomsstatus efter kirurgi sammanfattas i tabell 19. Dessa resultat visar på att den primära analysen av PFS som visades i tabell 18 är robust.

Tabell 19. Resultat av progressionsfri överlevnad (PFS)¹ uppdelat på sjukdomsstadium och sjukdomsstatus efter kirurgi från studie BO17707 (ICON7)

Randomiserade patienter, stadium III optimalt opererade ^{2,3}		
	CP (n=368)	CPB7,5+ (n=383)
Median PFS (månader)	17,7	19,3
HR (95 % KI) ⁴		0,89 (0,74; 1,07)
Randomiserade patienter, stadium III suboptimalt opererade ³		
	CP (n=154)	CPB7,5+ (n=140)
Median PFS (månader)	10,1	16,9
Hazard ratio (95 % KI) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
Randomiserade patienter, stadium IV		
	CP (n=97)	CPB7,5+ (n=104)
Median PFS (månader)	10,1	13,5
Hazard ratio (95 % KI) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

¹ Prövaren utvärderade PFS med den 30 november 2010 som sista datum för datainsamling.

² Med eller utan makroskopisk kvarvarande tumör.

³ 5,8 % av totala randomiserade patientpopulationen hade stadium IIIB-sjukdom.

⁴ Jämfört med kontrollgruppen.

Återfall av ovarialcancer

Säkerhet och effekt av bevacizumab vid behandling av recidiverande epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer studerades i tre fas III-studier (AVF4095g, MO22224 och GOG-0213) med olika patientpopulationer och kemoterapiregimer.

- AVF4095g utvärderade effekt och säkerhet av bevacizumab i kombination med karboplatin och gemcitabin, följt av bevacizumab ensamt hos patienter med platinumkänslig, recidiverande epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer.
- GOG-0213 utvärderade effekt och säkerhet av bevacizumab i kombination med karboplatin och paklitaxel, följt av bevacizumab ensamt hos patienter med platinumkänslig, recidiverande epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer.
- MO22224 utvärderade effekt och säkerhet av bevacizumab i kombination med paklitaxel, topotekan eller pegylerat liposomalt doxorubicin hos patienter med platinumresistent recidiverande epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer.

AVF4095g

Säkerhet och effekt av bevacizumab vid behandling av patienter med platinumkänslig, recidiverande epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer, som inte tidigare fått kemoterapi vid recidiverande sjukdom, eller tidigare behandling med bevacizumab, studerades i en fas III randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (AVF4095g). Studien jämförde effekten av bevacizumab som tillägg till karboplatin och gemcitabin följt av bevacizumab som monoterapi till progression, med enbart karboplatin och gemcitabin.

Enbart patienter med histologiskt dokumenterad ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer med recidiv > 6 månader efter avslutad platinumbaserad kemoterapi och som inte fått kemoterapi vid recidiverande sjukdom och som inte tidigare behandlats med bevacizumab eller andra VEGF-hämmare eller läkemedel riktade mot VEGF-receptorer inkluderades i studien.

Totalt randomiserades 484 patienter med mätbar sjukdom i lika delar till följande två grupper:

- Karboplatin (AUC 4, Dag 1) och gemcitabin (1 000 mg/m² på Dag 1 och 8) och samtidig

placebo var tredje vecka i 6 och upp till 10 cykler följt av enbart placebo (var tredje vecka) tills sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet.

- Karboplatin (AUC 4, Dag 1) och gemcitabin (1 000 mg/m² på Dag 1 och 8) och samtidig bevacizumab (15 mg/kg Dag 1) var tredje vecka i 6 och upp till 10 cykler följt av bevacizumab (15 mg/kg var tredje vecka) som monoterapi tills sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet.

Den primära effektvariabeln var progressionsfri överlevnad enligt bedömning av prövaren baserat på modifierad RECIST 1.0. Ytterligare effektmått inkluderade objektiv responsfrekvens, responsduration, överlevnad och säkerhet. En oberoende granskning av det primära effektmåttet utfördes också. Resultaten av denna studie sammanfattas i tabell 20.

Tabell 20. Effekresultat från studie AVF4095g

Progressionsfri överlevnad				
	Prövarens utvärdering		Utvärdering av oberoende kommitté	
	Placebo + C/G (n=242)	bevacizumab + C/G (n=242)	Placebo + C/G (n=242)	bevacizumab + C/G (n=242)
<i>Inte censurerat för behandling utanför protokollet</i>				
Median PFS (månader)	8,4	12,4	8,6	12,3
Hazard ratio (95 % KI)	0,524 [0,425; 0,645]*		0,480 [0,377; 0,613]	
p-värde	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Censurerat för behandling utanför protokollet</i>				
Median PFS (månader)	8,4	12,4	8,6	12,3
Hazard ratio (95 % KI)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p-värde	< 0,0001		< 0,0001	
Objektiv responsfrekvens				
	Prövarens utvärdering		Utvärdering av oberoende kommitté	
	Placebo + C/G (n=242)	bevacizumab + C/G (n=242)	Placebo + C/G (n=242)	bevacizumab + C/G (n=242)
% patienter med objektiv respons	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
p-värde	< 0,0001		< 0,0001	
Överlevnad				
	Placebo + C/G (n=242)		bevacizumab + C/G (n=242)	
Medianöverlevnad (månader)	32,9		33,6	
Hazard ratio (95 % KI)	0,952 [0,771; 1,176]			
p-värde	0,6479			

Subgruppsanalyser av progressionsfri överlevnad (PFS) beroende på recidiverande sjukdom sedan senaste platinumbehandling sammanfattas i tabell 21.

Tabell 21. Progressionsfri överlevnad baserat på tid från senaste platinumbehandling till återfall

Tid från senaste platinumbehandling till återfall	Prövarens utvärdering	
	Placebo + C/G (n=242)	bevacizumab + C/G (n=242)
6–12 månader (n=202)		
Median	8,0	11,9
Hazard ratio (95 % KI)	0,41 (0,29–0,58)	
> 12 månader (n=282)		
Median	9,7	12,4
Hazard ratio (95 % KI)	0,55 (0,41–0,73)	

GOG-0213

GOG-0213, en fas III randomiserad, kontrollerad, öppen studie utvärderade säkerhet och effekt av bevacizumab i behandlingen av patienter med platinumkänslig, recidiverande epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som inte fått kemoterapi som behandling av återfall. Det fanns inget exklusionskriterium för tidigare antiangiogenesbehandling. Studien utvärderade effekten av att addera bevacizumab till karboplatin+paklitaxel och fortsätta med bevacizumab som monoterapi till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet jämfört med karboplatin + paklitaxel ensamt.

Sammanlagt randomiserades 673 patienter i lika antal till följande två behandlingsarmar:

- CP-armen: Karboplatin (AUC5) och paklitaxel (175 mg/m² intravenöst) var tredje vecka i 6 och upp till 8 cykler..
- CPB-armen: Karboplatin (AUC5) och paklitaxel (175 mg/m² intravenöst) och samtidig behandling med bevacizumab (15 mg/kg) var tredje vecka i 6 och upp till 8 cykler följt av bevacizumab (15 mg/kg var tredje vecka) ensamt till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

De flesta patienter i både CP-armen (80,4 %) och CPB-armen (78,9 %) var vita. Medianåldern var 60,0 år i CP-armen och 59,0 år i CPB-armen. Majoriteten av patienterna (CP: 64,6 %; CPB: 68,8 %) var i ålderskategorin < 65 år. Vid baseline hade de flesta patienterna GOG PS 0 (CP:82,4 %; CPB; 80,7 %) eller 1 (CP: 16,7 %; CPB; 18,1 %). Ett GOG PS på 2 vid baseline rapporterades hos 0,9 % av patienterna i CP-armen och 1,2 % av patienterna i CPB-armen.

