

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zirabev 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml av konsentratet inneholder 25 mg bevacizumab*.
Hvert 4 ml hetteglass inneholder 100 mg bevacizumab.
Hvert 16 ml hetteglass inneholder 400 mg bevacizumab.
For anbefalinger vedrørende fortynning og annen håndtering, se pkt. 6.6.

*Bevacizumab er et rekombinant humanisert monoklonalt antistoff produsert ved hjelp av DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert 4 ml hetteglass inneholder 3,0 mg natrium.
Hvert 16 ml hetteglass inneholder 12,1 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til lett blakket, fargeløs til lysebrun væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zirabev i kombinasjon med fluoropyrimidin-basert kjemoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med metastatisk kolorektalkreft.

Zirabev i kombinasjon med paklitaksel er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med metastatisk brystkreft. Se pkt 5.1 for mer informasjon om human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-status.

Zirabev i kombinasjon med kapecitabin er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med metastatisk brystkreft hvor andre kjemoterapeutika, inkludert taksaner og antracykliner, ikke er egnet. Pasienter som har fått taksaner og antracykliner i adjuvant setting i løpet av de siste 12 måneder skal ikke få behandling med Zirabev i kombinasjon med kapecitabin. Se avsnitt 5.1 for mer informasjon om HER2 status.

Zirabev som tillegg til platinabasert kjemoterapi er indisert for førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-operabel avansert, metastatisk eller residiverende ikke-småcellet lungekreft unntatt de med hovedsakelig plateepitelhistologi.

Zirabev i kombinasjon med erlotinib er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med

ikke-operabel avansert, metastatisk eller residiverende ikke-småcellet lungekreft av typen ikke-plateepitelkarsinom med aktiverende mutasjoner i epidermal vekstfaktor reseptor (EGFR) (se pkt. 5.1).

Zirabev i kombinasjon med interferon alfa-2a er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert og/eller metastatisk nyrecellekreft.

Zirabev i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med fremskreden (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stadium IIIB, IIIC og IV) epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft (se pkt. 5.1).

Zirabev i kombinasjon med karboplatin og gemcitabin, eller i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel, er indisert til behandling av voksne pasienter ved første tilbakefall av platina-sensitiv epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft som ikke tidligere har fått behandling med bevacizumab eller andre VEGF hemmere eller VEGF reseptor målrettede legemidler.

Zirabev i kombinasjon med paklitaksel, topotekan eller pegylert liposomalt doksorubicin er indisert til behandling av voksne pasienter ved tilbakefall av platina-resistent epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft som ikke har fått mer enn to tidligere kjemoterapiregimer og som ikke tidligere har fått behandling med bevacizumab eller andre VEGF hemmere eller VEGF reseptor målrettede legemidler (se pkt. 5.1).

Zirabev i kombinasjon med paklitaksel og cisplatin, eller alternativt paklitaksel og topotekan, hos pasienter som ikke kan få platinabehandling, er indisert til behandling av voksne pasienter med vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zirabev skal administreres under overoppsyn av lege med erfaring i bruk av antineoplastiske legemidler.

Dosering

Metastatisk kolorektalkreft (mCRC)

Den anbefalte doseringen av Zirabev administrert som en intravenøs infusjon er enten 5 mg/kg eller 10 mg/kg kroppsvekt gitt én gang hver 2. uke eller 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg kroppsvekt gitt én gang hver 3. uke.

Det anbefales å fortsette med behandling inntil progresjon av underliggende sykdom eller inntil uakseptabel toksisitet.

Metastatisk brystkreft (mBC)

Den anbefalte doseringen av Zirabev er 10 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon én gang hver 2. uke eller 15 mg/kg kroppsvekt én gang hver 3. uke.

Det anbefales å fortsette med behandling inntil progresjon av underliggende sykdom eller inntil uakseptabel toksisitet.

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Førstelinjebehandling av NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi

Zirabev administreres som tillegg til platinabasert kjemoterapi i opptil 6 behandlingssykluser.

Deretter gis Zirabev som monoterapi inntil sykdomsprogresjon.

Den anbefalte doseringen av Zirabev er 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon én gang hver 3. uke.

Klinisk nytte hos NSCLC-pasienter er vist med doser på både 7,5 mg/kg og 15 mg/kg (se pkt. 5.1).

Det anbefales å fortsette med behandling inntil progresjon av underliggende sykdom eller inntil uakseptabel toksisitet.

Førstelinjebehandling av ikke-plateepitel NSCLC med EGFR aktiverende mutasjoner i kombinasjon med erlotinib

Test for EGFR-mutasjon skal utføres før oppstart av kombinasjonsbehandling med Zirabev og erlotinib. Det er viktig at det benyttes en godt validert og robust metode for å unngå falske negative eller falske positive resultater.

Den anbefalte doseringen av Zirabev når det brukes i tillegg til erlotinib er 15 mg/kg kroppsvekt gitt som intravenøs infusjon én gang hver tredje uke.

Det anbefales å fortsette behandling med Zirabev i tillegg til erlotinib inntil sykdomsprogresjon.

Vennligst se preparatomtalen til erlotinib for informasjon vedrørende dosering og administrasjonsmåte.

Avansert og/eller metastatisk nyrecellekreft (mRCC)

Den anbefalte doseringen av Zirabev er 10 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon én gang hver 2. uke.

Det anbefales å fortsette med behandling inntil progresjon av underliggende sykdom eller inntil uakseptabel toksisitet.

Epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft

Førstelinjebehandling: Zirabev administreres i tillegg til karboplatin og paklitaksel i opptil 6 behandlingssyklus etterfulgt av fortsatt bruk av Zirabev som enkeltpreparat inntil sykdomsprogresjon eller i maksimalt 15 måneder eller inntil uakseptabel toksisitet, alt etter hva som inntreffer først.

Anbefalt dose Zirabev er 15 mg/kg kroppsvekt, gitt en gang hver tredje uke som en intravenøs infusjon.

Behandling av residiverende platina-sensitiv sykdom: Zirabev administreres enten i kombinasjon med karboplatin og gemcitabin fra 6 behandlingssyklus og opptil 10 behandlingssyklus, eller i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel fra 6 behandlingssykluser og opptil 8 behandlingssykluser, etterfulgt av fortsatt bruk av Zirabev som enkeltpreparat inntil sykdomsprogresjon. Anbefalt dose Zirabev er 15 mg/kg kroppsvekt, gitt en gang hver tredje uke som en intravenøs infusjon.

Behandling av residiverende platina-resistent sykdom: Zirabev administreres i kombinasjon med ett av følgende legemidler – paklitaksel, topotekan (gitt ukentlig) eller pegylert liposomalt doksorubicin. Anbefalt dose Zirabev er 10 mg/kg kroppsvekt, gitt én gang annenhver uke som en intravenøs infusjon. Når Zirabev administreres i kombinasjon med topotekan (gitt på dagene 1-5, hver tredje uke), er anbefalt dose Zirabev 15 mg/kg kroppsvekt gitt én gang hver tredje uke som intravenøs infusjon. Det anbefales å fortsette behandlingen inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet (se pkt. 5.1, studie MO22224).

Livmorhalskreft

Zirabev administreres i kombinasjon med ett av følgende kjemoterapiregimer: paklitaxsel og cisplatin eller paklitaxsel og topotekan.

Den anbefalte doseringen av Zirabev er 15 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon én gang hver 3. uke.

Det anbefales å fortsette med behandling inntil progresjon av underliggende sykdom eller inntil uakseptabel toksisitet (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Dosejustering hos pasienter ≥ 65 år er ikke nødvendig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av bevacizumab hos barn yngre enn 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Det er ikke relevant å bruke bevacizumab i den pediatrike populasjonen for behandling av kreft i kolon, rektum, bryst, lunge, ovarier, eggledere, peritoneum, livmorhals og nyrer.

Administrasjonsmåte

Zirabev er til intravenøs bruk. Startdosen bør gis som en intravenøs infusjon over 90 minutter. Dersom den første infusjonen tolereres godt, kan den andre infusjonen administreres over 60 minutter. Dersom infusjonen gitt i løpet av 60 minutter tolereres godt, kan alle påfølgende infusjoner administreres over 30 minutter.

Infusjonen skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusdose.

Dosereduksjon ved bivirkninger anbefales ikke. Hvis påkrevd bør behandlingen enten seponeres permanent eller utsettes midlertidig, som beskrevet i pkt. 4.4.

Forholdsregler ved håndtering eller administrering av dette legemidlet

For instruksjoner vedrørende fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6. Zirabev-infusjoner skal ikke administreres sammen med eller blandes med glukoseoppløsninger. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Overfølsomhet overfor ovariecelleprodukter fra kinesisk hamster eller andre rekombinante humane eller humaniserte antistoffer.
- Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å bedre sporbarheten til biologiske legemidler skal produktnavnet og batchnummeret til det administrerte legemidlet være tydelig dokumentert (eller angitt) i pasientjournalen.

Gastrointestinale (GI) perforasjoner og fistler (se pkt. 4.8)

Pasienter kan ha en økt risiko for utvikling av gastrointestinal perforasjon og galleblæreperforasjon ved behandling med bevacizumab. Intraabdominal inflammatorisk prosess kan være en risikofaktor for gastrointestinale perforasjoner hos pasienter med metastatisk karsinom i kolon eller rektum, og forsiktighet skal derfor utvises ved behandling av disse pasientene. Tidligere strålebehandling er en risikofaktor for GI-perforasjon hos pasienter behandlet med bevacizumab for vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft. Alle pasienter som fikk GI-perforasjon hadde tidligere fått strålebehandling. Behandlingen skal seponeres permanent hos pasienter som utvikler gastrointestinal perforasjon.

GI-vaginale fistler i GOG-0240-studien

Pasienter som behandles med bevacizumab for vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft har økt risiko for fistler mellom vagina og enhver del av GI-traktus (gastrointestinal-vaginal fistel). Tidligere strålebehandling er en vesentlig risikofaktor for utvikling av GI-vaginale fistler, og alle pasienter med GI-vaginale fistler hadde tidligere fått strålebehandling. Residiverende kreft innenfor strålefeltet av tidligere strålebehandling er en ytterligere viktig risikofaktor for utvikling av GI-vaginale fistler.

Ikke-GI-fistler (se pkt. 4.8)

Pasienter kan ha en økt risiko for utvikling av fistler ved behandling med bevacizumab. Seponer Zirabev permanent hos pasienter med trakeo-øsofagale (TE)-fistler eller en fistel av grad 4 [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for adverse events (NCI-CTCAE v.3)]. Det er begrenset informasjon tilgjengelig vedrørende fortsatt bruk av bevacizumab hos pasienter med andre fistler.

Ved tilfeller av indre fistler som ikke oppstår i gastrointestinaltraktus bør seponering av Zirabev vurderes.

Komplikasjoner ved sårtilheling (se pkt. 4.8)

Bevacizumab kan ha en negativ effekt på sårtilhelingen. Det er rapportert tilfeller av alvorlige komplikasjoner knyttet til sårtilheling, inkludert anastomotiske komplikasjoner, med dødelig utfall. Behandling bør ikke igangsettes de første 28 dagene etter større kirurgiske inngrep eller før operasjonssåret er fullstendig grodd. Hos pasienter som opplevde komplikasjoner knyttet til sårtilheling under behandlingen, bør behandlingen stoppes inntil såret er helt grodd. Behandlingen skal ikke brukes før elektive operasjoner.

Nekrotiserende fasciitt, inkludert fatale tilfeller, rapporteres sjelden hos pasienter som behandles med bevacizumab. Denne tilstanden er vanligvis sekundær i forhold til komplikasjoner ved sårtilheling, gastrointestinal perforasjon eller fisteldannelse. Zirabev-behandling bør seponeres hos pasienter som utvikler nekrotiserende fasciitt, og egnet behandling bør igangsettes snarest.

Hypertensjon (se pkt. 4.8)

Økt insidens av hypertensjon ble observert hos bevacizumab-behandlede pasienter. Kliniske sikkerhetsdata indikerer at insidensen av hypertensjon sannsynligvis er doseavhengig. Eksisterende hypertensjon bør være tilstrekkelig kontrollert før behandling med Zirabev igangsettes. Det

foreligger ingen informasjon om effekten av bevacizumab hos pasienter med ukontrollert hypertensjon ved oppstart av behandlingen.

Overvåking av blodtrykk blir normalt anbefalt under behandlingen.

I de fleste tilfeller ble hypertensjon tilstrekkelig kontrollert ved hjelp av standard antihypertensiv behandling tilpasset pasientens individuelle situasjon. Bruk av diuretika for å håndtere hypertensjon anbefales ikke hos pasienter som får et cisplatinbasert kjemoterapiregime. Zirabev skal seponeres permanent dersom medisinsk signifikant hypertensjon ikke lar seg kontrollere i tilstrekkelig grad med antihypertensiv behandling, eller dersom pasienten utvikler hypertensiv krise eller hypertensiv encefalopati.

Aneurismer og arteriedisseksjoner

Bruk av VEGF-hemmere hos pasienter med eller uten hypertensjon kan fremme dannelsen av aneurismer og/eller arteriedisseksjoner. Før oppstart med Zirabev må denne risikoen vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer som hypertensjon eller aneurisme i sykehistorien.

Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES) (se pkt. 4.8)

Det foreligger sjeldne rapporter der bevacizumab-behandlede pasienter har utviklet tegn og symptomer forenlige med PRES, en sjelden nevrologisk sykdom som blant annet viser seg ved følgende tegn og symptomer: kramper, hodepine, endret mentalstatus, synsforstyrrelser eller kortikal blindhet, med eller uten assosiert hypertensjon. En PRES-diagnose må bekreftes ved bildediagnostikk av hjernen, fortrinnsvis med magnettomografi (Magnetic Resonance imaging; MR). Hos pasienter som utvikler PRES, anbefales behandling av spesifikke symptomer, inkludert hypertensjonkontroll og seponering av Zirabev. Sikkerheten ved reintroduisering av bevacizumab-behandling hos pasienter som tidligere har hatt PRES er ikke kjent.

Proteinuri (se pkt. 4.8)

Pasienter med hypertensjon i anamnesen kan ha en økt risiko for utvikling av proteinuri ved behandling med bevacizumab. Det foreligger dokumentasjon som antyder at all proteinuri, uavhengig av alvorlighetsgrad (US National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3]), kan relateres til dosen. Det anbefales å monitorere for proteinuri med urinstix før og under behandling. Proteinuri grad 4 (nefrotisk syndrom) ble sett hos opptil 1,4 % av pasientene behandlet med bevacizumab. Behandlingen skal seponeres permanent hos pasienter som utvikler nefrotisk syndrom (NCI-CTCAE v.3).

Arteriell tromboemboli (se pkt. 4.8)

I kliniske studier var forekomsten av arterielle tromboemboliske reaksjoner, inkludert cerebrovaskulære hendelser (CVA), transitoriske iskemiske anfall (TIA) og myokardinfarkt høyere hos pasienter som fikk bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med de som kun ble behandlet med kjemoterapi.

Pasienter som får bevacizumab pluss kjemoterapi, og som har arteriell tromboembolisme eller diabetes i anamnesen eller er over 65 år, har økt risiko for å utvikle arterielle tromboemboliske reaksjoner under behandling. Forsiktighet bør utvises når disse pasientene behandles med Zirabev.

Behandlingen skal seponeres permanent hos pasienter som utvikler tromboemboliske reaksjoner.

Venøs tromboemboli (se pkt. 4.8)

Pasienter kan ha en risiko for å utvikle venøse tromboemboliske reaksjoner, inkludert lungeemboli, ved behandling med bevacizumab.

Pasienter som er behandlet med bevacizumab i kombinasjon med paklitaksel og cisplatin for vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft kan ha økt risiko for venøse tromboemboliske hendelser.

Zirabev skal seponeres hos pasienter med livstruende tromboemboliske reaksjoner (grad 4), inkludert lungeemboli (NCI-CTCAE v.3). Pasienter som får tromboemboliske reaksjoner \leq grad 3, må overvåkes nøye (NCI-CTCAE v.3).

Blødninger

Pasienter som behandles med bevacizumab har en økt risiko for blødning, spesielt tumorassosiert blødning. Zirabev skal seponeres permanent hos pasienter som opplever blødninger av grad 3 eller 4 under Zirabev-behandling (NCI-CTCAE v.3) (se pkt. 4.8).

Pasienter med ubehandlede CNS-metastaser identifisert ved bildediagnostikk eller tegn og symptomer ble rutinemessig ekskludert fra kliniske studier med. Risiko for CNS-blødning hos slike pasienter er derfor ikke prospektivt undersøkt i randomiserte kliniske studier (se pkt. 4.8). Pasienter må overvåkes for tegn og symptomer på CNS-blødning, og Zirabev-behandlingen må seponeres ved intrakranial blødning.

Det foreligger ingen informasjon om sikkerhetsprofilen til bevacizumab hos pasienter med medfødte blødningstilstander, ervervet koagulasjonsforstyrrelse eller hos pasienter som får ordinære doser med antikoagulantia for behandling av tromboembolisme før behandling med bevacizumab igangsettes, da disse pasientene ble ekskludert fra de kliniske studiene. Forsiktighet bør derfor utvises før behandling igangsettes hos disse pasientene. Pasienter som utviklet venetrombose under behandling så imidlertid ikke ut til å få økt forekomst av blødninger av grad 3 eller høyere ved samtidig behandling med ordinær dose warfarin og bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Lungeblødning/hemoptyse

Hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft som behandles med bevacizumab kan det være risiko for alvorlige, og i noen tilfeller fatale lungeblødninger/hemoptyse. Pasienter som nylig har hatt lungeblødning/hemoptyse ($>2,5$ ml rødt blod), skal ikke behandles med Zirabev.

Kongestiv hjertesvikt (CHF) (se pkt. 4.8)

Bivirkninger i overensstemmelse med CHF ble rapportert i kliniske studier. Funnene varierte fra asymptomatisk reduksjon av venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon til symptomatisk CHF som krevde behandling eller sykehusinnleggelse. Forsiktighet bør utvises ved behandling med Zirabev hos pasienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom, som kjent koronarsykdom eller kongestiv hjertesvikt.

De fleste av pasientene som fikk CHF, hadde metastatisk brystkreft og hadde tidligere blitt behandlet med antracykliner, fått strålebehandling av venstre thoraxhalvdel, eller hadde andre risikofaktorer for CHF.

Hos pasienter i AVF3694g-studien som fikk behandling med antracykliner og som ikke hadde fått antracykliner tidligere, ble det ikke observert økt insidens av CHF av noen grad i gruppen med antracyklin + bevacizumab sammenlignet med behandling med kun antracykliner. CHF-bivirkninger av grad 3 eller høyere forekom imidlertid noe hyppigere hos pasienter som fikk bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med pasienter som kun fikk kjemoterapi. Dette er i samsvar med resultater fra andre studier av metastatisk brystkreft der pasientene ikke fikk samtidig behandling med antracykliner (NCI-CTCAE v.3) (se pkt. 4.8).

Nøytropeni og infeksjoner (se pkt. 4.8)

Økte frekvenser av alvorlig nøytropeni, febril nøytropeni eller infeksjon med eller uten alvorlig

nøytropeni (inkludert enkelte fatale tilfeller) har vært observert hos pasienter som behandles med enkelte myelotoksiske kjemoterapiregimer pluss bevacizumab sammenlignet med kun kjemoterapi. Dette er hovedsakelig sett i kombinasjon med platina- eller taksanbasert terapi ved behandling av NSCLC, mBC og i kombinasjon med paklitaksel og topotekan ved vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft.

Overfølsomhetsreaksjoner/infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.8)

Pasienter kan ha risiko for å utvikle infusjons-/overfølsomhetsreaksjoner. Nøyte observasjon av pasienten under og etter administrering av bevacizumab anbefales som for enhver infusjon av et terapeutisk humanisert monoklonalt antistoff. Dersom en reaksjon oppstår bør infusjonen avbrytes og egnet medisinske behandling igangsettes. En systematisk premedisinering er ikke berettiget.

Osteonekrose i kjeven (ONJ) (se pkt. 4.8)

Tilfeller av osteonekrose i kjeven har vært rapportert hos kreftpasienter behandlet med bevacizumab, hovedsakelig hos de som nylig er behandlet med eller får samtidig behandling med intravenøse bisfosfonater, der ONJ er en kjent risiko. Forsiktighet bør utvises når Zirabev og intravenøse bisfosfonater administreres samtidig eller sekvensielt.

Invasive tannbehandlinger er også en identifisert risikofaktor. Undersøkelse hos tannlege og nødvendig forebyggende tannbehandling bør vurderes før behandling med Zirabev igangsettes. Pasienter som tidligere er behandlet med, eller som behandles med intravenøse bisfosfonater, bør unngå invasive tannbehandlinger, dersom det er mulig.

Intravitreal bruk

Formuleringen av Zirabev egner seg ikke for intravitreal bruk.

Øyesykdommer

Enkelttilfeller og opphopninger av alvorlige okulære bivirkninger er rapportert etter uautorisert intravitreal bruk av bevacizumab tilberedt fra hetteglass godkjent for intravenøs administrering til kreftpasienter. Disse bivirkningene inkluderer infeksøs endoftalmitt, intraokulær betennelse som steril endoftalmitt, uveitt og vitritt, netthinneavløsning, rift i netthinnens pigmentepitel, økning i intraokulært trykk, intraokulær blødning, f.eks. blødning i glasslegemet, netthinnen eller bindehinnen. Noen av disse bivirkningene har ført til varierende grad av synstap, inkludert permanent blindhet.

Systemiske effekter som følge av intravitreal bruk

En reduksjon av sirkulerende VEGF-konsentrasjon er vist etter intravitreal anti-VEGF-behandling. Systemiske bivirkninger, inkludert ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske reaksjoner, er rapportert etter intravitreal injeksjon av VEGF-hemmere.

Ovariesvikt/fertilitet

Bevacizumab kan nedsette fertiliteten hos kvinner (se pkt. 4.6 og 4.8). Mulige strategier for å bevare fertiliteten bør derfor diskuteres med kvinner i fertil alder før oppstart av behandling med Zirabev.

Informasjon om hjelpestoff

Dette legemidlet inneholder 3,0 mg natrium per 4 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,15 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 12,1 mg natrium per 16 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,61 % av WHO's

anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av antineoplastiske legemidler på farmakokinetikken til bevacizumab

Basert på resultater fra populasjonsfarmakokinetiske analyser er det ikke observert noen klinisk relevante interaksjoner på farmakokinetikken til bevacizumab ved samtidig behandling med kjemoterapi. Det var ingen statistisk signifikante eller klinisk relevante forskjeller i clearance av bevacizumab hos pasienter som ble behandlet med bevacizumab som monoterapi, sammenlignet med pasienter som fikk bevacizumab i kombinasjon med interferon alfa-2a, erlotinib eller kjemoterapi (IFL, 5-FU/LV, karboplatin/paklitaksel, kapecitabin, dokсорubicin eller cisplatin/gemcitabin).

Effekt av bevacizumab på farmakokinetikken til andre antineoplastiske legemidler

Det er ikke observert noen klinisk relevante interaksjoner for bevacizumab på farmakokinetikken til samtidig administrert interferon alfa-2a, erlotinib (og den aktive metabolitten OSI-420) eller kjemoterapi irinotekan (og den aktive metabolitten SN38), kapecitabin, oksaliplatin (bestemt ved måling av fritt og totalt platina) og cisplatin. Det kan ikke trekkes en konklusjon om bevacizumab påvirker farmakokinetikken til gemcitabin.

Kombinasjon av bevacizumab og sunitinibmalat

I to kliniske studier av metastatisk nyrecellekarsinom ble mikroangiopatisk hemolytisk anemi (MAHA) rapportert hos 7 av 19 pasienter behandlet med kombinasjonen bevacizumab (10 mg/kg annenhver uke) og sunitinibmalat (50 mg daglig).

MAHA er en hemolytisk sykdom som er assosiert med fragmentering av røde blodlegemer, anemi og trombocytopeni. I tillegg ble hypertensjon (inkludert hypertensiv krise), forhøyet kreatinin og nevrologiske symptomer observert hos noen av disse pasientene. Alle funnene var reversible ved seponering av bevacizumab og sunitinibmalat (se avsnittene om hypertensjon, proteinuri og PRES i pkt. 4.4).

Kombinasjon med platina- eller taksanbaserte behandlinger (se pkt. 4.4 og 4.8)

Økt hyppighet av alvorlig nøyropeni, febril nøyropeni eller infeksjon med eller uten alvorlig nøyropeni (inkludert enkelte fatale tilfeller) har blitt observert, hovedsakelig hos pasienter behandlet med platina- eller taksanbaserte midler ved NSCLC og mBC.

Strålebehandling

Sikkerhet og effekt ved samtidig administrasjon av strålebehandling og bevacizumab er ikke dokumentert.

EGFR monoklonale antistoffer i kombinasjon med kjemoterapiregimer som inneholder bevacizumab

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. EGFR monoklonale antistoffer skal ikke gis i kombinasjon med kjemoterapi som inneholder bevacizumab til behandling av metastatisk kolorektalkreft (mCRC). Resultater fra de randomiserte fase III-studiene, PACCE og CAIRO-2, hos pasienter med mCRC, tyder på at bruk av anti-EGFR monoklonale antistoffer som panitumumab og cetuximab, i kombinasjon med bevacizumab og kjemoterapi, er forbundet med lavere progresjonsfri overlevelse (PFS) og/eller total overlevelse (OS) i tillegg til økt toksisitet sammenlignet med bevacizumab og kun kjemoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under (og opptil 6 måneder etter) behandling.

Graviditet

Det foreligger ingen kliniske data på bruk av bevacizumab hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet, inkludert misdannelser (se pkt. 5.3). Det er kjent at IgG krysser placentabarrieren, og det er antatt at bevacizumab hemmer angiogenesen i fosteret. Det antas derfor at bevacizumab kan forårsake alvorlige misdannelser ved bruk under graviditet. Det har etter markedsføring blitt observert tilfeller av fosterskader der kvinner er behandlet med kun bevacizumab eller i kombinasjon med kjent embryotoksisk kjemoterapi (se pkt. 4.8). Bevacizumab er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ikke kjent om bevacizumab utskilles i morsmelk hos mennesker. Siden maternell IgG utskilles i morsmelk og bevacizumab kan skade spedbarnets vekst og utvikling (se pkt. 5.3), skal kvinner ikke amme under behandlingen eller i løpet av de første 6 månedene etter siste dose med bevacizumab.

Fertilitet

Toksisitetsstudier med gjentatt dosering i dyr har vist at bevacizumab kan ha ugunstig effekt på kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3). I en fase III-studie med adjuvant behandling av pasienter med kolonkreft registrerte man nye tilfeller av ovariesvikt i en understudie som besto av premenopausale kvinner, og insidensen av ovariesvikt var høyere hos bevacizumab-gruppen enn i kontrollgruppen. Etter seponering av bevacizumab ble ovariefunksjonen gjenopprettet hos majoriteten av pasientene. Langtidseffekt på fertilitet ved behandling med bevacizumab er ikke kjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bevacizumab har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Somnolens og synkope er imidlertid blitt rapportert ved bruk av bevacizumab (se tabell 1 i pkt. 4.8). Dersom pasienter opplever symptomer som påvirker syn, konsentrasjon eller reaksjonsevne, skal de frarådes å kjøre bil og bruke maskiner til symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den samlede sikkerhetsprofilen til bevacizumab er basert på data fra mer enn 5700 pasienter med ulike maligniteter, hovedsakelig behandlet med bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi i kliniske studier.

De mest alvorlige bivirkningene var:

- Gastrointestinale perforasjoner (se pkt. 4.4).
- Blødninger, inkludert lungeblødning/hemoptyse, som er mer vanlig hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft (se pkt. 4.4).
- Arteriell tromboemboli (se pkt. 4.4).

De vanligste bivirkningene hos pasienter som fikk bevacizumab i kliniske studier var hypertensjon, fatigue eller asteni, diaré og magesmerter.

Analyser av de kliniske sikkerhetsdataene indikerer at forekomsten av hypertensjon og proteinuri ved behandling med bevacizumab sannsynligvis er doseavhengig.

Bivirkningstabell

Bivirkningene i dette avsnittet er presentert under følgende frekvenskategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1 og 2 angir bivirkninger assosiert med bruk av bevacizumab i kombinasjon med forskjellige kjemoterapiregimer ved flere indikasjoner, i henhold til MedDRA organklasser.