Det primära effektmåttet var överlevnad. Det huvudsakliga sekundära effektmåttet var progressionsfri överlevnad. Resultaten presenteras i tabell 22.

Tabell 22. Effektsresultat^{1,2} från studien GOG-0213

Primärt effektmått		
Överlevnad	CP (n=336)	CPB (n= 337)
Medianöverlevnad (månader)	37,3	42,6
Hazard ratio (95 % KI) (eCRF) ^a	0,823 [KI: 0,680; 0,996]	
p-värde	0,0447	
Hazard ratio (95 % KI) (registreringsformulär) ^b	0,838 [KI: 0,693; 1,014]	
p-värde	0,0683	
Sekundära effektmått		
Progressionsfri överlevnad (PFS)	CP (n=336)	CPB (n= 337)
Median PFS (månader)	10,2	13,8
Hazard ratio (95 % KI)	0,613 [KI: 0,521; 0,721]	
p-värde	< 0,0001	

¹ Final analys

² Tumörbedömningar och responsutvärderingar fastställdes av prövarna med hjälp av GOG RECIST-kriterier (reviderad RECIST guideline (version 1.1). (Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

- ^a Hazard ratio beräknades med hjälp av Cox proportionalitetsmodeller stratifierade efter duration av platinumfritt tidsintervall innan deltagande i denna studie per eCRF (electronic case report form) och sekundär sjukdomsstatus efter kirurgi Ja/Nej (Ja = randomiserad att genomgå cytoreduktion eller randomiserad att inte genomgå cytoreduktion; Nej = inte en kandidat eller gav inte medgivande till cytoreduktion).
- ^b Stratifiering efter duration av behandlingsfritt tidsintervall innan deltagande i denna studie per registreringsformuläret och sekundär sjukdomsstatus efter kirurgi Ja/Nej.

Studien uppnådde huvudmålet om en förbättring i överlevnad. Data insamlade från eCRF visar att behandling med bevacizumab vid en dos av 15 mg/kg var tredje vecka i kombination med kemoterapi (karboplatin och paklitaxel) i 6 och upp till 8 cykler, följt av bevacizumab som monoterapi till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet resulterade i en kliniskt meningsfull och statistiskt signifikant förbättring i överlevnad jämfört med behandling med enbart karboplatin och paklitaxel.

MO22224

Studie MO22224 utvärderade effekt och säkerhet av bevacizumab i kombination med kemoterapi för platinumresistent, recidiverande epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer. Studien var designad som en öppen, randomiserad, tvåarmad fas III-utvärdering av bevacizumab plus kemoterapi (CT+BV) jämfört med enbart kemoterapi (CT).

Totalt 361 patienter inkluderades i studien och administrerades antingen kemoterapi (paklitaxel, topotekan eller pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD)) enbart eller i kombination med bevacizumab:

CT-armen (enbart kemoterapi):

- Paklitaxel 80 mg/m² som en intravenös infusion under 60 minuter på dag 1, 8, 15 och 22 var fjärde vecka.
- Topotekan 4 mg/m² som en intravenös infusion under 30 minuter på dag 1, 8 och 15 var fjärde vecka. Alternativt kunde en dos på 1,25 mg/m² administreras under 30 minuter på dag 1-5 var tredje vecka.
- PLD 40 mg/m² som en 1 mg/min intravenös infusion enbart på dag 1 var fjärde vecka. Efter första cykeln kunde läkemedlet ges som en intravenös infusion under 60 minuter.

CT+BV-armen (kemoterapi plus bevacizumab):

- Den valda kemoterapin kombinerades med bevacizumab 10 mg/kg intravenöst varannan vecka (eller bevacizumab 15 mg/kg var tredje vecka om det användes i kombination med topotekan 1,25 mg/m² på dag 1-5 var tredje vecka).

Deltagande patienter hade ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som progredierat inom < 6 månader av tidigare platinumbehandling bestående av minst 4 cykler. Patienter bör ha haft en förväntad livslängd av ≥ 12 veckor och ingen tidigare strålbehandling mot bäcken eller buk. De flesta patienter hade FIGO stadium IIIC eller stadium IV. Majoriteten av patienterna i båda behandlingsgrupperna hade en ECOG PS på 0 (CT: 56,4% jämfört med CT + BV: 61,2 %). Andelen patienter med en ECOG PS på 1 eller ≥ 2 var 38,7 % och 5,0 % i CT-gruppen och 29,8 % och 9,0 % i gruppen som fick CT + BV. Information om etnicitet finns för 29,3 % av patienterna och nästan alla patienter var vita. Medianåldern för patienterna var 61,0 (intervall: 25-84) år. Totalt var 16 patienter (4,4 %) > 75 år. Den generella frekvensen för avbrytande av behandling på grund av biverkningar var 8,8 % i CT-gruppen och 43,6 % i gruppen som fick CT + BV (främst på grund av biverkningar av grad 2-3) och mediantiden till avbrytande av behandling i CT + BV-gruppen var 5,2 månader jämfört med 2,4 månader i CT-gruppen. Frekvensen för avbrytande av behandling på grund av biverkningar i subgruppen av patienter > 65 år var 8,8 % i CT-gruppen och 50,0 % i CT + BV-gruppen. Hazard ratio för PFS var 0,47 (95% KI: (0,35, 0,62)) för subgruppen < 65 år och 0,45 (95 % KI: 0,31, 0,67) för subgruppen ≥ 65 .

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad med objektiv responsfrekvens och överlevnad som sekundära effektmått. Resultaten presenteras i tabell 23.

Tabell 23. Effektergebnat från studie MO22224

Primärt effektmått		
Progressionsfri överlevnad		
	CT (n=182)	CT + BV (n=179)
Median (månader)	3,4	6,7
Hazard ratio (95 % KI)	0,379 [0,296; 0,485]	
p-värde	< 0,0001	
Sekundära effektmått		
Objektiv responsfrekvens**		
	CT (n=144)	CT + BV (n=142)
% patienter med objektiv respons	18 (12,5 %)	40 (28,2 %)
p-värde	0,0007	
Överlevnad (final analys)***		
	CT (n=182)	CT + BV (n=179)
Medianöverlevnad (månader)	13,3	16,6
Hazard ratio (95 % KI)	0,870 [0,678; 1,116]	
p-värde	0,2711	

Samtliga analyser i tabellen är stratifierade analyser.

* Den primära analysen utfördes med 14 november 2011 som sista datum för datainsamling.

** Randomiserade patienter med mätbar sjukdom vid inklusion.

*** Den finala analysen av överlevnad utfördes när 266 dödsfall observerats, vilket motsvarar 73,7 % av inkluderade patienter.

Studien uppnådde huvudmålet om en förbättring i progressionsfri överlevnad. Jämfört med patienter som enbart behandlades med kemoterapi (paklitaxel, topotekan eller PLD) för platinumresistent sjukdom, hade patienter som behandlades med bevacizumab vid en dos av 10 mg/kg varannan vecka (eller 15 mg/kg var tredje vecka om det kombinerades med 1,25 mg/m² topotekan på dag 1-5 var tredje vecka) i kombination med kemoterapi och fortsatte få bevacizumab i monoterapi till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, en statistisk signifikant förbättring i PFS. De explorativa PFS- och överlevnadsanalyserna av kemoterapikohorter visade förbättring i alla kohorter (paklitaxel, topotekan och PLD) med tillägg av bevacizumab. Resultaten summeras i tabell 24.

Tabell 24. Explorativa analyser av PFS och överlevnad per kemoterapikohort

	CT	CT + BV
Paklitaxel	n=115	
Median PFS (månader)	3,9	9,2
Hazard ratio (95 % KI)	0,47 [0,31; 0,72]	
Medianöverlevnad (månader)	13,2	22,4
Hazard ratio (95 % KI)	0,64 [0,41; 0,99]	
Topotekan	n=120	
Median PFS (månader)	2,1	6,2
Hazard ratio (95 % KI)	0,28 [0,18; 0,44]	
Medianöverlevnad (månader)	13,3	13,8
Hazard ratio (95 % KI)	1,07 [0,70; 1,63]	
PLD	n=126	
Median PFS (månader)	3,5	5,1
Hazard ratio (95 % KI)	0,53 [0,36; 0,77]	
Medianöverlevnad (månader)	14,1	13,7
Hazard ratio (95 % KI)	0,91 [0,61; 1,35]	

Cervixcancer*GOG-0240*

Säkerheten och effekten av bevacizumab i kombination med kemoterapi (paklitaxel och cisplatin eller paklitaxel och topotekan) för behandling av patienter med kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer utvärderades i studien GOG-0240, en randomiserad, fyrmarmad, öppen, multicenterstudie i fas III.

Sammanlagt randomiserades 452 patienter till att få antingen:

- Paklitaxel 135 mg/m² intravenöst under 24 timmar på dag 1 och cisplatin 50 mg/m² intravenöst på dag 2 var tredje vecka; eller
Paklitaxel 175 mg/m² intravenöst under 3 timmar på dag 1 och cisplatin 50 mg/m² intravenöst på dag 2 var tredje vecka; eller
Paklitaxel 175 mg/m² intravenöst under 3 timmar på dag 1 och cisplatin 50 mg/m² intravenöst på dag 1 var tredje vecka
- Paklitaxel 135 mg/m² intravenöst under 24 timmar på dag 1 och cisplatin 50 mg/m² intravenöst på dag 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenöst på dag 2 var tredje vecka; eller
Paklitaxel 175 mg/m² intravenöst under 3 timmar på dag 1 och cisplatin 50 mg/m² intravenöst på dag 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenöst på dag 2 var tredje vecka; eller
Paklitaxel 175 mg/m² intravenöst under 3 timmar på dag 1 och cisplatin 50 mg/m² intravenöst på dag 1 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenöst på dag 1 var tredje vecka
- Paklitaxel 175 mg/m² intravenöst under 3 timmar på dag 1 och topotekan 0,75 mg/m² intravenöst under 30 minuter på dag 1-3 var tredje vecka
- Paklitaxel 175 mg/m² intravenöst under 3 timmar på dag 1 och topotekan 0,75 mg/m² intravenöst under 30 minuter på dag 1-3 plus bevacizumab 15 mg/kg på dag 1 var tredje vecka

Patienter som inkluderas i studien hade kvarvarande, recidiverande eller metastaserad skivepitelcancer, adenoskvamöst karcinom eller adenocarcinom i cervix som inte var lämpad för botande behandling med kirurgi och/eller strålning och som inte tidigare fått behandling med bevacizumab eller andra VEGF-hämmare eller läkemedel riktade mot VEGF-receptorn.

Medianåldern var 46,0 år (intervall: 20-83) i gruppen som enbart fick kemoterapi och 48,0 år (intervall: 22-85) i gruppen som fick kemoterapi+bevacizumab. Andelen patienter över 65 år var i gruppen som enbart fick kemoterapi 9,3 % och i gruppen som fick kemoterapi+bevacizumab 7,5 %.

Majoriteten av de 452 patienterna som randomiserades var vita (80,0 % i gruppen som enbart fick kemoterapi och 75,3 % i gruppen som fick kemoterapi+bevacizumab), hade skivepitelcancer (67,1 % i gruppen som enbart fick kemoterapi och 69,6 % i gruppen som fick kemoterapi+bevacizumab), hade kvarvarande/recidiverande sjukdom (83,6 % i gruppen som enbart fick kemoterapi och 82,8 % i gruppen som fick kemoterapi+bevacizumab), hade 1-2 metastaslokaliseringar (72,0 % i gruppen som enbart fick kemoterapi och 76,2 % i gruppen som fick kemoterapi+bevacizumab), hade lymfkörtelengagemang (50,2 % i gruppen som enbart fick kemoterapi och 56,4 % i gruppen som fick kemoterapi+bevacizumab) och hade ett platinumfritt tidsintervall ≥ 6 månader (72,5 % i gruppen som enbart fick kemoterapi och 64,4 % i gruppen som fick kemoterapi+bevacizumab).

Det primära effektmåttet var överlevnad. Sekundära effektmått inkluderade progressionsfri överlevnad och objektiv svarsfrekvens. Resultaten från primär- och uppföljningsanalysen presenteras utifrån bevacizumab-behandling och studiebehandling i tabell 25 respektive tabell 26.

Tabell 25. Effektergebnat från studie GOG-0240 utifrån bevacizumab-behandling

	Kemoterapi (n=225)	Kemoterapi + bevacizumab (n=227)
Primärt effektmått		
Överlevnad – Primäranalys⁶		
Median (månader) ¹	12,9	16,8
Hazard ratio [95 % KI]		0,74 [0,58; 0,94] (P-värde ⁵ =0,0132)
Överlevnad – Uppföljningsanalys⁷		
Median (månader) ¹	13,3	16,8
Hazard ratio [95 % KI]		0,76 [0,62; 0,94] (P-värde ^{5,8} =0,0126)
Sekundära effektmått		
Progressionsfri överlevnad (PFS) - Primäranalys⁶		
Median PFS (månader) ¹	6,0	8,3
Hazard ratio [95 % KI]		0,66 [0,54; 0,81] (P-värde ⁵ < 0,0001)
Bästa respons - Primäranalys⁶		
Responders (svarsfrekvens ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95 % KI för responsfrekvenser ³	[27,6 %, 40,4 %]	[38,8 %; 52,1 %]
Skillnad i responsfrekvenser		11,60 %
95 % KI för skillnad i responsfrekvenser ⁴		[2,4 %; 20,8 %]
p-värde (Chi-två-test)		0,0117

¹ Kaplan-Meier beräkningar.

² Patienter och andel patienter med bästa respons av bekräftad komplett remission eller partiell remission; procentandel beräknad på patienter med mätbar sjukdom vid baseline

³ 95 % KI för ett stickprov, binomial, med Pearson-Clopper-metoden.

⁴ Ungefärlig 95 % KI för skillnad av två frekvenser med hjälp av Hauck-Anderson-metoden.

⁵ log-rank-test (stratifierat).

⁶ Primäranalysen utfördes med 12 december 2012 som sista datum för datainsamling och betraktas som den finala analysen.

⁷ Uppföljningsanalysen utfördes med 7 mars 2014 som sista datum för datainsamling.

⁸ p-värdet visas enbart i beskrivande syfte.