Tabell 1 angir alle bivirkninger (etter frekvens) som er antatt å ha en sannsynlig årsakssammenheng med bruk av bevacizumab ved:

- komparativ insidens mellom behandlingsarmer i kliniske studier (med en forskjell på minst 10 % sammenlignet med kontrollarmen for bivirkninger av NCI-CTCAE-grad 1–5 eller minst 2 % forskjell sammenlignet med kontrollarmen for bivirkninger av NCI-CTCAE-grad 3–5,
- sikkerhetsstudier utført etter markedsføring,
- spontanrapporter,
- epidemiologiske studier / ikke-intervensjonsstudier eller observasjonsstudier,
- eller gjennom en evaluering av enkeltrapporter.

Tabell 2 viser frekvensen av alvorlige bivirkninger. Alvorlige bivirkninger defineres som bivirkninger med en forskjell på minst 2 % sammenlignet med kontrollarmen i kliniske studier for bivirkninger av NCI-CTCAE-grad 3–5. Tabell 2 inkluderer også bivirkninger som inneholder av markedsføringstillatelsen har vurdert som klinisk signifikante eller alvorlige.

Bivirkninger rapportert etter markedsføring er inkludert i både tabell 1 og 2, hvis relevant. Detaljert informasjon om disse bivirkningene er angitt i tabell 3.

Bivirkningene er plassert i tilhørende frekvenskategori i tabellene nedenfor, i henhold til høyeste insidens sett ved en av indikasjonene.

Innenfor hver frekvenskategori er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

Noen av bivirkningene er reaksjoner som vanligvis sees med kjemoterapi, men bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapeutika kan forverre disse reaksjonene. Eksempler omfatter palmarplantar erythrodysestesisyndrom med pegylert liposomal doksorubicin eller kapecitabin, perifer sensorisk nevropati med paklitaxel eller oksaliplatin, neglesykdom eller håravfall med paklitaxel og paronyki med erlotinib.

Tabell 1 Bivirkninger etter frekvens

Organklasser-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Sepsis, Abscess ^{b,d} , Cellulitt, Infeksjon, Urinveisinfeksjon		Nekrotiserende fasciitt ^a		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni, Leukopeni, Nøytropeni ^b , Trombocytopeni	Anemi, Lymfopeni				
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet, Infusjonsreaksjoner ^{a,b,d}				

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi, Hypomagnesemi, Hyponatremi	Dehydrering				
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati ^b , Dysartri, Hodepine, Dysguesi	Cerebrovaskulær hendelse, Synkope, Somnolens		Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom ^{a,b,d}	Hypertensiv encefalopati ^a	
Øyesykdommer	Øyesykdom, Økt tåreflod					
Hjertesykdommer		Kongestiv hjertesvikt ^{b,d} , Supraventrikulær takykardi				
Karsykdommer	Hypertensjon ^{b,d} , Tromboemboli (venøs) ^{b,d}	Tromboemboli (arteriell) ^{b,d} , Blødning ^{b,d} , Dyp venetrombose				Aneurismer og arterie-disseksjoner, Renal trombotisk mikro-angiopati ^{a,b}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné, Rhinitt, Epistakse, Hoste	Lungeblødning/ Hemoptyse ^{b,d} , Lungeemboli, Hypoksi, Dysfoni ^a				Pulmonal hypertensjon ^a , Perforasjon av neseseptum ^a
Gastrointestinale sykdommer	Rektal blødning, Stomatitt, Forstoppelse, Diaré, Kvalme, Oppkast, Magesmerter	Gastrointestinal perforasjon ^{b,d} , Intestinal perforasjon, Ileus, Intestinal obstruksjon, Rektovaginal fistel ^{d,e} , Gastrointestinal sykdom, Proktalgi				Gastro-intestinalt sår ^a
Sykdommer i lever og galleveier						Galleblære-perforasjon ^{a,b}
Hud- og underhudssykdommer	Komplikasjoner ved sårtilheling ^{b,d} , Eksfoliativ dermatitt, Tørr hud, Misfarging av huden	Palmar-plantar erytrodysesiesyndrom				
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, Myalgi	Fistler ^{b,d} , Muskelsvakheter, Ryggsmertor				Osteonekrose i kjeven ^{a,b} Ikke-mandibulær osteonekrose ^{a,f}
Sykdommer i nyre og urinveier	Proteinuri ^{b,d}					
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ovariesvikt ^{b,c,d}	Bekkensmerter				

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer						Foster-skader ^{a,b}
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, Fatigue, Feber, Smerte, Betennelse i slimhinner	Letargi				
Undersøkelser	Vekttap					

Dersom bivirkningene i kliniske studier ble registrert som både bivirkninger av alle grader og bivirkninger av grad 3–5, ble den høyeste frekvensen som er observert for pasienter rapportert. Data er ikke justert for varierende behandlingstid.

^a For ytterligere informasjon, se tabell 3 “Bivirkninger rapportert etter markedsføring”.

^b Termene dekker et større utvalg av bivirkninger, og ikke en enkelt tilstand eller foretrukne termer i henhold til MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Utvalget av medisinske termer kan dekke flere tilstander med samme underliggende patofysiologi (f.eks. arterielle tromboemboliske reaksjoner omfatter cerebrovaskulære hendelser, hjerteinfarkt, transitorisk iskemisk anfall og andre arterielle tromboemboliske reaksjoner).

^c Basert på en undergruppe i NSABP C-08 med 295 pasienter

^d For ytterligere informasjon, se avsnittet nedenfor “Ytterligere informasjon om utvalgte alvorlige bivirkninger”.

^e Rektovaginal fistel er den vanligst forekommende fistel i kategorien GI-vaginal fistel.

^f Kun observert i pediatrik populasjon.

Tabell 2 Alvorlige bivirkninger etter frekvens

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Sepsis, Cellulitt, Abscess ^{a,b} , Infeksjon, Urinveisinfeksjon				Nekrotiserende fasciitt ^c
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni, Leukopeni, Nøytropeni ^a , Trombocytopeni	Anemi, Lymfopeni				
Forstyrrelser i immunsystemet						Overfølsomhet, Infusjonsreaksjoner ^{a,b,c}
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Dehydrering, Hyponatremi				
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati ^a	Cerebrovaskulær hendelse, Synkope, Somnolens, Hodepine				Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom ^{a,b,c} , Hypertensiv encefalopati ^c
Hjertesykdommer		Kongestiv hjertesvikt ^{a,b} , Supraventrikulær takykardi				

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Karsykdommer	Hypertensjon ^{a,b}	Arteriell tromboemboli ^{a,b} , Blødning ^{a,b} , Tromboemboli (venøs) ^{a,b} , Dyp venetrombose				Aneurismer og arterie-disseksjoner, Renal trombotisk mikroangiopati ^{b,c}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Lungeblødning/Hemoptyse ^{a,b} , Lungeemboli, Epistakse, Dyspné, Hypoksi				Pulmonal hypertensjon ^c , Perforasjon av neseseptum ^c
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, Kvalme, Oppkast, Magesmerter	Intestinal perforasjon, Ileus, Intestinal obstruksjon, Rektovaginal fistel ^{c,d} , Gastrointestinal sykdom, Stomatitt, Proktalgi				Gastrointestinal perforasjon ^{a,b} , Gastrointestinalt sår ^c , Rektalblødning
Sykdommer i lever og galleveier						Galleblæreperforasjon ^{b,c}
Hud- og underhuds-sykdommer		Komplikasjoner ved sårtilheling ^{a,b} , Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom				
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Fistler ^{a,b} , Myalgi, Artralgi, Muskelsvakhet, Ryggsmerter				Osteonekrose i kjeven ^{b,c}
Sykdommer i nyre og urinveier		Proteinuri ^{a,b}				
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Bekkenmerter				Ovariesvikt ^{a,b}
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer						Fosterskader ^{a,c}
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, Fatigue	Smerter, Letargi, Betennelse i slimhinner				

Tabell 2 viser frekvensen av alvorlige bivirkninger. Alvorlige bivirkninger defineres som bivirkninger med en forskjell på minst 2 % sammenlignet med kontrollarmen i kliniske studier for bivirkninger av NCI-CTCAE-grad 3–5. Tabell 2 inkluderer også bivirkninger som innehaver av markedsføringstillatelsen har vurdert som klinisk signifikante eller alvorlige. Disse klinisk signifikante bivirkningene ble rapportert i kliniske studier, men bivirkninger av grad 3–5 oppfylte ikke kravet på minst 2 % forskjell sammenlignet med kontrollarmen. Tabell 2 inneholder også klinisk signifikante bivirkninger som kun ble observert etter markedsføring, og derfor er frekvens eller NCI-CTCAE-grad ikke kjent. Disse klinisk signifikante bivirkningene er derfor inkludert i tabell 2 i kolonnen “Frekvens ikke kjent”.

^a Termene dekker et utvalg medisinske bivirkninger og ikke en enkelt tilstand eller foretrukne termer i henhold til MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Utvalget av medisinske termer kan dekke flere tilstander med samme underliggende patofysiologi (f.eks. arterielle tromboemboliske reaksjoner dekker cerebrovaskulære hendelser, hjerteinfarkt, transitorisk iskemisk anfall og andre arterielle tromboemboliske reaksjoner).

- ^b For ytterligere informasjon, se avsnittet nedenfor: “Ytterligere informasjon om utvalgte alvorlige bivirkninger”.
- ^c For ytterligere informasjon, se i tabell 3 “Bivirkninger rapportert etter markedsføring”.
- ^d Rektovaginal fistel er den vanligst forekommende fistel i kategorien GI-vaginal fistel.

Beskrivelse av utvalgte alvorlige bivirkninger

Gastrointestinale (GI) perforasjoner og fistler (se pkt. 4.4)

Bevacizumab har vært assosiert med alvorlige tilfeller av gastrointestinal perforasjon.

Gastrointestinale perforasjoner er rapportert i kliniske studier med en insidens lavere enn 1 % hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen ikke-plateepitelkarsinom, opptil 1,3 % hos pasienter med metastatisk brystkreft, opptil 2,0 % hos pasienter med metastatisk nyrecellekreft eller hos pasienter med ovariekreft, og opptil 2,7 % (inkludert gastrointestinal fistel og abscess) hos pasienter med metastatisk kolorektalkreft. I en klinisk studie hos pasienter med vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft (GOG-0240-studien) ble GI-perforasjoner (alle grader) rapportert hos 3,2 % av pasientene, hvorav alle hadde en historie med tidligere strålebehandling av bekkenet. Forekomsten av disse hendelsene varierte i type og alvorlighetsgrad, og varierte fra fri luft sett på ordinært røntgenbilde av abdomen og som ble bra uten behandling, til intestinal perforasjon med abdominal abscess og fatalt utfall. I noen tilfeller forekom underliggende intraabdominale betennelser, enten på grunn av magesår, tumornekrose, divertikulitt eller kjemoterapiassosiert kolitt.

Fatalt utfall ble rapportert i omtrent en tredjedel av de alvorlige tilfellene av gastrointestinale perforasjoner, noe som representerer 0,2 % - 1 % av alle pasientene behandlet med bevacizumab.

I kliniske studier med bevacizumab er gastrointestinale fistler (alle grader) rapportert med en insidens på opptil 2 % hos pasienter med metastatisk kolorektalkreft og ovariekreft, men ble også rapportert som mindre vanlig hos pasienter med andre krefttyper.

GI-vaginale fistler i studien GOG-0240

I en studie av pasienter med vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft var insidensen av GI-vaginale fistler 8,3 % hos pasienter som ble behandlet med bevacizumab, og 0,9 % hos pasientene i kontrollgruppen, hvorav alle hadde en historie med tidligere strålebehandling av bekkenet. Frekvensen av GI-vaginale fistler i gruppen som ble behandlet med bevacizumab + kjemoterapi, var høyere hos pasienter som fikk tilbakefall av kreft innenfor området for tidligere strålebehandling (16,7 %), sammenlignet med pasienter som ikke fikk strålebehandling tidligere og/eller som ikke fikk tilbakefall innenfor området for tidligere strålebehandling (3,6 %). Tilsvarende frekvens i kontrollgruppen som kun fikk kjemoterapi, var på henholdsvis 1,1 % og 0,8 %. Pasienter som utvikler GI-vaginale fistler kan også ha tarmobstruksjoner og ha behov for kirurgi så vel som stomi.

Ikke-GI-fistler (se pkt. 4.4)

Bruk av bevacizumab har vært assosiert med alvorlige tilfeller av fistler, inkludert hendelser som har endt med dødsfall.

I en klinisk studie hos pasienter med vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft (GOG-0240) ble det rapportert at 1,8 % av pasientene som ble behandlet med bevacizumab, og 1,4 % av pasientene som var i kontrollgruppen, hadde hatt ikke-gastrointestinal vaginal fistel, vesikal fistel eller fistel i kvinnelige kjønnsorgan.

Mindre vanlige rapporter ($\geq 0,1$ % til < 1 %) om fistler som involverer andre områder på kroppen enn gastrointestinaltraktus (f.eks. bronkopleurale og biliære fistler) ble observert ved forskjellige indikasjoner. Fistler er også rapportert ved bruk etter markedsføring.

Tilfeller ble rapportert ved forskjellige tidspunkter under behandling, fra én uke til mer enn 1 år etter oppstart av bevacizumab, med de fleste tilfellene rapportert i løpet av de første 6 månedene av behandlingen.

Sårtilheling (se pkt. 4.4)

Ettersom bevacizumab kan ha en uheldig påvirkning på sårtilheling, ble pasienter som hadde gjennomgått større kirurgiske inngrep i løpet av de siste 28 dagene ekskludert fra deltakelse i kliniske fase III-studier.

I kliniske studier av metastatisk kolorektalkreft var det ingen økt risiko for postoperativ blødning eller komplikasjoner i forbindelse med sårtilheling hos pasienter som gjennomgikk større kirurgiske inngrep 28–60 dager før oppstart med bevacizumab. En økt insidens av postoperativ blødning, eller komplikasjoner i forbindelse med sårtilheling, som oppsto innen 60 dager etter større kirurgiske inngrep, ble observert hos pasienter som ble behandlet med bevacizumab ved operasjonstidspunktet. Insidensen var mellom 10 % (4/40) og 20 % (3/15).

Alvorlige komplikasjoner i forbindelse med sårtilheling, inkludert anastomotiske komplikasjoner, er rapportert. Noen av disse fikk fatalt utfall.

I studier av lokalt residiverende og metastatisk brystkreft ble komplikasjoner i forbindelse med sårtilheling av grad 3–5 observert hos opptil 1,1 % av pasientene som fikk bevacizumab, sammenlignet med opptil 0,9 % hos pasientene i kontrollarmene (NCI-CTCAE v.3).

I kliniske studier av ovariekreft ble komplikasjoner i forbindelse med sårtilheling av grad 3–5 observert hos opptil 1,8 % av pasientene i bevacizumab-armen, sammenlignet med 0,1 % i kontrollarmen (NCI-CTCAE v.3).