Tabell 26. Överlevnadsresultat från studie GOG-0240 uppdelat på studiebehandling

Behandlingsjämförelse	Annan faktor	Total överlevnad – Primäranalys ¹ Hazard ratio (95 % KI)	Total överlevnad – Uppföljningsanalys ² Hazard ratio (95 % KI)
bevacizumab jämfört med Inget bevacizumab	Cisplatin + Paklitaxel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 jämfört med 14,3 månader; p=0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 jämfört med 15,0 månader; p=0,0584)
	Topotecan + Paklitaxel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 jämfört med 11,9 månader; p=0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 jämfört med 12,0 månader; p=0,1342)
Topotecan + Paklitaxel jämfört med Cisplatin + Paklitaxel	bevacizumab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 jämfört med 17,5 månader; p=0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 jämfört med 17,5 månader; p = 0,3769)
	Inget bevacizumab	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 jämfört med 14,3 månader; p=0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 jämfört med 15,0 månader; p=0,6267)

¹ Primäranalysen utfördes med 12 december 2012 som sista datum för datainsamling och betraktas som den finala analysen.

² Uppföljningsanalysen utfördes med 7 mars 2014 som sista datum för datainsamling; alla p-värden visas enbart i beskrivande syften.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för bevacizumab för alla grupper av den pediatrika populationen, bröstcancer, adenokarcinom i kolon och rektum, lungcancer (småcelligt och icke-småcelligt karcinom), njur- och pelvis renalis-cancer (exklusive nefroblastom, nefroblastomatos, klarcellssarkom, mesoblastiskt nefrom, renalt medullärt karcinom och rabdoid tumör i njuren), ovarialcancer (exklusive rabdomyosarkom och germinalcellscancer), tubercancer (exklusive rabdomyosarkom och germinalcellscancer), primär peritonealcancer (exklusive blastom och sarkom) samt cancer i cervix och corpus uteri.

Höggradigt gliom

Anti-tumöraktivitet observerades inte i två tidigare studier med totalt 30 barn i åldrarna > 3 år med relapserat eller progressivt höggradigt gliom vid behandling med bevacizumab och irinotekan (CPT 11). Det finns inte tillräckligt med information för att fastställa säkerheten och effekten för bevacizumab hos barn med nydiagnostiserat höggradigt gliom.

- I en enarmad studie (PBTC-022) behandlades 18 barn med recidiverande eller progressivt icke-pontint höggradigt gliom (inklusive 8 med glioblastom [WHO grad IV], 9 med anaplastiskt astrocytom [grad III] och 1 med anaplastiskt oligodendrogliom [grad III]) med bevacizumab (10 mg/kg) med två veckors mellanrum och därefter med bevacizumab i kombination med CPT-11 (125-350 mg/m²) en gång varannan vecka till progression. Det fanns inget objektiva (partiell eller komplett) radiologiska svar (Macdonald-kriterier). Toxicitet och biverkningar inkluderade arteriell hypertension och trötthet liksom CNS ischemi med akut neurologisk svikt.
- I en retrospektiv serie på en enstaka institution, behandlades 12 på varandra följande (under 2005 till 2008) barn med relapserat eller progressivt höggradigt gliom (3 med WHO grad IV, 9 med grad III) med bevacizumab (10 mg/kg) och irinotekan (125 mg/m²) varannan vecka. Det fanns inga barn med komplett respons och 2 barn hade partiell respons (MacDonald kriterier).

I en randomiserad fas II-studie (BO25041) behandlades totalt 121 patienter i åldrarna ≥ 3 år till < 18 år med nyligen diagnosticerat supratentorialt eller infratentorialt, cerebellärt eller pedunkulärt höggradigt gliom (HGG) med postoperativ strålbehandling (SB) och adjuvant temozolomid (T) med och utan bevacizumab: 10 mg/kg varannan vecka intravenöst.

Studien uppnådde inte sitt primära effektmått att visa en signifikant förbättring av händelsefri överlevnad (event free survival, EFS) (bedömd av central radiologisk granskningskommitté (CRRC)) när bevacizumab lades till SB/T jämfört med SB/T ensamt (HR=1;44, 95 % KI: 0,90, 2,30). Dessa resultat var överensstämmande med de från olika känslighetsanalyser och hos kliniskt relevanta subgrupper. Resultaten för alla sekundära effektmått (prövarbedömd EFS, objektiv responsfrekvens och total överlevnad) var konsekventa i att inte visa någon förbättring kopplad till tillägget av bevacizumab till SB/T jämfört med SB/T ensamt.

Tillägget av bevacizumab till SB/T visade ingen klinisk nytta i studien BO25041 hos 60 utvärderingsbara pediatrika patienter med nyligen diagnosticerat supratentorialt eller infratentorialt, cerebellärt eller pedunkulärt höggradigt gliom (HGG) (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Mjukdelssarkom

I en randomiserad fas II-studie (BO20924) behandlades totalt 154 patienter i åldern ≥ 6 månader till < 18 år med nyligen diagnosticerad metastaserande rabdomyosarkom och icke-rabdomyosarkom mjukdelssarkom med standardbehandling (induktion ifosfamid, vinkristin, aktinomycin D och doxorubicin (IVADO)/ ifosfamid, vinkristin och aktinomycin D (IVA) +/- lokal behandling följt av underhållsbehandling med vinorelbin och cyklofosfamid) med eller utan bevacizumab (2,5 mg/kg/vecka) under ungefär totalt 18 månader. Vid tiden för den finala primäranalysen visade det primära effektmåttet, händelsefri överlevnad (EFS) bedömd av oberoende kommitté, inte någon statistiskt signifikant skillnad mellan de två behandlingsgrupperna, med ett HR av 0,93 (95 % KI: 0,61, 1,41; p-värde=0,72). Skillnaden i objektiv responsfrekvens per oberoende central bedömning var 18% (KI: 0,6 %, 35,3 %) mellan de båda behandlingsgrupperna hos de få patienter som hade utvärderingsbara tumörer vid baseline och en bekräftad respons innan de fick någon lokal behandling: 27/75 patienter (36,0 %, 95 % KI: 25,2 %, 47,9 %) i gruppen som fick kemoterapi och 34/63 patienter (54,0 %, 95 % KI: 40,9 %, 66,6 %) i gruppen som fick bevacizumab + kemoterapi. Den slutliga analysen på överlevnad visade inte någon signifikant klinisk nytta vid tillägg av bevacizumab till kemoterapi hos denna patientpopulation.

Tillägg av bevacizumab till standardbehandling demonstrerade ingen klinisk nytta i den kliniska studien BO20924 hos de 71 utvärderbara pediatrika (från 6 månader upp till 18 års ålder) patienterna med metastaserade rabdomyosarkom och icke-rabdomyosarkom mjukdelssarkom (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Incidensen för biverkningar, inklusive grad ≥ 3 -biverkningar och allvarliga biverkningar, var liknande mellan de två behandlingsgrupperna. Inga biverkningar som ledde till dödsfall inträffade i någon av behandlingsgrupperna; alla dödsfall tillskrevs sjukdomsprogression. Tillägg av bevacizumab till multimodal standardbehandling verkade tolereras i denna pediatrika population.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska data för bevacizumab är tillgängliga från tio kliniska studier på patienter med solida tumörer. I samtliga kliniska studier administrerades bevacizumab som en intravenös (i.v.) infusion. Infusionshastigheten baserades på tolerabiliteten, med en initial infusionstid på 90 minuter. Farmakokinetiken var linjär vid doser som varierade mellan 1 och 10 mg/kg.