Hypertensjon (se pkt. 4.4)

I kliniske studier, med unntak av JO25567-studien, var den totale forekomsten av hypertensjon (alle grader) på opptil 42,1 % i behandlingsarmene med bevacizumab sammenlignet med opptil 14 % i kontrollarmene. Den totale forekomsten av hypertensjon av NCI-CTC-grad 3 og 4 hos pasienter som fikk bevacizumab varierte fra 0,4 % til 17,9 %. Hypertensjon grad 4 (hypertensiv krise) forekom hos opptil 1,0 % av pasientene som ble behandlet med bevacizumab og kjemoterapi, sammenlignet med opptil 0,2 % av pasientene som ble behandlet med kun kjemoterapi.

I JO25567-studien ble hypertensjon av alle grader observert hos 77,3 % av pasientene som fikk bevacizumab i kombinasjon med erlotinib som førstelinjebehandling for NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom med EGFR-aktiverende mutasjoner, sammenlignet med 14,3 % av pasientene som ble behandlet kun med erlotinib. Hypertensjon av grad 3 forekom hos 60,0 % av pasienter som ble behandlet med bevacizumab i kombinasjon med erlotinib, sammenlignet med 11,7 % av pasienter som kun ble behandlet med erlotinib. Det var ingen tilfeller av hypertensjon av grad 4 eller 5

Hypertensjon ble vanligvis adekvat kontrollert med orale antihypertensiva som ACE-hemmere, diuretika og kalsiumkanalblokkere. Det resulterte sjelden i seponering av bevacizumab-behandling eller sykehusinnleggelse.

Svært sjeldne tilfeller av hypertensiv encefalopati er rapportert, hvorav noen var fatale.

Risikoen for bevacizumab-assosiert hypertensjon korrelerte ikke med pasientenes individuelle baselinekarakteristikker, underliggende sykdom eller samtidig behandling.

Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES) (se pkt. 4.4)

Det foreligger sjeldne rapporter om bevacizumab-behandlede pasienter som utvikler tegn og

symptomer forenlige med PRES, en sjelden nevrologisk sykdom. Sykdommen kan fremtre i form av kramper, hodepine, endret mentalstatus, synsforstyrrelser eller kortikal blindhet, med eller uten assosiert hypertensjon. Diagnosen PRES må bekreftes ved bildediagnostikk av hjernen, fortrinnsvis ved MRI, da de kliniske tegnene på PRES ofte er uspesifikke.

Hos pasienter som utvikler PRES, anbefales tidlig identifisering av symptomer og rask behandling av spesifikke symptomer, inkludert hypertensjonskontroll (dersom symptomene er assosiert med alvorlig ukontrollert hypertensjon), i tillegg til seponering av bevacizumab-behandling. Symptomene vil vanligvis forsvinne eller bedres i løpet av få dager etter seponering av behandlingen, selv om noen pasienter opplever nevrologisk sekvele. Sikkerheten ved reintroduisering av bevacizumab-behandling hos pasienter som tidligere har hatt PRES er ikke kjent.

På tvers av kliniske studier har 8 tilfeller av PRES blitt rapportert. To av de åtte tilfellene ble ikke bekreftet med MRI.

Proteinuri (se pkt. 4.4)

I kliniske studier har proteinuri vært rapportert innenfor et område fra 0,7 % til 54,7 % av pasientene som fikk bevacizumab.

Proteinuri varierte i alvorlighetsgrad fra klinisk asymptomatisk, forbigående, spor av proteinuri til nefrotisk syndrom, der brorparten var proteinuri av grad 1 (NCI-CTCAE v.3). Proteinuri av grad 3 ble rapportert hos opptil 10,9 % av behandlede pasienter. Proteinuri av grad 4 (nefrotisk syndrom) ble observert hos opptil 1,4 % av behandlede pasienter. Testing for proteinuri anbefales før oppstart av Zirabev-behandling. I de fleste kliniske studier medførte urinproteinnivåer på ≥ 2 g/24 timer at behandlingen med bevacizumab ble holdt tilbake inntil proteinnivået var på < 2 g/24 timer.

Blødninger (se pkt. 4.4)

I kliniske studier på tvers av alle indikasjoner varierte den totale insidensen av blødninger av NCI-CTCAE v.3 grad 3–5 fra 0,4 % til 6,9 % hos pasienter som ble behandlet med bevacizumab, sammenlignet med opptil 4,5 % av pasientene i kontrollgruppen som kun fikk kjemoterapi.

I en klinisk studie av pasienter med vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft (studie GOG-0240) ble det rapportert blødningsreaksjoner av grad 3–5 hos opptil 8,3 % av pasientene som ble behandlet med bevacizumab i kombinasjon med paklitaxel og topotekan, sammenlignet med opptil 4,6 % av pasientene behandlet med paklitaxel og topotekan.

Blødningsreaksjonene som ble observert i kliniske studier var hovedsakelig blødninger fra tumor (se nedenfor) og mindre mukokutane blødninger (f.eks. epistakse).

Tumorrelaterte blødninger (se pkt. 4.4)

Betydelig eller massiv lungeblødning/hemoptyse er i hovedsak observert i studier hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Mulige risikofaktorer inkluderer plateepitelhistologi, behandling med antirevmatiske/antiinflammatoriske legemidler, behandling med antikoagulantia, tidligere strålebehandling, behandling med bevacizumab, tidligere aterosklerose i anamnesen, sentral tumorlokalisasjon og uthuling av tumorer før eller under behandling. Behandling med bevacizumab og plateepitelhistologi var de eneste variablene som viste statistisk signifikant korrelasjon med blødning. Pasienter som har NSCLC med kjent plateepitelhistologi eller blandede celletyper med hovedsakelig plateepitelhistologi ble ekskludert fra senere fase III-studier, mens pasienter med ukjent tumorhistologi ble inkludert.

Hos pasienter med NSCLC, unntatt de med hovedsakelig plateepitelhistologi, ble det observert blødningsreaksjoner av alle grader med en frekvens på opptil 9,3 % ved behandling med bevacizumab pluss kjemoterapi sammenlignet med opptil 5 % hos pasientene som kun ble behandlet

med kjemoterapi. Blødninger av grad 3–5 ble observert hos opptil 2,3 % av pasientene som ble behandlet med bevacizumab pluss kjemoterapi, sammenlignet med <1 % ved kun kjemoterapi (NCI-CTCAE v.3). Betydelig eller massiv lungeblødning/hemoptyse kan forekomme plutselig, og opptil to tredjedeler av de alvorlige lungeblødningene var fatale.

Gastrointestinale blødninger, inkludert rektal blødning og melena, har vært rapportert hos pasienter med kolorektalkreft, og disse har vært vurdert som tumorrelaterte blødninger.

Blødninger relatert til tumor ble også observert i forbindelse med andre tumortyper og lokalisasjoner (sjelden), inkludert tilfeller av blødning i sentralnervesystemet (CNS) hos pasienter med CNS-metastaser (se pkt. 4.4).

Insidensen av CNS-blødning hos pasienter som hadde ubehandlede CNS-metastaser ved behandling med bevacizumab har ikke vært evaluert prospektivt i randomiserte kliniske studier. I en eksplorativ retrospektiv analyse av data fra 13 fullførte randomiserte studier med pasienter som hadde ulike tumortyper, fikk 3 av 91 (3,3 %) pasienter med hjernemetastaser CNS-blødning (alle grad 4) ved behandling med bevacizumab sammenlignet med 1 tilfelle (grad 5) blant 96 pasienter (1 %) som ikke fikk bevacizumab. I to påfølgende studier hos pasienter med behandlede hjernemetastaser (som inkluderte rundt 800 pasienter), ble det rapportert om ett tilfelle av CNS-blødning av grad 2 blant 83 personer behandlet med bevacizumab (1,2 %) ved tidspunktet for interim sikkerhetsanalyse (NCI-CTCAE v.3).

På tvers av alle kliniske studier er mukokutane blødninger observert hos opptil 50 % av pasienter behandlet med bevacizumab. Dette var vanligvis epistakse av NCI-CTCAE v.3 grad 1 som varte mindre enn 5 minutter, stoppet uten medisinsk behandling og ikke krevde endringer i behandlingsregimet med bevacizumab. Klinisk sikkerhetsdokumentasjon antyder at insidensen av mindre mukokutane blødninger (f.eks. epistakse) kan være doseavhengig.

Det har også forekommet mindre vanlige, små mukokutane blødninger på andre steder, f.eks. gingivalt eller vaginalt.

Tromboemboli (se pkt. 4.4)

Arteriell tromboemboli

En økt insidens av arterielle tromboemboliske reaksjoner er observert hos pasienter som behandles med bevacizumab ved alle indikasjoner, inkludert cerebrovaskulære hendelser, hjerteinfarkt, transitoriske iskemiske anfall og andre arterielle tromboemboliske reaksjoner.

I kliniske studier var den totale insidensen av arterielle tromboemboliske reaksjoner opptil 3,8 % i behandlingsarmene som inneholdt bevacizumab, sammenlignet med opptil 2,1 % i kontrollarmene med kjemoterapi. Fatale utfall ble rapportert hos 0,8 % av pasienter som ble behandlet med bevacizumab, sammenlignet med 0,5 % hos pasienter som kun fikk kjemoterapi. Cerebrovaskulære hendelser (inkludert transitoriske iskemiske anfall) ble rapportert hos opptil 2,7 % av pasientene som ble behandlet med bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med opptil 0,5 % av pasientene som kun ble behandlet med kjemoterapi. Myokardinfarkt ble rapportert hos opptil 1,4 % av pasientene som ble behandlet med bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med opptil 0,7 % av pasientene som kun ble behandlet med kjemoterapi.

I en klinisk studie som evaluerte bevacizumab i kombinasjon med 5-fluorouracil/folsyre, AVF2192g-studien ble pasienter med metastatisk kolorektalkreft som ikke var kandidater for behandling med irinotekan inkludert. I denne studien ble arterielle tromboemboliske reaksjoner observert hos 11 % (11/100) av pasientene sammenlignet med 5,8 % (6/104) i kontrollgruppen behandlet med kjemoterapi.

Venøs tromboemboli

Insidensen av venøse tromboemboliske reaksjoner i kliniske studier var tilsvarende hos pasienter som fikk bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med de som kun fikk

kjemoterapi i kontrollgruppen. Venøse tromboemboliske reaksjoner inkluderer dyp venetrombose, lungeemboli og tromboflebitt.

I kliniske studier ved alle indikasjoner varierte total insidens av venøse tromboemboliske reaksjoner fra 2,8 % til 17,3 % hos pasientene som fikk bevacizumab, sammenlignet med 3,2 % til 15,6 % i kontrollarmene.

Venøse tromboemboliske reaksjoner av grad 3–5 (NCI-CTCAE v.3) er rapportert hos opptil 7,8 % av pasientene som er behandlet med kjemoterapi pluss bevacizumab, sammenlignet med opptil 4,9 % hos pasienter behandlet med kun kjemoterapi (på tvers av indikasjoner, men med unntak av vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft).

I en klinisk studie av pasienter med vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft (studie GOG-0240) ble det rapportert venøse tromboemboliske hendelser av grad 3–5 hos opptil 15,6 % av pasientene som ble behandlet med bevacizumab i kombinasjon med paklitaxel og cisplatin, sammenlignet med opptil 7,0 % hos pasienter behandlet med paklitaxel og cisplatin.

Pasienter som har opplevd en venøs tromboembolisk reaksjon kan ha høyere risiko for tilbakefall dersom de får bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi versus kun kjemoterapi.

Kongestiv hjertesvikt (CHF)

I kliniske studier med bevacizumab ble kongestiv hjertesvikt (CHF) observert ved alle kreftindikasjoner som er studert til dags dato, men forekom hovedsakelig hos pasienter med metastatisk brystkreft. I fire fase III-studier (AVF2119g, E2100, BO17708 og AVF3694g) hos pasienter som hadde metastatisk brystkreft ble CHF-grad 3 (NCI-CTCAE v.3) eller høyere rapportert hos opptil 3,5 % av pasientene som ble behandlet med bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med opptil 0,9 % i kontrollarmene. For pasienter som fikk antracykliner samtidig med bevacizumab i AVF3694g-studien, var insidensen av CHF grad 3 eller høyere for de respektive bevacizumab- og kontrollarmene i samsvar med insidensen i andre studier på metastatisk brystkreft: 2,9 % i armen med antracyklin + bevacizumab og 0 % i armen med antracyklin + placebo. For øvrig var insidensen av alle grader av CHF i AVF3694g-studien tilsvarende i de to armene med antracyklin + bevacizumab (6,2 %) og antracyklin + placebo (6,0 %).

De fleste pasientene som utviklet CHF i mBC-studier, viste bedring i symptomer og/eller venstre ventrikkelfunksjon etter relevant medisinsk behandling.

I de fleste kliniske studiene med bevacizumab ble pasienter med eksisterende CHF med NYHA (New York Heart Association) grad II–IV ekskludert. Det finnes derfor ingen tilgjengelig informasjon om risiko for CHF i denne populasjonen.

Tidligere antracyklineksponering og/eller tidligere strålebehandling mot brystveggen kan være mulige risikofaktorer for utvikling av CHF.

En økning i insidensen av CHF er observert i en klinisk studie hos pasienter som hadde diffuse store B-celle-lymfomer ved behandling med bevacizumab, med en kumulativ dose doksorubicin større enn 300 mg/m². Denne kliniske fase III-studien sammenlignet rituksimab/cyklofosamid/doksorubicin/vinkristin/prednison (R-CHOP) pluss bevacizumab med R-CHOP uten bevacizumab. Selv om insidensen av CHF i begge armer var over det som tidligere ble observert under behandling med doksorubicin, var det en høyere insidens i behandlingsarmen med R-CHOP pluss bevacizumab. Disse resultatene tilsier at nøye klinisk oppfølging med relevante hjerteundersøkelser bør vurderes for pasienter som har fått høyere kumulative doser av doksorubicin enn 300 mg/m² i kombinasjon med bevacizumab.

Overfølsomhetsreaksjoner/infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.4 og Erfaring etter markedsføring nedenfor)

I enkelte kliniske studier ble anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner rapportert hyppigere hos pasienter som fikk bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi enn ved kun kjemoterapi. Insidensen for disse reaksjonene i enkelte kliniske studier av bevacizumab er vanlige (opptil 5 % hos pasienter behandlet med bevacizumab).