Distribution

Typvärdet för den centrala distributionsvolymen (V_c) var 2,73 l för kvinnor respektive 3,28 l för män, vilket är i samma intervall som beskrivits för IgG och andra monoklonala antikroppar. Typvärdet för

den perifera distributionsvolymen (V_p) var 1,69 l för kvinnor och 2,35 l för män, då bevacizumab gavs tillsammans med antineoplastiska medel. Efter korrigering för kroppsvikt hade män ett större V_c (+20 %) än kvinnor.

Metabolism

En utvärdering av bevacizumabs metabolism hos kaniner efter en enstaka intravenös dos av 125I-bevacizumab tyder på att dess metaboliska profil är likvärdig med den som förväntas för en kroppsegen IgG-molekyl som inte binder till VEGF. Metabolismen och eliminationen av bevacizumab är likadan som för endogent IgG d.v.s. primärt via proteolytisk katabolism i hela kroppen, inkluderande endotelceller, och är inte primärt hänvisad till elimination genom njurarna och lever. IgG:s bindning till FcRn-receptorn resulterar i skydd från cellulär metabolism och den långa terminala halveringstiden.

Eliminering

Medelvärde för clearance är 0,188 l/dag för kvinnor och 0,220 l/dag för män. Efter korrigering för kroppsvikt hade män ett större bevacizumab-clearance (+17%) än kvinnor. Enligt en tvåkompartimentmodell är eliminationshalveringstiden 18 dagar för en typisk kvinnlig patient och 20 dagar för en typisk manlig patient.

Lågt albumin och stor tumörbörda är generellt en indikation på sjukdomens allvarlighetsgrad. Bevacizumabs clearance är cirka 30% snabbare hos patienter med låga nivåer av serumalbumin och 7% snabbare hos personer med stor tumörbörda vid jämförelse med en typisk patient med medianvärde för albumin och tumörbörda.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Populationsfarmakokinetiken analyserades hos vuxna och pediatrika patienter för att utvärdera effekterna av demografiska karakteristiska. Hos vuxna visade resultaten ingen signifikant skillnad i farmakokinetiken med avseende på ålder.

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har genomförts för att studera farmakokinetiken av bevacizumab hos patienter med nedsatt njurfunktion eftersom njurarna inte är ett huvudsakligt organ för metabolism eller exkretion av bevacizumab.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har genomförts för att studera farmakokinetiken av bevacizumab hos patienter med nedsatt leverfunktion eftersom levern inte är ett huvudsakligt organ för metabolism eller exkretion av bevacizumab.

Pediatrik population

Farmakokinetiken av bevacizumab utvärderades hos 152 barn, ungdomar och unga vuxna (7 månader till 21 år gamla, 5,9 till 125 kg) i 4 olika kliniska studier med en populationsfarmakokinetisk modell. De farmakokinetiska resultaten visar att clearance och distributionsvolymen av bevacizumab var jämförbara mellan pediatrika och unga vuxna patienter efter normalisering för kroppsvikt, med en trendande lägre exponering när kroppsvikten minskade. Ålder var inte kopplat till farmakokinetiken av bevacizumab efter att kroppsvikt tagits i beaktning.

Farmakokinetiken av bevacizumab var välkarakteriserad av den pediatrika populationsfarmakokinetiska modellen hos 70 patienter i studie BO20924 (1,4 till 17,6 år; 11,6 till 77,5 kg) och 59 patienter i studie BO25041 (1 till 17 år; 11,2 till 82,3 kg). I studie BO20924 var

bevacizumabexponeringen generellt sett lägre jämfört med en typisk vuxen patient vid samma dos. I studien BO25041 tenderade bevacizumabexponeringen att bli lägre när kroppsvikten minskade.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier som varade i upp till 26 veckor på cynomolgusapor observerades dysplasi hos unga djur med öppna epifysplattor vid genomsnittliga serumkoncentrationer av bevacizumab understigande den förväntade terapeutiska genomsnittliga serumkoncentrationen hos människa. Hos kanin hämmade bevacizumab sårsläkning vid doser lägre än den föreslagna kliniska dosen. Effekterna på sårsläkning visades vara helt reversibla.

Studier för att utvärdera den karcinogena och mutagena potentialen av bevacizumab har inte utförts.

Inga specifika djurstudier för att utvärdera effekter på fertiliteten har utförts. Påverkan på den kvinnliga fertiliteten kan dock förväntas eftersom upprepade dostoxicitetsstudier på djur har visat på en hämning av äggstockarnas mognad och en minskning/frånvaro av corpora lutea och en därmed förknippad minskning av ovarie- och uterusvikt samt en minskning av antalet menstruationscykler.

Bevacizumab har visats vara embryotoxisk och teratogen vid administrering till kaniner. Observerade effekter inkluderade minskningar av kroppsvikt hos modern och fostret, ett ökat antal fosterresorptioner och en ökad förekomst av synliga missbildningar samt skelettmissbildningar hos foster. Fosterpåverkan observerades för alla studerade doser, av vilka den lägsta dosen gav genomsnittliga serumkoncentrationer som var ca 3 gånger högre än hos människor som fick 5 mg/kg varannan vecka. Information rörande fosterskador som observerats efter marknadsintroduktionen finns i avsnitt 4.6 och 4.8.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Trehalosdihydrat
Monobasisk natriumfosfat (monohydrat)
Dinatriumfosfat
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel än de som nämns i avsnitt 6.6.

En koncentrationsberoende nedbrytningsprofil för bevacizumab observerades vid spädning med glukoslösningar (5 %).

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

30 månader

Utspätt läkemedel

Kemisk och fysikalisk stabilitet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning har visats under 30 dagar vid 2°C till 8°C samt ytterligare 48 timmar vid en temperatur som inte överstiger 30°C. Produkten ska användas direkt efter öppnandet ur ett mikrobiologiskt perspektiv. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på

användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C, såvida inte lösningen har beretts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C)

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar efter spädning av produkten, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

4 ml lösning i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (butylgummi) innehållande 100 mg bevacizumab.

16 ml lösning i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (butylgummi) innehållande 400 mg bevacizumab.

Förpackning om 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Skaka inte injektionsflaskan.

Alymsys ska beredas av sjukvårdspersonal med aseptisk teknik för att säkerställa steriliteten för den beredda lösningen. En steril kanyl och spruta ska användas vid beredningen av Alymsys.

Den erforderliga mängden av bevacizumab dras upp och späds med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning till den administreringsvolym som krävs. Koncentrationen av den slutliga lösningen av bevacizumab ska vara inom intervallet 1,4 mg/ml till 16,5 mg/ml. I de flesta fall kan den erforderliga mängden Alymsys spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionslösning till en total volym av 100 ml.

Inga inkompatibiliteter mellan Alymsys och polyvinylklorid- eller polyolefinpåsar eller infusionsset har observerats.

Parenterala läkemedel bör inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning innan administrering.