Infeksjoner

I en klinisk studie av pasienter med vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft (GOG-0240-studien) ble det rapportert infeksjoner av grad 3–5 hos opptil 24 % av pasientene behandlet med bevacizumab i kombinasjon med paklitaksel og topotekan, sammenlignet med opptil 13 % hos pasienter behandlet med paklitaksel og topotekan.

Ovariesvikt/fertilitet (se pkt. 4.4 og 4.6)

I NSABP C-08, en fase III-studie med bevacizumab i adjuvant behandling av pasienter med kolonkreft, ble insidensen av nye tilfeller av ovariesvikt evaluert hos 295 premenopausale kvinner. Ovariesvikt ble definert som amenorré med en varighet på 3 måneder eller mer, et FSH-nivå ≥ 30 mill. IE/ml og negativ graviditetstest ved måling av β -HCG i serum. Nye tilfeller av ovariesvikt ble rapportert hos 2,6 % pasienter i mFOLFOX-6-gruppen sammenlignet med 39 % i gruppen med mFOLFOX-6 + bevacizumab. Etter seponering av bevacizumab-behandling ble ovariefunksjonen gjenopprettet hos 86,2 % av disse kvinnene. Langtidseffekt på fertilitet ved behandling med bevacizumab er ikke kjent.

Unormale laboratoriefunn

Redusert antall nøytrofile granulocytter, redusert antall hvite blodlegemer og forekomst av proteiner i urinen kan være assosiert med bevacizumab-behandling.

På tvers av kliniske studier forekom følgende unormale laboratoriefunn av grad 3 og 4 (NCI-CTCAE v.3) hos pasienter som ble behandlet med bevacizumab, med en forskjell på minst 2 % sammenlignet med de tilsvarende kontrollgruppene: hyperglykemi, nedsatt hemoglobin, hypokalemi, hyponatremi, nedsatt antall hvite blodlegemer, økt INR (international normalised ratio).

Kliniske studier har vist at forbigående økning i serumkreatinin (i området 1,5–1,9 ganger nivået ved baseline), både med og uten proteinuri, er assosiert med bruk av bevacizumab. Den observerte økningen i serumkreatinin var ikke assosiert med en høyere insidens av kliniske manifestasjoner på nedsatt nyrefunksjon hos pasienter behandlet med bevacizumab.

Andre spesielle populasjoner

Eldre pasienter

I randomiserte kliniske studier var alder > 65 år forbundet med økt risiko for utvikling av arterielle tromboemboliske reaksjoner, inkludert cerebrovaskulære hendelser (CVA), transitoriske iskemiske anfall (TIA) og hjerteinfarkt. Andre reaksjoner som ble observert med en høyere frekvens hos pasienter over 65 år, var leukopeni og trombocytopeni av grad 3–4 (NCI-CTCAE v.3) og nøytropeni, diaré, kvalme, hodepine og fatigue av alle grader ved sammenligning med pasienter ≤ 65 år ved behandling med bevacizumab (se pkt. 4.4 og 4.8 under Tromboemboli). I én klinisk studie var insidensen av hypertensjon av grad ≥ 3 dobbelt så høy hos pasienter > 65 år enn i de yngre aldersgruppene (< 65 år). I en studie av pasienter med residiverende platina-resistent ovariekreft ble det også rapportert om alopeci, slimhinnebetennelse, perifer sensorisk nevropati, proteinuri og hypertensjon, noe som oppsto med en frekvens på minst 5 % høyere i CT + BV-armen for bevacizumab-behandlede pasienter ≥ 65 år, sammenlignet med bevacizumab-behandlede

pasienter i alderen < 65 år.

Det ble ikke observert noen økning i insidens av andre reaksjoner, inkludert gastrointestinal perforasjon, komplikasjoner ved sårtilheling, kongestiv hjertesvikt og blødning hos eldre pasienter (> 65 år) som fikk bevacizumab, sammenlignet med de i alderen ≤ 65 år som ble behandlet med bevacizumab.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av bevacizumab hos barn som er yngre enn 18 år har ikke blitt fastslått.

I BO25041-studien med bevacizumab i tillegg til postoperativ strålebehandling (RT) med samtidig og adjuvant temozolomid hos pediatriske pasienter med nydiagnostisert høygradig supratentorielt, infratentorielt, cerebellart eller pedunkulert høygradig gliom, var sikkerhetsprofilen sammenlignbar med det som ble observert for andre tumortyper hos voksne behandlet med bevacizumab.

I BO20924-studien med bevacizumab med gjeldende standardbehandling ved bløtvevssarkom av typen rbdomyosarkom og ikke-rbdomyosarkom, var sikkerhetsprofilen for barn som ble behandlet med bevacizumab sammenlignbar med den som ble observert hos voksne behandlet med bevacizumab.

Bevacizumab er ikke godkjent til bruk hos pasienter under 18 år. Ifølge publiserte litteraturrapporter er tilfeller av ikke-mandibulær osteonekrose observert hos pasienter under 18 år som er behandlet med bevacizumab.

Erfaring etter markedsføring

Tabell 3 Bivirkninger rapportert etter markedsføring

Organklassesystem	Reaksjoner (frekvens*)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nekrotiserende fasciitt, vanligvis sekundært til komplikasjoner ved sårtilheling, gastrointestinale perforasjoner eller fisteldannelser (sjelden) (se også pkt. 4.4)
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner og infusjonsreaksjoner (ikke kjent); med følgende mulige tilleggsmåifestasjoner: dyspné/pusteproblemer, rødme/rødhet/utslett, hypotensjon eller hypertensjon, fall i oksygenmetning, brystmerter, stivhet og kvalme/oppkast (se også pkt. 4.4 og overfølsomhetsreaksjoner/infusjonsreaksjoner over)
Nevrologiske sykdommer	Hypertensiv encefalopati (svært sjelden) (se også pkt. 4.4 og Hypertensjon i pkt. 4.8) Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES), (sjelden) (se også pkt. 4.4)
Karsykdommer	Renal trombotisk mikroangiopati som kan være klinisk manifestert som proteinuri (ikke kjent), med og uten samtidig bruk av sunitinib. For ytterligere informasjon om proteinuri, se pkt. 4.4 og Proteinuri i pkt. 4.8.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Perforasjon av neseseptum (ikke kjent) Pulmonal hypertoni (ikke kjent) Dysfoni (vanlig)
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinalt sår (ikke kjent)
Sykdommer i lever og galleveier	Galleblæreperforasjon (ikke kjent)

Organklassesystem	Reaksjoner (frekvens*)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Tilfeller av osteonekrose i kjeven har vært rapportert hos pasienter behandlet med bevacizumab. De fleste tilfellene inntraff hos pasienter med identifiserte risikofaktorer for osteonekrose i kjeven, spesielt ved behandling med intravenøse bifosfonater og/eller en sykdomshistorie med invasiv tannbehandling (se også pkt. 4.4)
	Tilfeller av ikke-mandibulær osteonekrose er observert hos barn behandlet med bevacizumab (se pkt. 4.8, Pediatrisk populasjon).
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	Det har blitt observert tilfeller av fosterskader der kvinner er behandlet med kun bevacizumab eller i kombinasjon med kjent embryotoksisk kjemoterapi (se pkt. 4.6).

* Frekvensen er basert på data fra kliniske studier, hvis spesifisert

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**.

4.9 Overdosering

Den høyeste dosen som er undersøkt hos mennesker (20 mg/kg kroppsvekt gitt intravenøst hver 2. uke), ble forbundet med alvorlig migrene hos flere pasienter.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske og immunmodulerende midler, antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01X C07

Zirabev er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)

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

Virkningsmekanisme

Bevacizumab binder seg til vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF), den viktigste pådriveren for vaskulogenese og angiogenese, og hemmer dermed bindingen av VEGF til sine reseptorer, Flt-1 (VEGFR-1) og KDR (VEGFR-2), på overflaten av endotelceller. En nøytralisering av den biologiske aktiviteten til VEGF gjør at vaskulariseringen av tumorene regredierer, normaliserer gjenværende tumorvaskulatur og hemmer dannelsen av ny tumorvaskularisasjon, og hemmer dermed tumorvekst.

Farmakodynamiske effekter

Administrering av bevacizumab eller dets parentale murine antistoff til xenotransplantatmodeller av kreft hos nakne (hårløse) mus førte til utstrakt antitumoraktivitet i humane krefttyper som kolon-, bryst-, pankreas- og prostatakreft. Metastatisk sykdomsprogresjon ble hemmet, og mikrovaskulær permeabilitet ble redusert.

Klinisk effekt

Metastatisk kolorektalkreft (mCRC)

Sikkerhet og effekt av anbefalt dosering (5 mg/kg kroppsvekt annenhver uke) i metastatisk

kolorektalkreft ble undersøkt i tre randomiserte, kontrollerte kliniske studier i kombinasjon med fluoropyrimidin-basert kjemoterapi som førstelinjebehandling. Bevacizumab ble kombinert med to forskjellige kjemoterapiregimer:

- AVF2107g: Et ukentlig regime med irinotekan/bolus 5-fluorouracil/folsyre (IFL) i totalt 4 uker i hver 6-ukers syklus (Saltz-regimet).
- AVF0780g: I kombinasjon med bolus 5-fluorouracil/folsyre (5-FU/FA) i totalt 6 uker i hver 8-ukers syklus (Roswell Park-regimet).
- AVF2192g: I kombinasjon med bolus 5-FU/FA i totalt 6 uker i hver 8-ukers syklus (Roswell Park-regimet) hos pasienter som ikke var optimale kandidater for irinotekan som førstelinjebehandling.

Ytterligere tre studier med bevacizumab ble utført hos mCRC-pasienter: førstelinjebehandling (NO16966), andrelinjebehandling uten tidligere bevacizumab-behandling (E3200) og andrelinjebehandling med tidligere bevacizumab-behandling etter sykdomsprogresjon i førstelinje (ML18147). I disse studiene ble bevacizumab administrert med følgende doseringsregimer i kombinasjon med FOLFOX-4 (5-FU/LV/oksaliplatin) og XELOX (kapecitabin/oksaliplatin) og fluoropyrimidin/irinotekan og fluoropyrimidin/oksaliplatin:

- NO16966: Bevacizumab 7,5 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke i kombinasjon med oralt kapecitabin og intravenøst oksaliplatin (XELOX) eller bevacizumab 5 mg/kg hver 2. uke i kombinasjon med leukovorin pluss 5-fluorouracil gitt som bolus, etterfulgt av 5-fluorouracil gitt som infusjon, kombinert med intravenøst oksaliplatin (FOLFOX-4).
- E3200: Bevacizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. uke i kombinasjon med leukovorin og 5-fluorouracil gitt som bolus, etterfulgt av 5-fluorouracil gitt som infusjon, kombinert med intravenøst oksaliplatin (FOLFOX-4) hos pasienter som tidligere ikke hadde fått bevacizumab.
- ML18147: Bevacizumab 5,0 mg/kg kroppsvekt hver 2. uke eller bevacizumab 7,5 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke i kombinasjon med fluoropyrimidin/irinotekan eller fluoropyrimidin/oksaliplatin hos pasienter med sykdomsprogresjon etter førstelinjebehandling med bevacizumab. Bruk av behandlingsregimer som inneholder irinotekan eller oksaliplatin ble byttet, avhengig av om det var oksaliplatin eller irinotekan som var benyttet i førstelinjebehandling.

AVF2107g

Dette var en randomisert, dobbeltblindet, aktivt kontrollert, klinisk fase III-studie som undersøkte bevacizumab i kombinasjon med IFL som førstelinjebehandling for metastatisk kolorektalkreft. Åtte hundre og tretten pasienter ble randomisert til enten IFL + placebo (arm 1) eller IFL + bevacizumab (5 mg/kg hver 2. uke, arm 2). En tredje gruppe på 110 pasienter fikk 5-FU/FA gitt som bolus + bevacizumab (arm 3). Inklusjon i arm 3 ble avsluttet da sikkerheten av bevacizumab kombinert med IFL-regimet var etablert og vurdert som akseptabel, som forhåndsspesifisert i protokollen. Alle behandlinger fortsatte inntil sykdomsprogresjon. Gjennomsnittlig alder var 59,4 år; 56,6 % av pasientene som hadde ECOG-status 0,43 % hadde en verdi på 1, og 0,4 % hadde en verdi på 2. 15,5 % hadde tidligere fått strålebehandling, og 28,4 % hadde tidligere vært behandlet med kjemoterapi.

Studiens primære effektvariabel var total overlevelse. Bevacizumab i tillegg til IFL ga en statistisk signifikant økning i total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS) og total responsrate (ORR) (se tabell 4). Den kliniske nytteverdien, målt som total overlevelse, ble observert i alle forhåndsdefinerte pasientundergrupper, inkludert alder, kjønn, funksjonsnivå, lokalisasjon av primær tumor, antall berørte organer og varighet av metastatisk sykdom.

Effektresultatene for bevacizumab i kombinasjon med IFL-kjemoterapi er vist i tabell 4.

Tabell 4 Effektrresultater for AVF2107g-studien

	AVF2107g	
	Arm 1 IFL + placebo	Arm 2 IFL + bevacizumab ^a
Antall pasienter	411	402
Total overlevelse		
Median tid (månedder)	15,6	20,3
95 % KI	14,29–16,99	18,46–24,18
Hasardratio ^b	0,660 (p-verdi = 0,00004)	
Progresjonsfri overlevelse		
Median tid (månedder)	6,2	10,6
Hasardratio	0,54 (p-verdi < 0,0001)	
Total responsrate		
Rate (%)	34,8	44,8
	(p-verdi = 0,0036)	

^a 5 mg/kg hver 2. uke.

^b Relatert til kontrollarmen.

Blant de 110 pasientene som ble randomisert til arm 3 (5-FU/FA + bevacizumab) før denne armen ble stanset, var medianen for total overlevelse 18,3 måneder, og medianen for progresjonsfri overlevelse var 8,8 måneder.

AVF2192g

Dette var en randomisert, dobbeltblindet, aktivt kontrollert klinisk fase II-studie for å vurdere effekt og sikkerhet av bevacizumab i kombinasjon med 5-FU/FA som førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalkreft hos pasienter som ikke var optimale kandidater for irinotekan som førstelinjebehandling. Ett hundre og fem pasienter ble randomisert til armen med 5 FU/FA + placebo og 104 pasienter til armen med 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg hver 2. uke). Alle behandlinger fortsatte inntil sykdomsprogresjon. Tillegg av bevacizumab 5 mg/kg annenhver uke til 5-FU/FA-behandling, resulterte i høyere objektive responsrater, en signifikant lengre progresjonsfri overlevelse og en trend mot lengre overlevelse, sammenlignet med kun 5-FU/FA-kjemoterapi.