Alymsys är endast avsett för engångsbruk eftersom produkten inte innehåller konserveringsmedel. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1509/001 – 100 mg/4 ml

EU/1/20/1509/002 – 400 mg/16 ml

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 mars 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bilaga II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings-sats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept och som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (förfarmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Alymsys 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
bevacizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg bevacizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Trehalosdihydrat, monobasisk natriumfosfat (monohydrat), dinatriumfosfat, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska om 4 ml

100 mg/4 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1509/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Alymsys 25 mg/ml sterilt koncentrat
bevacizumab
i.v. efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg/4 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Alymsys 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
bevacizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 400 mg bevacizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Trehalosdihydrat, monobasisk natriumfosfat (monohydrat), dinatriumfosfat, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska om 16 ml

400 mg/16 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1509/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Alymsys 25 mg/ml sterilt koncentrat
bevacizumab
i.v. efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

400 mg/16 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Alymsys 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning bevacizumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Alymsys är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Alymsys
3. Hur du använder Alymsys
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Alymsys ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Alymsys är och vad det används för

Alymsys innehåller det aktiva substansen bevacizumab, som är en humaniserad monoklonal antikropp (en typ av protein som normalt tillverkas av immunsystemet för att hjälpa till att skydda kroppen mot infektioner och cancer). Bevacizumab binder selektivt till ett protein som kallas VEGF (human vaskulär endotelial tillväxtfaktor), som finns inuti kroppens blod- och lymfkärl. VEGF-proteinet gör så att blodkärl växer i tumörer och dessa blodkärl förser tumören med näringsämnen och syre. När bevacizumab är bundet till VEGF förhindras tumörens tillväxt genom att blockera tillväxten av de blodkärl som förser tumören med näringsämnen och syre.

Alymsys är ett läkemedel som används för behandling av vuxna patienter med framskriden cancer i tjocktarmen eller ändtarmen. Alymsys ges tillsammans med cytostatikabehandling som innehåller en fluoropyrimidin

Alymsys används också för behandling av vuxna patienter med metastaserad (spridd) bröstcancer. När det används hos patienter med bröstcancer kommer det att ges tillsammans med ett cytostatikum som kallas paklitaxel eller capecitabin.

Alymsys används också för behandling av vuxna patienter med framskriden icke-småcellig lungcancer. Alymsys ges då tillsammans med en cytostatikabehandling som innehåller platinium.

Alymsys används också för behandling av vuxna patienter med framskriden icke-småcellig lungcancer när cancercellerna har en specifik mutation i ett protein som kallas epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR). Alymsys ges då tillsammans med erlotinib.

Alymsys används också för behandling av vuxna patienter med framskriden njurcancer. När Alymsys används hos patienter med njurcancer kommer det att ges tillsammans med en annan typ av läkemedel som kallas interferon.

Alymsys används även för behandling av vuxna patienter med framskriden äggstocks-, äggledar- eller primär bukhinne-cancer. Vid behandling av patienter med äggstocks-, äggledar- eller primär bukhinne-cancer ska Alymsys ges i kombination med karboplatin och paklitaxel.

Vid användning hos vuxna patienter med framskriden epitelial äggstocks-, äggledar- eller primär bukhinne-cancer vars sjukdom har kommit tillbaka efter minst 6 månader efter sista gången de behandlades med en platinuminnehållande cytostatika, kommer Alymsys att ges i kombination med karboplatin och gemcitabin eller med karboplatin och paklitaxel.

Vid användning hos vuxna patienter med framskriden äggstocks-, äggledar- eller primär bukhinne-cancer vars sjukdom har kommit tillbaka tidigare än 6 månader efter sista gången de behandlades med en platinuminnehållande cytostatika, kommer Alymsys att ges i kombination med topotekan eller pegylerat liposomalt doxorubicin.

Alymsys används också för behandling av vuxna patienter med kvarvarande, recidiverande eller metastaserande livmoderhalscancer. Alymsys ges då i kombination med paklitaxel och cisplatin alternativt paklitaxel och topotekan hos patienter som inte kan få platinumbehandling.

2. Vad du behöver veta innan du använder Alymsys

Använd inte Alymsys:

- om du är allergisk mot bevacizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot produkter från CHO-celler (Chinese hamster ovary cells) eller rekombinanta humana eller humaniserade antikroppar.
- om du är gravid.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Alymsys.

- Alymsys kan öka risken för att utveckla hål i tarmväggen. Om du har sjukdomar som orsakar inflammation inne i buken (t.ex. divertikulit, magsår, tjocktarmsinflammation förknippad med kemoterapi), ska du tala om det för din läkare.
- Alymsys kan öka risken för att utveckla en onormal förbindelse eller passage mellan två organ eller blodkärl (en sådan förbindelse kallas fistel). Risken för att utveckla förbindelser mellan vaginan och någon del av tarmen kan öka om du har kvarvarande, recidiverande eller metastaserande livmoderhalscancer.
- Alymsys kan öka risken för blödning, eller öka risken för problem med sårhäkning efter operation. Om du ska opereras, om du har genomgått en större operation inom de senaste 28 dagarna eller om du fortfarande har oläkta operationssår ska du inte använda detta läkemedel.
- Alymsys kan öka risken för att utveckla allvarliga infektioner i huden eller underliggande lager av huden, framförallt om du har haft hål i tarmväggen eller problem med sårhäkning.
- Alymsys kan öka förekomsten av högt blodtryck. Om du lider av högt blodtryck som inte kontrolleras väl av blodtrycksmedicin, tala med din läkare eftersom det är viktigt att säkerställa att ditt blodtryck är under kontroll innan behandlingen med Alymsys påbörjas.
- Om du har eller har haft en aneurysm (förstoring och försvagning av en kärlvägg) eller en bristning i en kärlvägg.
- Alymsys ökar risken för att få protein i urinen, speciellt om du redan lider av högt blodtryck.

- Risken att få blodproppar i dina artärer (en typ av blodkärl) kan öka om du är över 65 år, om du har diabetes, eller om du tidigare har haft blodproppar i dina artärer. Tala med din läkare eftersom blodproppar kan leda till hjärtattack och stroke.
- Alymsys kan även öka risken för att utveckla blodproppar i dina vener (en typ av blodkärl).
- Alymsys kan orsaka blödning, framförallt tumörrelaterad blödning. Tala med din läkare om du eller din familj tenderar att lida av blödningsproblem eller om du av någon anledning använder mediciner för att tunna ut ditt blod.
- Alymsys kan orsaka blödning i och omkring din hjärna. Diskutera detta med din läkare om du har en spridd cancer som påverkar din hjärna.
- Alymsys kan öka risken för blödning i dina lungor, inklusive att hosta och spotta blod. Tala med din läkare om du har märkt av detta tidigare.
- Alymsys kan öka risken för att utveckla ett svagt hjärta. Det är viktigt att din läkare vet om ifall du någon gång har fått antracykliner (t.ex. doxorubicin, en speciell typ av kemoterapi som används för att behandla vissa cancerformer) eller fått strålbehandling mot bröstkorgen, eller om du har hjärtsjukdom.
- Alymsys kan orsaka infektioner och ett minskat antal neutrofiler (en typ av blodcell som är viktig för ditt skydd mot bakterier).
- Det är möjligt att Alymsys kan orsaka överkänslighets- (inklusive anafylaktisk chock) och/eller infusionsreaktioner (reaktioner relaterade till din injektion av detta läkemedel). Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tidigare har haft problem efter injektioner, såsom yrsel/svinningskänsla, andfåddhet, svullnad eller hudutslag.
- En sällsynt neurologisk biverkning som kallas posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES) har förknippats med Alymsysbehandling. Om du har huvudvärk, synförändringar, förvirring eller kramper med eller utan högt blodtryck ska du kontakta din läkare.
- Benvävsdöd (osteonekros) i andra ben än käken har rapporterats hos patienter under 18 år som behandlats med Alymsys. Smärta i munnen, tänderna och/eller käken, svullnad eller ömhet inne i munnen, domning eller en tyngdkänsla i käken, eller om en tand blir lös, kan vara tecken eller symptom på benskada i käken (osteonekros). Tala omedelbart om för din läkare och tandläkare om du upplever något av dem.

Kontakta din läkare även om dessa påståenden ovan endast gällde dig tidigare i ditt liv.

Innan du får Alymsys eller medan du behandlas med Alymsys:

- om du har eller har haft smärta i munnen, tänderna och/eller käken, svullnad eller ömhet inne i munnen, domning eller en tyngdkänsla i käken, eller om en tand blir lös ska du tala med din läkare och tandläkare omedelbart.
- om du behöver genomgå tandbehandling eller tandkirurgi, ska du tala om för din tandläkare att du behandlas med Alymsys, särskilt om du också får eller har fått bisfosfonater intravenöst i blodet.

Du kan få rådet att undersöka tänderna innan du påbörjar behandling med Alymsys.

Alymsys har utvecklats och tillverkats för att behandla cancer genom injektion i blodet. Det har inte utvecklats eller tillverkats för injektion i ögat. Det är därför inte godkänt att användas på detta sätt. När Alymsys injiceras direkt i ögat (ej godkänd användning) kan följande biverkningar förekomma:

- Infektion eller inflammation i ögongloben,
- Rödhets i ögat, små partiklar eller prickar/fläckar i synfältet, ögonsmärta,
- Att se ljusblixtar i samband med prickar/fläckar vilket övergår till en viss synförlust,

- Ökat tryck i ögat,
- Blödning i ögat.

Barn och ungdomar

Användning av Alymsys hos barn och ungdomar under 18 år är inte rekommenderad eftersom säkerhet och nytta inte har fastställts i dessa patientgrupper.

Andra läkemedel och Alymsys

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Att kombinera Alymsys med ett annat läkemedel som kallas sunitinibmalat (som förskrivs för cancer i njurar och mag-tarmkanalen) kan orsaka allvarliga biverkningar. Tala med din läkare för att säkerställa att du inte kombinerar dessa läkemedel.

Tala om för din läkare om du använder platinum- eller taxanbaserad behandling för lung- eller spridd bröstcancer. Dessa behandlingar i kombination med Alymsys kan öka risken för allvarliga biverkningar.

Informera din läkare om du nyligen fått, eller får, strålbehandling.

Graviditet, amning och fertilitet

Du får inte använda detta läkemedel om du är gravid. Alymsys kan skada ditt ofödda barn eftersom det kan förhindra bildningen av nya blodkärl. Din läkare ska råda dig till att använda preventivmedel under behandlingen med Alymsys och under åtminstone 6 månader efter den sista dosen av Alymsys.

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du får inte amma under behandling med Alymsys och under åtminstone 6 månader efter sista dosen av Alymsys eftersom detta läkemedel kan störa tillväxten och utvecklingen av ditt barn.

Alymsys kan försämra den kvinnliga fertiliteten. Kontakta din läkare för mer information.

Fertila kvinnor (kvinnor som har en regelbunden menstruationscykel) kan märka att menssen blir oregelbunden eller uteblir och kan märka försämrade fertilitet. Om du överväger att skaffa barn ska du diskutera detta med läkaren innan behandlingen inleds.

Körförmåga och användning av maskiner

Alymsys har inte visats minska din förmåga att köra bil eller använda verktyg eller maskiner. Sömnighet och svimning har dock rapporterats vid användning av Alymsys. Om du upplever symtom som påverkar din syn, koncentration eller reaktionsförmåga ska du inte köra bil eller använda maskiner innan symtomen har försvunnit.

Alymsys innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, dvs. är nästintill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Alymsys

Dosering och doseringsfrekvens

Dosen av Alymsys beror på din kroppsvikt och den cancerform som ska behandlas. Den rekommenderade dosen är 5 mg, 7,5 mg, 10 mg eller 15 mg per kg av din kroppsvikt. Din läkare kommer att ordinera den Alymsysdos som är rätt för dig. Du kommer att behandlas med Alymsys en gång varannan eller var tredje vecka. Antalet infusioner som du får beror på hur du svarar på

behandlingen; du ska fortsätta att använda detta läkemedel tills Alymsys inte längre kan förhindra att din tumör växer. Din läkare kommer att diskutera detta med dig.

Administreringsätt och administreringsväg

Skaka inte injektionsflaskan. Alymsys är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Beroende på vilken dos som läkaren ordinerat kommer delar av eller allt innehåll i injektionsflaskan med Alymsys att spädas med natriumklorid (koksalt)-lösning före användning. En läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig den utspädda Alymsyslösningen som en intravenös infusion (ett dropp i en ven). Den första infusionen kommer att ges under 90 minuter. Om du tolererar detta väl kommer den andra infusionen att ges under 60 minuter. Senare infusioner kan ges under 30 minuter.

Behandlingen med Alymsys ska tillfälligt avbrytas

- om du utvecklar allvarligt högt blodtryck som kräver behandling med blodtrycksmedicin,
- om du har problem med sårhäkning efter operation,
- om du ska opereras.

Behandlingen med Alymsys ska avslutas helt om du utvecklar

- allvarligt högt blodtryck som inte kan kontrolleras med blodtrycksmedicin; eller en plötslig blodtryckshöjning,
- protein i urinen och samtidigt svullnad i kroppen,
- ett hål i din tarmvägg,
- en onormal tubliknande förbindelse eller passage mellan luftstrupen och matstrupen, mellan inre organ och huden, mellan vaginan och någon del av tarmen eller mellan andra vävnader som normalt inte ska vara förbundna med varandra (fistel), och som av din läkare bedöms vara allvarlig,
- allvarliga infektioner i huden eller underliggande lager av huden,
- en blodpropp i dina artärer,
- en blodpropp i blodkärlen i lungorna,
- någon svår blödning.

Om du får mera Alymsys än vad du borde

- kan du utveckla svår migrän. Om detta händer ska du omedelbart tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om en Alymsysdos missas

- din läkare kommer att avgöra när du ska få din nästa Alymsysdos. Du ska diskutera detta med din läkare.

Om du slutar att använda Alymsys

Avslutning av din behandling med Alymsys kan stoppa effekten på tumörtillväxten. Avsluta inte behandlingen med Alymsys om du inte har diskuterat detta med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningarna som listas nedan sågs när Alymsys gavs tillsammans med kemoterapi. Detta innebär inte nödvändigtvis att dessa biverkningar orsakades av Alymsys.

Allergiska reaktioner

Om du får en allergisk reaktion, tala om det för din läkare eller sjukvårdspersonal direkt. Tecken på en allergisk reaktion kan innefatta andningssvårigheter eller bröstsmärta. Du kan också upplevarodnad på huden eller utslag, frossa och skakningar, illamående eller kräkningar, svullnad, yrsel, hjärtklappning och medvetslöshet.

Du ska omedelbart söka hjälp om du får någon av nedanstående nämnda biverkningar.

Allvarliga biverkningar, som kan vara **mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer), omfattar:

- högt blodtryck,
- känsla av domningar eller stickningar i händer eller fötter,
- minskat antal blodkroppar i blodet, inklusive vita blodkroppar som hjälper till att skydda mot infektioner (detta kan uppstå tillsammans med feber), och blodplättar som hjälper blodet att levera sig,
- svaghetskänsla och energilöshet,
- trötthet,
- diarré, illamående, kräkningar och buksmärta.