AVF0780g

Dette var en randomisert, aktivt kontrollert, åpen, klinisk fase II-studie der bevacizumab i kombinasjon med 5-FU/FA ble undersøkt som førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalkreft. Median alder var 64 år. 19 % av pasientene hadde tidligere fått kjemoterapi, og 14 % hadde fått strålebehandling. Syttien pasienter ble randomisert til å få enten bolus 5-FU/FA eller 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg hver 2. uke). En tredje gruppe på 33 pasienter fikk 5-FU/FA gitt som bolus + bevacizumab (10 mg/kg hver 2. uke). Pasientene ble behandlet til sykdomsprogresjon. Studiens primære endepunkt var objektiv responsrate og progresjonsfri overlevelse. Tillegg av bevacizumab 5 mg/kg annenhver uke til 5-FU/FA-behandling resulterte i høyere objektive responsrater, lengre progresjonsfri overlevelse og en trend mot lengre overlevelse sammenlignet med kun 5-FU/FA-kjemoterapi (se tabell 5). Disse effektdataene er i samsvar med resultatene fra AVF2107g-studien.

Effektdata fra AVF0780g- og AVF2192g-studiene som begge undersøkte bevacizumab i kombinasjon med 5-FU/FA, er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5 Effekteresultater for AVF0780g- og AVF2192g-studien

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Antall pasienter	36	35	33	105	104
Total overlevelse					
Median tid (måneder)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 % KI				10,35–16,95	13,63–19,32
Hasardratio ^c	–	0,52	1,01		0,79
p-verdi		0,073	0,978		0,16
Progresjonsfri overlevelse					
Median tid (måneder)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Hasardratio		0,44	0,69		0,5
p-verdi	–	0,0049	0,217		0,0002
Total responsrate					
Rate (prosent)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95 % KI	7,0–33,5	24,4–57,8	11,7–42,6	9,2–23,9	18,1–35,6
p-verdi		0,029	0,43		0,055
Varighet av respons					
Median tid (måneder)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 persentil (måneder)	5,5 – NR	6,1 – NR	3,8–7,8	5,59–9,17	5,88–13,01

^a 5 mg/kg hver 2. uke.

^b 10 mg/kg hver 2. uke.

^c Relatert til kontrollarmen.

NR = ikke nådd.

NO16966

Dette var en randomisert, dobbeltblindet (for bevacizumab), klinisk fase III-studie hvor man undersøkte bevacizumab 7,5 mg/kg i kombinasjon med oralt kapecitabin og intravenøst oksaliplatin (XELOX) administrert som en kur over 3 uker; eller bevacizumab 5 mg/kg i kombinasjon med leukovorin med 5-fluorouracil gitt som bolus, etterfulgt av 5-fluorouracil gitt som infusjon sammen med intravenøst oksaliplatin (FOLFOX-4), administrert hver 2. uke. Studien besto av to deler: en innledende ublindert 2-armet del (del I) hvor pasientene ble randomisert til to forskjellige behandlingsgrupper (XELOX og FOLFOX-4), og en påfølgende 2 x 2 faktoriell 4-armet del (del II) hvor pasientene ble randomisert til fire behandlingsgrupper (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). I del II var behandlingen dobbeltblindet med hensyn til bevacizumab.

Omtrent 350 pasienter ble randomisert til hver av de 4 studiearmene i del II av studien.

Tabell 6 Behandlingsregimer i NO16966-studien (mCRC)

	Behandling	Startdose	Plan
FOLFOX-4 eller FOLFOX-4 + bevacizumab	Oksaliplatin	85 mg/m ² i.v. 2 timer	Oksaliplatin på dag 1
	Leukovorin	200 mg/m ² i.v. 2 timer	Leukovorin på dag 1 og 2
	5-fluorouracil	400 mg/m ² i.v. bolus, 600 mg/m ² i.v. 22 timer	5-fluorouracil i.v. bolus/infusjon, hver på dag 1 og 2
	Placebo eller bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30–90 min	Dag 1, før FOLFOX-4, hver 2. uke
XELOX eller XELOX + bevacizumab	Oksaliplatin	130 mg/m ² i.v. 2 timer	Oksaliplatin på dag 1
	Kapecitabin	1000 mg/m ² oralt BID	Kapecitabin oralt BID i 2 uker (etterfulgt av 1 uke opphold)
	Placebo eller bevacizumab	7,5 mg/kg i.v. 30–90 min	Dag 1, før XELOX, hver 3. uke
5-fluorouracil: i.v. bolusinjeksjon umiddelbart etter leukovorin			

Den primære effektparameteren i studien var varighet av progresjonsfri overlevelse. Denne studien hadde to primære målsetninger: å vise at XELOX ikke var dårligere enn FOLFOX-4 (non-inferiority), og å vise at bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi med FOLFOX-4 eller XELOX var bedre enn kun kjemoterapi (superiority). Begge de to primære målsetningene ble oppnådd.

- I den totale sammenligningen ble det påvist ”non-inferiority” for armene som inneholdt XELOX, sammenlignet med armene som inneholdt FOLFOX-4, med hensyn til progresjonsfri overlevelse og total overlevelse i den målbare per-protokoll-populasjonen.
- I den totale sammenligningen ble det påvist ”superiority” for armene som inneholdt bevacizumab, versus armene med kun kjemoterapi, med hensyn til progresjonsfri overlevelse i ITT-populasjonen (tabell 7).

Sekundære PFS-analyser, basert på ”on-treatment” responsmålinger, bekreftet den signifikante kliniske effekten for pasienter behandlet med bevacizumab (analyser er vist i tabell 7), og er i overensstemmelse med den statistisk signifikante nytteverdien observert i samleanalysen.

Tabell 7 Viktige effektresultater for superiority-analysen (ITT-populasjon, NO16966-studien)

Endepunkt (måneder)	FOLFOX-4 eller XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 eller XELOX + bevacizumab (n = 699)	p-verdi
Primært endepunkt			
Median PFS**	8,0	9,4	0,0023
Hasardratio (97,5 % KI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Sekundære endepunkter			
Median PFS (under behandling)**	7,9	10,4	<0,0001
Hasardratio (97,5 % KI)	0,63 (0,52–0,75)		
Total responsrate (utprøvers vurdering)**	49,2 %	46,5 %	
Median total overlevelse*	19,9	21,2	0,0769
Hasardratio (97,5 % KI)	0,89 (0,76–1,03)		

* Analyse for total overlevelse ved klinisk ”cut-off”-dato 31. januar 2007

** Primær analyse ved klinisk ”cut-off”-dato 31. januar 2006

^a Relativ til kontrollarmen

I undergruppen behandlet med FOLFOX var medianen for PFS 8,6 måneder i placebogruppen og 9,4 måneder for pasienter behandlet med bevacizumab, HR = 0,89, 97,5 % KI = [0,73; 1,08]; p-verdi = 0,1871. De tilsvarende resultatene i undergruppen behandlet med XELOX var 7,4 versus 9,3 måneder, HR = 0,77, 97,5 % KI = [0,63; 0,94]; p-verdi = 0,0026.

I undergruppen behandlet med FOLFOX var medianen for total overlevelse 20,3 måneder i placebogruppen og 21,2 måneder for pasienter behandlet med bevacizumab, HR = 0,94, 97,5 % KI = [0,75; 1,16]; p-verdi = 0,4937. De tilsvarende resultatene i undergruppen som ble behandlet med XELOX, var 19,2 versus 21,4 måneder, HR = 0,84, 97,5 % KI = [0,68; 1,04]; p-verdi = 0,0698.

ECOG E3200

Dette var en randomisert, aktivt kontrollert, åpen fase III-studie hvor man undersøkte bevacizumab 10 mg/kg i kombinasjon med leukovorin med 5-fluorouracil gitt som bolus, og deretter 5-fluorouracil som infusjon, med intravenøs oksaliplatin (FOLFOX-4), administrert hver 2. uke hos tidligere behandlede pasienter (andrelinje) med avansert kolorektalkreft. I kjemoterapiarmene ble FOLFOX-4-regimet benyttet med samme dosering og plan som vist i tabell 6 for NO16966-studien.

Studiens primære effektparameter var total overlevelse, definert som tid fra randomisering til død, uansett årsak. Åtte hundre og tjue ni pasienter ble randomisert (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 og 244 bevacizumab som monoterapi). Tillegg av bevacizumab til FOLFOX-4 resulterte i en statistisk signifikant forlengelse av overlevelse. Statistisk signifikante forbedringer i progresjonsfri overlevelse og objektiv responsrate ble også observert (se tabell 8).

Tabell 8 Effekteresultater for E3200-studien

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab ^a
Antall pasienter	292	293
Total overlevelse		
Median (måneder)	10,8	13,0
95 % KI	10,12–11,86	12,09–14,03
Hasardratio ^b	0,751 (p-verdi = 0,0012)	
Progresjonsfri overlevelse		
Median (måneder)	4,5	7,5
Hasardratio	0,518 (p-verdi < 0,0001)	
Objektiv responsrate		
Rate	8,6 %	22,2 %
	(p-verdi < 0,0001)	

^a 10 mg/kg hver 2. uke

^b Relatert til kontrollarmen

Det ble ikke observert noen signifikant forskjell i varighet av total overlevelse mellom pasienter som fikk bevacizumab som monoterapi, sammenlignet med pasienter behandlet med FOLFOX-4. Progresjonsfri overlevelse og objektiv responsrate var lavere i armen med bevacizumab som monoterapi sammenlignet med FOLFOX-4-armen.

ML18147

Dette var en randomisert, kontrollert, åpen fase III-studie som skulle undersøke behandlingseffekten av bevacizumab 5,0 mg/kg hver 2. uke eller 7,5 mg/kg hver 3. uke i kombinasjon med fluoropyrimidinbasert kjemoterapi, sammenlignet med kun fluoropyrimidinbasert kjemoterapi, hos pasienter med mCRC som hadde fått sykdomsprogresjon etter førstelinjebehandling med et bevacizumabregime.

Pasienter med histologisk bekreftet mCRC og sykdomsprogresjon ble randomisert 1:1, innen 3 måneder etter seponering av bevacizumab som førstelinjebehandling, til å få fluoropyrimidin/oksaliplatin- eller fluoropyrimidin/irinotekan-basert kjemoterapi (hvilken kjemoterapi som ble gitt, var avhengig av hvilken førstelinjebehandling som ble benyttet) med eller uten bevacizumab. Behandling ble gitt inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Det primære endepunktet var total overlevelse definert fra tidspunktet for randomisering frem til død, uansett årsak.

Totalt 820 pasienter ble randomisert. Behandling med bevacizumab i tillegg til fluoropyrimidin-basert kjemoterapi førte til en statistisk signifikant forlenget overlevelse hos pasienter med mCRC og som fikk sykdomsprogresjon etter behandling med bevacizumab i førstelinje (ITT = 819) (se tabell 9).

Tabell 9 Effekresultater for ML18147-studien (ITT-populasjon)

	ML18147	
	fluoropyrimidin/irinotekan- eller fluoropyrimidin-/oksaliplatinbasert kjemoterapi	fluoropyrimidin/irinotekan- eller fluoropyrimidin-/oksaliplatinbasert kjemoterapi + bevacizumab ^a
Antall pasienter	410	409
Total overlevelse		
Median (måneder)	9,8	11,2
Hasardratio (95 % konfidensintervall)	0,81 (0,69, 0,94) (p-verdi = 0,0062)	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Median (måneder)	4,1	5,7
Hasardratio (95 % konfidensintervall)	0,68 (0,59, 0,78) (p-verdi < 0,0001)	
Objektiv responsrate (ORR)		
Pasienter inkludert i analysen	406	404
Rate	3,9 %	5,4 %
	(p-verdi = 0,3113)	

^a 5,0 mg/kg hver 2. uke eller 7,5 mg/kg hver 3. uke

Statistisk signifikant forbedring i progresjonsfri overlevelse ble også observert. Objektiv responsrate var lav i begge behandlingsarmene, og forskjellen var ikke signifikant.

E3200-studien brukte en 5 mg/kg/uke-ekvivalent dose med bevacizumab hos pasienter som ikke hadde fått bevacizumab tidligere, mens ML18147-studien brukte en 2,5 mg/kg/uke-ekvivalent dose med bevacizumab hos pasienter som tidligere hadde fått behandling med bevacizumab. En kryssammenligning av effekt- og sikkerhetsdata mellom disse studiene begrenses av forskjeller mellom studiene, særlig mht. pasientpopulasjoner, tidligere behandling med bevacizumab og kjemoterapiregimer. Både 5 mg/kg/uke- og 2,5 mg/kg/uke-ekvivalente doser av bevacizumab ga en statistisk signifikant fordel mht. OS (HR 0,751 i E3200-studien; HR 0,81 i ML18147-studien) og PFS (HR 0,518 i E3200-studien; HR 0,68 i ML18147-studien). Med hensyn til sikkerhet var det en høyere total insidens av bivirkninger av grad 3–5 i E3200-studien sammenlignet med ML18147-studien.

Metastatisk brystkreft (mBC)

To store fase III studier var utformet for å undersøke behandlingseffekten av Zirabev i kombinasjon med to ulike former for kjemoterapi, hvor progresjonsfri overlevelse var det primære endepunktet.

En klinisk meningsfull og statistisk signifikant forbedring i progresjonsfri overlevelse ble observert i begge studier.

Under er PFS resultatene oppsummert for de ulike kjemoterapiene som er inkludert i indikasjonen:

- Studie E2100 (paklitaksel)
 - Median PFS økning 5,6 måneder HR 0,421 ($p < 0,0001$, 95 % KI 0,343; 0,516)
- Studie AVF3694g (kapecitabin)
 - Median PFS økning på 2,9 måneder, HR 0,69 ($p=0,0002$, 95 % KI 0,56; 0,84)

Flere detaljer om hver studie og resultatene finnes under.

ECOG E2100

E2100-studien var en åpen, randomisert, aktivt kontrollert, klinisk multisenterstudie som undersøkte bevacizumab i kombinasjon med paklitaksel ved lokalt residiverende og metastatisk brystkreft hos pasienter som ikke tidligere var behandlet med kjemoterapi for lokalt residiverende eller metastatisk sykdom. Pasientene ble randomisert til behandling med kun paklitaksel (90 mg/m² i.v. over 1 time én gang ukentlig i tre av fire uker) eller i kombinasjon med bevacizumab (10 mg/kg i.v. infusjon annenhver uke). Tidligere hormonterapi for behandling av metastatisk sykdom var tillatt. Adjuvant behandling med taksaner var kun tillatt dersom behandlingen var avsluttet minst 12 måneder før inklusjon i studien. Flesteparten av de 722 pasientene i studien hadde HER2-negativ sykdom (90 %), med et mindre antall pasienter med ukjent (8 %) eller bekreftet HER2-positiv status (2 %) som tidligere hadde vært behandlet med eller ble vurdert som uaktuelle for trastuzumab-behandling. Videre hadde 65 % av pasientene fått adjuvant kjemoterapi, inkludert 19 % tidligere behandlet med taksaner og 49 % tidligere behandlet med antracykliner. Pasienter med metastaser i sentralnervesystemet, inkludert tidligere behandlede eller med resekterte hjernelesjoner, ble ekskludert.

I E2100-studien ble pasientene behandlet til sykdomsprogresjon. I situasjoner med krav om tidlig seponering av kjemoterapi fortsatte behandlingen med bevacizumab som monoterapi, inntil sykdomsprogresjon. Pasientkarakteristikkene var tilsvarende i studiearmene. Det primære endepunktet i denne studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på utprøvers vurdering av sykdomsprogresjon. I tillegg ble det også foretatt en uavhengig vurdering av det primære endepunktet. Resultatene av denne studien er presentert i tabell 10.

Tabell 10 Effektrresultater for E2100-studien

Progresjonsfri overlevelse				
	Utprøvers vurdering*		IRF-vurdering	
	Paklitaksel (n = 354)	Paklitaksel/bevacizumab (n = 368)	Paklitaksel (n = 354)	Paklitaksel/bevacizumab (n = 368)
Median PFS (måneder)	5,8	11,4	5,8	11,3
Hasardratio (95 % KI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-verdi	<0,0001		<0,0001	
Responstrater (for pasienter med målbar sykdom)				
	Utprøvers vurdering		IRF-vurdering	
	Paklitaksel (n = 273)	Paklitaksel/bevacizumab (n = 252)	Paklitaksel (n = 243)	Paklitaksel/bevacizumab (n = 229)
% pas. med objektiv respons	23,4	48,0	22,2	49,8
p-verdi	<0,0001		<0,0001	

* primær analyse

Total overlevelse		
	Paklitaksel (n = 354)	Paklitaksel/bevacizumab (n = 368)
Median OS (måned)	24,8	26,5
Hasardratio (95 % KI)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-verdi	0,1374	

Den kliniske nytteverdien for bevacizumab målt som PFS ble observert i alle forhåndsdefinerte undergrupper som ble testet (inkludert sykdomsfritt intervall, antall metastaser, tidligere bruk av adjuvant kjemoterapi og østrogenreseptor (ER)-status).

AVF3694g

AVF3694 studien var en fase III, multisenter, randomisert, placebokontrollert klinisk studie for å undersøke effekt og sikkerhet av bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenliknet med kjemoterapi pluss placebo som førstelinjebehandling av pasienter med HER-2 negativ metastatisk eller lokalt residiverende brystkreft.

Kjemoterapi ble valgt av utprøver før randomisering 2:1 for å få enten kjemoterapi pluss bevacizumab eller kjemoterapi pluss placebo. Valg av kjemoterapi inkluderte kapecitabin, taksan (proteinbundet paklitaksel, docetaksel), antracyklin-baserte midler (doksorubicin / cyklofosfamid, epirubicin / cyklofosfamid, 5-fluorouracil / doksorubicin / cyklofosfamid, 5-fluorouracil / epirubicin / cyklofosfamid) gitt hver tredje uke (q3w). Bevacizumab eller placebo ble gitt som en dose på 15 mg/kg hver 3.uke.

Denne studien inkluderte en blindet behandlingsfase, en valgfri åpen post-progresjonsfase, og en oppfølgingsfase med hensyn til overlevelse. Under den blindede behandlingsfasen fikk pasientene kjemoterapi og legemiddel (bevacizumab eller placebo) hver tredje uke til sykdomsprogresjon, behandlingsbegrensende toksisitet eller død. Ved dokumentert sykdomsprogresjon, kunne pasienter som ble med i den valgfrie åpne fasen få bevacizumab sammen med en rekke øvrige mulige andrelinje behandlingsformer.

Statistisk analyse ble gjort uavhengig for 1) pasienter som fikk kapecitabin i kombinasjon med bevacizumab eller placebo; 2) pasienter behandlet med taksan eller antracyklin-basert terapi i kombinasjon med bevacizumab eller placebo. Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse basert på utprøvers vurdering. I tillegg ble det primære endepunktet vurdert av en uavhengig komite (IRC).

Resultatene fra denne studien fra den endelige protokolldefinerte analysen for progresjonsfri overlevelse og responsrater er presentert i tabell 11 (kapecitabin). Resultatene fra en eksplorativ samlet analyse som inkluderer 7 måneder ekstra oppfølging (omtrent 46 % av pasientene døde) er også presentert. Antall pasienter som fikk bevacizumab i den åpne studien var 62,1 % i kapecitabin + placebo armen og 49,9 % i kapecitabin + bevacizumabarmen.

Tabell 11 Effektrésultatér for studie AVF3694g: – Kapecitabina og bevacizumab/Placebo (Cap+ bevacizumab/PI)

Progresjonsfri overlevelse ^b				
	Utpróvers vurdering		IRC vurdering	
	Cap + PI (n=206)	Cap + bevacizumab (n=409)	Cap + PI (n=206)	Cap + bevacizumab (n=409)
Median PFS (mnd)	5,7	8,6	6,2	9,8
Hasardratio vs placebo (95 % KI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-verdi	0,0002		0,0011	
Responstrate (for pasienter med målbar sykdom) ^b				
	Cap + PI (n=161)		Cap + bevacizumab (n=325)	
% pasienter med objektiv respons	23,6		35,4	
p-verdi	0,0097			
Total overlevelse ^b				
Hasardratio (95 % KI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-verdi (eksplorativ)	0,33			

^a 1000 mg/m² oralt 2 ganger daglig i 14 dager i 3 uker.

^b Stratifisert analyse inkluderte all progresjon og dødsfall bortsett fra de hvor behandling utenfor protokoll (NPT) ble initiert før dokumentert progresjon; data fra disse pasientene ble sensurert ved siste tumor undersøkelse før start av NPT.

En stratifisert analyse av PFS (utpróvers vurdering), som ikke tok hensyn til ikke-protokollført terapi for sykdomsprogresjon, ble utført. Resultatene fra disse analysene var svært lik de primære PFS resultatene.

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Førstelinjebehandling av NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom, i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi

Sikkerhet og effekt av bevacizumab, som tillegg til platina-basert kjemoterapi ved førstelinjebehandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom, ble undersøkt i studiene E4599 og BO17704. En total nytteverdi for overlevelse ble vist i E4599-studien, der dosen av bevacizumab var 15 mg/kg hver 3. uke. BO17704-studien har vist at både dosen med bevacizumab på 7,5 mg/kg hver 3. uke og 15 mg/kg hver 3. uke økte progresjonsfri overlevelse og responstrate.

E4599

E4599 var en åpen, randomisert, aktivt kontrollert, klinisk multisenterstudie som evaluerte bevacizumab som førstelinjebehandling hos pasienter med lokalavansert (stadium IIIb med malign pleural effusjon), metastatisk eller residiverende NSCLC unntatt de med hovedsakelig plateepitelhistologi.

Pasientene ble randomisert til platina-basert kjemoterapi (paklitaksel 200 mg/m² og karboplatin AUC = 6,0, begge ved intravenøs infusjon) (PC) på dag 1 i hver 3-ukers syklus i opptil 6 sykluser, eller PC i kombinasjon med bevacizumab med dosering 15 mg/kg som intravenøs infusjon på dag 1 i hver 3-ukers syklus. Etter fullføring av seks sykluser med kjemoterapi med karboplatin-paklitaksel eller ved prematur seponering av kjemoterapi, fortsatte pasienter i armen

bevacizumab + karboplatin/paklitaksel å få bevacizumab som monoterapi hver 3. uke inntil sykdomsprogresjon. 878 pasienter ble randomisert til de to armene.

Av de pasientene som mottok studiebehandlingen i løpet av studien, fikk 32,2 % (136/422) av pasientene 7–12 behandlinger med bevacizumab og 21,1 % (89/422) av pasientene fikk 13 eller flere behandlinger med bevacizumab.

Det primære endepunktet var varighet av overlevelse. Resultatene er angitt i tabell 12.

Tabell 12 Effektrresultater for E4599-studien

	Arm 1	Arm 2
	Karboplatin/ paklitaksel	Karboplatin/paklitaksel + bevacizumab 15 mg/kg hver 3. uke
Antall pasienter	444	434
Total overlevelse		
Median (måned)	10,3	12,3
Hasardratio	0,80 (p = 0,003) 95 % KI (0,69; 0,93)	
Progresjonsfri overlevelse		
Median (måned)	4,8	6,4
Hasardratio	0,65 (p < 0,0001) 95 % KI (0,56; 0,76)	
Total responsrate		
Rate (prosent)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

I en eksplorativ analyse var effekten av bevacizumab på total overlevelse mindre uttalt i undergruppen av pasienter som ikke hadde adenokarsinom histologi.

BO17704

BO17704-studien var en randomisert, dobbeltblindet fase III-studie med bevacizumab som tillegg til cisplatin og gemcitabin versus placebo, hos pasienter med lokalavansert (stadium IIIb med supraklavikulære lymfeknutemetastaser eller med malign pleural eller perikardial effusjon), metastatisk eller residiverende NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom, som tidligere ikke hadde fått kjemoterapi. Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse, varighet av total overlevelse inngikk som sekundære endepunkter i studien.

Pasientene ble randomisert til platina-basert kjemoterapi, cisplatin 80 mg/m² intravenøs infusjon på dag 1 og gemcitabin 1250 mg/m² intravenøs infusjon på dag 1 og 8 i hver 3-ukers syklus i opptil 6 sykluser (CG), med placebo eller CG med bevacizumab med dosering 7,5 mg eller 15 mg/kg som intravenøs infusjon på dag 1 i hver 3-ukers syklus. I bevacizumab-armen kunne pasientene få bevacizumab som monoterapi hver 3. uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Studieresultatene viste at 94 % (277/296) av egnede pasienter fortsatte med bevacizumab som monoterapi i syklus 7. En høy andel av pasientene (ca. 62 %) fortsatte med flere forskjellige kreftbehandlingsregimer som ikke var spesifisert i protokollen, og dette kan ha påvirket analysen for total overlevelse.

Effektrresultatene er presentert i tabell 13.

Tabell 13 Effektnesultater for BO17704-studien

	Cisplatin/gemcitabin + placebo	Cisplatin/gemcitabin + bevacizumab 7,5 mg/kg hver 3. uke	Cisplatin/gemcitabin + bevacizumab 15 mg/kg hver 3. uke
Antall pasienter	347	345	351
Progresjonsfri overlevelse			
Median (måneder)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Hasardratio		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Beste totale responstrate ^a	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)

^a pasienter med målbar sykdom ved baseline

Total overlevelse			
Median (måneder)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Hasardratio		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Førstelinjebehandling av ikke-plateepitel NSCLC med EGFR-aktiverende mutasjoner i kombinasjon med erlotinib

JO25567

Studie JO25567 var en randomisert, åpen, multisenter fase II studie utført i Japan for å evaluere effekt og sikkerhet av bevacizumab brukt i tillegg til erlotinib hos pasienter med ikke-plateepitel NSCLC med EGFR-aktiverende mutasjoner (ekson 19 delesjon eller ekson 21 L858R mutasjon), som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for grad IIIB/IV eller tilbakefall av sykdom.

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på en uavhengig vurdering. Sekundære endepunkter inkluderte total overlevelse, responstrate, sykdomskontrollrate, varighet av respons og sikkerhet.

EGFR-mutasjonsstatus ble bestemt for hver pasient før pasientscreening, og 154 pasienter ble randomisert til enten å få erlotinib + bevacizumab (oralt erlotinib 150 mg daglig + bevacizumab [15 mg/kg i.v. hver 3. uke]) eller erlotinib som monoterapi (oralt 150 mg daglig) inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Ved fravær av sykdomsprogresjon, medførte ikke seponering av én komponent i studiebehandling i erlotinib + bevacizumab-armen til seponering av den andre komponenten i studiebehandling, som spesifisert i studieprotokollen.

Effektnesultatene av studien er presentert i tabell 14.

Tabell 14 **Effektresultater for studie JO25567**

	erlotinib N = 77 [#]	erlotinib + bevacizumab N = 75 [#]
PFS[^] (måneder)		
Median	9,7	16,0
HR (95 % KI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-verdi	0,0015	
Total responsrate		
Rate (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p-verdi	0,4951	
Total overlevelse* (måneder)		
Median	47,4	47,0
HR (95 % KI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-verdi	0,3267	

[#] Totalt 154 pasienter (ECOG-funksjonsstatus 0 eller 1) ble randomisert. To av de randomiserte pasientene avbrøt studien før de fikk noen studierelatert behandling.

[^] Blindet uavhengig vurdering (protokolldefinert primæranalyse).

* Eksplorativ analyse: endelig analyse av totaloverlevelse ved klinisk cut-off 31. oktober 2017, ca. 59 % av pasientene var døde.

KI, konfidensintervall; HR, hasardratio fra ustratifisert Cox-regresjonsanalyse; NR, ikke oppnådd («not reached»).

Avansert og/eller metastatisk nyrecellekreft (mRCC)

Bevacizumab i kombinasjon med interferon alfa-2a til førstelinjebehandling av avansert og/eller metastatisk nyrecellekreft (BO17705)

Dette var en randomisert, dobbeltblindet, fase III-studie som ble gjennomført for å evaluere effekt og sikkerhet av bevacizumab i kombinasjon med interferon (IFN) alfa-2a versus kun IFN alfa-2a som førstelinjebehandling ved mRCC. De 649 randomiserte pasientene (641 behandlet) hadde "Karnofsky's Performance Status" (KPS) på ≥ 70 %, ingen CNS-metastaser og adekvat organfunksjon. Pasientene ble nefrektomert for primært nyrecellekarsinom. Bevacizumab 10 mg/kg ble gitt hver 2. uke inntil sykdomsprogresjon. IFN alfa-2a ble gitt i opptil 52 uker eller inntil sykdomsprogresjon med anbefalt startdose på 9 mill. IE tre ganger i uken, med mulighet for dosereduksjon til 3 mill. IE tre ganger i uken i 2 trinn. Pasientene var stratifisert i henhold til land og Motzer-skår, og behandlingsarmene var velbalanserte for prognostiske faktorer.