Allvarliga biverkningarna, som kan vara **vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer), omfattar:

- håll i tarmen,
- blödning, inklusive blödning i lungorna hos patienter med icke-småcellig lungcancer,
- blockering av artärerna med en blodpropp,
- blockering av venerna med en blodpropp,
- blockering av blodkärlen i lungorna med en blodpropp,
- blockering av venerna i benen med en blodpropp,
- hjärtsvikt,
- problem med sårhäkning efter operation,
- rodnad, flagnig av huden, ömhet, smärta, eller blåsor på fingrar eller fötter,
- minskat antal röda blodkroppar i blodet,
- brist på energi,
- mag- och tarmproblem,
- muskel- och ledsmärta, muskelsvaghet,
- muntorrhet i kombination med törst och/eller minskad eller mörkfärgad urin,
- inflammation av slemhinnan i mun och tarmar, lungor och luftvägar, reproduktionsorgan och urinvägar,
- sår i munnen och matstrupen, vilket kan vara smärtsamt och orsaka sväljsvårigheter,
- smärta, inklusive huvudvärk, ryggsmärta och smärta i bäcken och den anala regionen,
- lokaliserad varbildning,
- infektion, och särskilt infektion i blodet eller urinblåsan,
- minskad blodförsörjning till hjärnan eller stroke (blodpropp i hjärnan eller hjärnblödning),
- sömnhet,
- näsblödning,
- ökning av hjärtfrekvensen (puls),
- blockerad mag-tarmpassage,
- avvikande urinprover (protein i urinen),
- andfåddhet eller låga syrenivåer i blodet,
- hudinfektioner eller infektioner i de djupare lagren under huden,
- fistel: en onormal tubliknande förbindelse mellan inre organ och hud eller andra vävnader som normalt inte är förbundna med varandra, inklusive förbindelser mellan vagina och tarmen hos patienter med livmoderhalscancer.
- allergiska reaktioner (tecken kan inkludera andningssvårigheter, ansiktsrodnad, utslag, lågt eller högt blodtryck, låg syrenivå i ditt blod, bröstsmärta, eller illamående/kräkningar),

Svåra biverkningar som kan vara sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer) omfattar:

- plötslig svår allergisk reaktion med andningssvårigheter, svullnad, yrsel, hjärtklappning, svettning och medevtslöshet (anafylaktisk chock).

Allvarliga biverkningar med okänd frekvens **som har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare) omfattar:

- allvarliga infektioner i huden eller underliggande lager av huden, framför allt om du har haft hål i tarmväggen eller problem med sårhäkning,
- en negativ effekt på kvinnors förmåga att få barn (se nedan listan över biverkningar för ytterligare rekommendationer),
- ett tillstånd i hjärnan med symtom som inkluderar kramper (anfall), huvudvärk, förvirring och synförändringar (posterior reversibel encefalopatisyndrom eller PRES),
- tecken som tyder på förändringar i normal hjärnfunktion (huvudvärk, synförändringar, förvirring eller kramper) och högt blodtryck,
- en förstoring och försvagning av en kärlvägg eller en bristning i en kärlvägg (aneurysmer och arteriella dissektioner),
- blodproppar i mycket små blodkärl i njuren,
- onormalt högt blodtryck i blodkärlen i lungorna vilket får hjärtats högersida att jobba hårdare än normalt,
- ett hål i septum (broskväggen som skiljer näsborrarna åt) i näsan,
- ett hål i mage eller tarm,
- ett öppet sår eller hål i slemhinnan i magsäcken eller tunntarmen (tecken kan inkludera magsmärter, känsla av uppsvälldhet, svart tjäraktig avföring eller blod i avföringen eller blodiga kräkningar),
- blödning från nedre delen av tjocktarmen,
- sår i tandköttet med ett exponerat käkben som inte läker och som kan vara förknippat med smärta och inflammation i den omgivande vävnaden (se nedan listan med biverkningar för ytterligare rekommendationer),
- hål i gallblåsan (symtom och tecken kan innefatta magsmärter, feber och illamående/kräkningar).

Du ska söka hjälp så snart som möjligt om du får någon av nedanstående biverkningar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) biverkningar som inte var allvarliga omfattar:

- förstoppning,
- aptitlöshet,
- feber,
- problem med ögonen (inklusive ökat tårflöde),
- talrubbingar,
- förändring av smaksinnet,
- rinnande näsa,
- torr hud, flagnig och inflammation i huden, förändring av hudfärg,
- viktnedgång,
- näsblödning.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) biverkningar som inte var allvarliga omfattar:

- röstförändring och heshet.

Patienter äldre än 65 år har en förhöjd risk att drabbas av följande biverkningar:

- blodproppar i artärerna som kan leda till stroke (blodpropp eller hjärnblödning) eller hjärtattack,
- en minskning av antalet vita blodkroppar i blodet och minskning av antalet blodplättar som hjälper blodet att levera sig,
- diarré,
- sjukdomskänsla,

- huvudvärk,
- trötthet,
- högt blodtryck,

Alymsys kan också orsaka förändringar i laboratorieanalyser som utförs av din läkare. Dessa omfattar minskat antal vita blodkroppar, framförallt neutrofiler (en typ av vita blodkroppar som hjälper till att skydda mot infektioner) i blodet, protein i urinen, minskat blodkalium, -natrium eller -fosfor (ett mineral), förhöjt blodsocker, förhöjt alkaliskt fosfat (ett enzym) i blodet, förhöjt serumkreatinin (ett protein som mäts genom ett blodprov för att undersöka hur dina njurar fungerar), minskat hemoglobin (som finns i röda blodkroppar och som transporterar syre), vilket kan vara allvarligt.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Alymsys ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Infusionslösningar ska användas omedelbart efter spädning. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida inte lösningen har beretts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Om spädning har ägt rum i en steril miljö är Alymsys stabil i upp till 30 dagar vid 2 °C till 8 °C och i upp till 48 timmar vid temperaturer upp till 30 °C.

Använd inte Alymsys om du ser partiklar eller missfärgning innan administrering.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är bevacizumab. Varje ml koncentrat innehåller 25 mg av bevacizumab vilket motsvarar 1,4 till 16,5 mg/ml då det späds enligt rekommendation.
- Varje 4 ml injektionsflaska innehåller 100 mg bevacizumab, vilket motsvarar 1,4 mg/ml då det späds enligt rekommendation.
- Varje 16 ml injektionsflaska innehåller 400 mg bevacizumab, vilket motsvarar 16,5 mg/ml då det späds enligt rekommendation.
- Övriga innehållsämnen är trehalosdihydrat, monobasisk natriumfosfat (monohydrat), dinatriumfosfat, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 "Alymsys innehåller natrium").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Alymsys är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat). Koncentratet är en färglös till svagt gul eller svagt brun vätska med opalescens i en injektionsflaska av glas med en gummiprop.

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg bevacizumab i 4 ml lösning eller 400 mg bevacizumab i 16 ml lösning. Varje förpackning av Alymsys innehåller en injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел.: +35924417136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tel.: +46 40 122131

Eesti

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

Norge

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Ελλάδα

Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

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

Κύπρος

Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månad ÅÅÅÅ}>.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för bevacizumab är CHMP:s slutsatser följande:

Anafylaktiska reaktioner och reaktioner av anafylaktoid typ är inkluderade i produktresumén avsnitt 4.8 under ” Överkänslighetsreaktioner/infusionsreaktioner”. Mot bakgrund av tillgängliga data om anafylaktisk chock från litteraturen och spontanrapporter inklusive ett nära tidssamband, positiv de-challenge och/eller re-challenge och mot bakgrund av en möjlig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan bevacizumab och anafylaktisk chock är åtminstone rimligt möjligt.

PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller bevacizumab bör ändras i enlighet med detta.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för bevacizumab anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller bevacizumab är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.