Det primære endepunktet var total overlevelse, og sekundære endepunkter for studien inkluderte progresjonsfri overlevelse. Tillegg av bevacizumab til IFN-alfa-2a økte PFS og objektiv tumorresponsrate signifikant. Disse resultatene er bekreftet i en uavhengig vurdering av de radiologiske undersøkelsene. Økningen på 2 måneder for det primære endepunktet for total overlevelse var imidlertid ikke signifikant (HR = 0,91). En høy andel av pasientene (ca. 63 % IFN/placebo; 55 % bevacizumab/IFN) fikk ulik, uspesifisert behandling rettet mot kreftsykdommen etter at studien var avsluttet; inkludert antineoplastiske legemidler. Dette kan ha påvirket analyseresultatet for total overlevelse.

Effektresultatene er angitt i tabell 15.

Tabell 15 Effektnesultater for studie BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Antall pasienter	322	327
Progresjonsfri overlevelse		
Median (måneder)	5,4	10,2
Hasardratio	0,63	
95 % KI	0,52; 0,75 (p-verdi < 0,0001)	
Objektiv responsrate (%) for pasienter med målbar sykdom		
N	289	306
Responsrate	12,8 %	31,4 %
	(p-verdi < 0,0001)	

^a Interferon alfa-2a 9 mill. IE 3 x per uke

^b Bevacizumab 10 mg/kg hver 2. uke

Total overlevelse		
Median (måneder)	21,3	23,3
Hasardratio	0,91	
95 % KI	0,76; 1,10 (p-verdi 0,3360)	

En eksplorativ multivariat Cox-regresjonsmodell med bakoverutvelgelse ("backward selection") indikerte at følgende prognostiske faktorer ved baseline var sterkt assosiert med total overlevelse uavhengig av behandling: kjønn, antall hvite blodlegemer, blodplater, vekttnap siste 6 måneder for inklusjon i studien, antall metastaselokalisasjoner, sum av største diameter på målte lesjoner og Motzer-skår. Justering for disse baseline-faktorene førte til en hasardratio for behandlingen på 0,78 (95 % KI [0,63; 0,96], p = 0,0219). Dette indikerer en reduksjon på 22 % i risiko for død for pasientene i bevacizumab + IFN-alfa-2a-armen sammenlignet med IFN-alfa-2a-armen.

Nittisju (97) pasienter i IFN-alfa-2a-armen og 131 pasienter i bevacizumab-armen reduserte dosen med IFN-alfa-2a fra 9 mill. IE til enten 6 eller 3 mill. IE tre ganger i uken som forhåndsspesifisert i protokollen. Dosereduksjon av IFN-alfa-2a syntes ikke å påvirke effekten av kombinasjonen bevacizumab og IFN-alfa-2a med hensyn til progresjonsfri overlevelsesrate over tid, som vist i en undergruppeanalyse. De 131 pasientene i bevacizumab + IFN alfa-2a-armen som reduserte til og opprettholdt en IFN alfa-2a dose på 6 eller 3 mill. IE i studien, viste ved 6, 12 og 18 måneder en PFS-rate på henholdsvis 73, 52 og 21 %, sammenlignet med 61, 43 og 17 % i totalpopulasjonen av pasienter som fikk bevacizumab + IFN-alfa-2a.

AVF2938

Dette var en randomisert, dobbeltblindet, klinisk fase II-studie hvor bevacizumab 10 mg/kg gitt hver 2. uke ble undersøkt med den samme dosen bevacizumab i kombinasjon med 150 mg erlotinib daglig hos pasienter med metastatisk klarcellet nyrecellekarsinom. Totalt 104 pasienter ble randomisert til behandling i denne studien, 53 til bevacizumab 10 mg/kg hver 2. uke pluss placebo og 51 til bevacizumab 10 mg/kg hver 2. uke pluss erlotinib 150 mg daglig. Analysene av primært endepunkt viste ingen forskjell mellom armen med bevacizumab + placebo og armen med bevacizumab + erlotinib (median PFS 8,5 versus 9,9 måneder). Sju pasienter i hver arm hadde en objektiv respons. Tillegg av erlotinib til bevacizumab førte ikke til forbedret OS (HR = 1,764; p = 0,1789), varighet av objektiv respons (6,7 versus 9,1 måneder) eller tid til symptomprogresjon (HR = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890

Dette var en randomisert fase II-studie utført for å sammenligne effekten og sikkerheten til bevacizumab versus placebo. Totalt 116 pasienter ble randomisert til å få bevacizumab 3 mg/kg hver 2. uke (n = 39), 10 mg/kg hver 2. uke; (n = 37), eller placebo (n = 40). En interimanalyse viste

at det var en signifikant forlengelse av tid til sykdomsprogresjon i gruppen som fikk 10 mg/kg, sammenlignet med placebogruppen (hasardratio, 2,55; $p < 0,001$). Det var en liten differanse, på grensen til signifikant, i tid til sykdomsprogresjon, mellom gruppen som fikk 3 mg/kg og placebogruppen (hasardratio, 1,26; $p = 0,053$). Fire pasienter hadde en objektiv (partiell) respons, og alle disse hadde fått en dose på 10 mg/kg med bevacizumab; ORR for dosen på 10 mg/kg var 10 %.

Epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder og primær peritonealkreft

Førstelinjebehandling av ovarialkreft

Sikkerhet og effekt av bevacizumab ved førstelinjebehandling hos pasienter med epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft ble undersøkt i to fase III studier (GOG-0218 og BO17707), som undersøkte effekten av å tilsette bevacizumab til karboplatin og paklitaksel, sammenlignet med kjemoterapiregimet alene.

GOG-0218

GOG-0218 studien var en fase III, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, tre-armet studie som undersøkte effekten av å tilsette bevacizumab til et godkjent kjemoterapiregime (karboplatin og paklitaksel) hos pasienter med fremskreden (Stadium IIIB, IIIC og IV i henhold til FIGO stadieinndeling, versjon datert 1988) epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft.

Pasienter som tidligere har fått behandling med bevacizumab eller annen systemisk behandling for ovarialkreft (f.eks. kjemoterapi, behandling med monoklonale antistoffer eller tyrosinkinasehemmere, eller hormonbehandling) eller stråling mot abdomen og bekkenet ble ekskludert fra studien.

Totalt 1873 pasienter ble randomisert i like store grupper i de følgende tre armer:

- CPP arm: Fem sykluser med placebo (startet syklus 2) i kombinasjon med karboplatin (AUC 6) og paklitaksel (175 mg/m²) i 6 sykluser med 3 ukers varighet etterfulgt av placebo alene, i totalt opptil 15 måneders behandling.
- CPB15 arm: Fem sykluser med bevacizumab (15 mg/kg hver tredje uke, startet syklus 2) i kombinasjon med karboplatin (AUC 6) og paklitaksel (175 mg/m²) i 6 sykluser etterfulgt av placebo alene, i totalt opptil 15 måneders behandling.
- CPB15+ arm: Fem sykluser med bevacizumab (15 mg/kg hver tredje uke, startet syklus 2) i kombinasjon med karboplatin (AUC 6) og paklitaksel (175 mg/m²) i 6 sykluser etterfulgt av fortsatt bruk av bevacizumab (15 mg/kg hver tredje uke) som enkeltpreparat opptil totalt 15 måneder.

Flertallet av pasientene inkludert i studien var hvite (87 % i alle tre armene); median alder var 60 år i CPP og CPB15 armene og 59 år i CPB15+ armen; 29 % av pasientene i CPP eller CPB15 og 26 % i CPB15+ var over 65 år. Samlet hadde tilnærmelesvis 50 % av pasientene i utgangspunktet en GOG PS på 0. Circa 43 % hadde en GOG PS skår på 1 og ca. 7 % hadde en GOG PS skår på 2. De fleste pasientene hadde epitelial ovarialkreft (82 % i CPP og CPB15, 85 % i CPB15+) fulgt av peritonealkreft (16 % i CPP, 15 % i CPB15, 13 % i CPB15+) og kreft i eggleder (1 % i CPP, 3 % i CPB15, 2 % i CPB15+). Hos flertallet av pasientene var histologytypen serøs adenocarcinoma (85 % i CPP og CPB15, 86 % i CPB15+). Samlet hadde tilnærmelesvis 34 % av pasientene FIGO stadium III fått fjernet kirurgisk alt makroskopisk tumorvev optimalt, 40 % med stadium III hadde gjennomgått suboptimal kirurgisk fjerning av makroskopisk tumorvev, og 26 % var stadium IV.

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på utprøvernes vurdering av sykdomsprogresjon basert på radiologisk stadfesting eller CA 125 nivå, eller symptomatisk forverring.

I tillegg ble det gjort prespesifisert analyse av data statistisk sensurert for progresjonshendelser som kun var basert på CA-125 stigning, så vel som en uavhengig gjennomgang av de radiologiske bildene som lå til grunn for bestemmelsen av progresjonsfri overlevelse.

Studien møtte primært endepunkt med hensyn til forbedret progresjonsfri overlevelse.

Sammenlignet med pasienter behandlet med kjemoterapi (karboplatin og paklitaksel) alene som førstelinjebehandling, hadde pasienter som fikk bevacizumab i en dose på 15 mg/kg hver tredje uke i kombinasjon med kjemoterapi og som fortsatte å få bevacizumab alene (CPB15+), en klinisk betydningsfull og statistisk signifikant forbedring av progresjonsfri overlevelse.

Hos pasienter som kun fikk bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi og ikke fikk fortsatt behandling med bevacizumab alene (CPB15), ble det ikke observert noen klinisk betydningsfull gevinst med hensyn til progresjonsfri overlevelse.

Resultatene av denne studien er oppsummert i tabell 16.

Tabell 16 Effekresultater for studie GOG-218

Progresjonsfri overlevelse ¹	CPP (n=625)	CPB15 (n=625)	CPB15+ (n=623)
Median PFS (måneder)	10,6	11,6	14,7
Hasardratio (95% KI) ²		0,89 (0,78, 1,02)	0,70 (0,61, 0,81)
p-verdi ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Objektiv responsrate ⁵			
	CPP (n=396)	CPB15 (n=393)	CPB15+ (n=403)
% med objektiv respons	63,4	66,2	66,0
p-verdi		0,2341	0,2041
Total overlevelse ⁶			
	CPP (n=625)	CPB15 (n=625)	CPB15+ (n=623)
Median OS (måneder)	40,6	38,8	43,8
Hasardratio (95% KI) ²		1,07 (0,91, 1,25)	0,88 (0,75, 1,04)
p-verdi ³		0,2197	0,0641

¹ Utprøver-vurdert GOG protokoll-spesifisert PFS analyse (sensurert hverken for CA-125 progresjon eller for NPT (Non-Protocol Therapy; behandling utenom protokoll) før sykdomsprogresjon) med data cut-off dato 25. februar 2010.

² Forholdsmessig til kontrollarmen; stratifisert hasardratio.

³ En-sidet log-rank p-verdi.

⁴ Subjekt til en p-verdi grense på 0,0116.

⁵ Pasienter med en målbar sykdom i utgangspunktet.

⁶ Total overlevelsesanalyse utført når 46,9 % av pasientene hadde dødd.

Prespesifiserte PFS analyser ble utført, alle med en cut-off dato 29. september 2009. Resultatene av disse prespesifiserte analysene er som følger:

- De protokollspesifiserte analysene av utprøver-vurdert PFS (uten å sensurere for CA-125 progresjon eller behandling utenfor protokollen ("non-protocol therapy" [NPT]) viser en stratifisert hasardratio på 0,71 (95 % KI: 0,61-0,83, en-sidet log-rank p-verdi < 0,0001) når CPB15+ er sammenlignet med CPP, med en median PFS på 10,4 måneder i CPP armen og 14,1 måneder i CPB15+ armen.
- Primæranalyser av utprøver-vurdert PFS (sensurert for CA-125 progresjon og NPT) viser en stratifisert hasardratio på 0,62 (95 % KI: 0,52-0,75, en-sidet log-rank p-verdi < 0,0001) når CPB15+ er sammenlignet med CPP, med en median PFS på 12,0 måneder i CPP armen og 18,2 måneder i CPB15+ armen.
- Analysene av PFS som fastsatt av den uavhengige vurderingskomiteen (sensurert for NPT) viser en stratifisert hasardratio på 0,62 (95 % KI: 0,50-0,77, en-sidet log-rank p-verdi

< 0,0001) når CPB15+ er sammenlignet med CPP, med en median PFS på 13,1 i CPP armen og 19,1 måneder i CPB15+ armen.

PFS undergruppeanalyser avhengig av sykdomsstadium og “debulking” status er sammenfattet i tabell 17.

Disse resultatene viser i hvilken grad PFS-analysen i tabell 16 er robust.

Tabell 17 PFS¹ resultater avhengig av sykdomsstadium og “debulking” status for studie GOG-0218

Randomiserte pasienter stadium III optimalt “debulket” sykdom ^{2,3}			
	CPP (n=219)	CPB15 (n=204)	CPB15+ (n=216)
Median PFS (måneder)	12,4	14,3	17,5
Hasardratio (95% KI) ⁴		0,81 (0,62, 1,05)	0,66 (0,50, 0,86)
Randomiserte pasienter med stadium III suboptimalt “debulket” sykdom ³			
	CPP (n=253)	CPB15 (n=256)	CPB15+ (n=242)
Median PFS (måneder)	10,1	10,9	13,9
Hasardratio (95% KI) ⁴		0,93 (0,77, 1,14)	0,78 (0,63, 0,96)
Randomiserte pasienter med sykdom i stadium IV			
	CPP (n=153)	CPB15 (n=165)	CPB15+ (n=165)
Median PFS (måneder)	9,5	10,4	12,8
Hasardratio (95% KI) ⁴		0,90 (0,70, 1,16)	0,64 (0,49, 0,82)

¹ Utprøver-vurdert GOG protokoll-spesifisert PFS analyse (sensurert hverken for CA-125 progresjon eller for NPT før sykdomsprogresjon) med data cut-off dato 25. februar 2010.

² Med gjenværende makroskopisk tumorvev.

³ 3,7 % av hele den randomiserte pasientpopulasjonen hadde sykdom i stadium IIIB.

⁴ Relativt i forhold til kontrollarmen.

BO17707 (ICON7)

BO17707 var en fase III, to-armet, multisenter, randomisert, kontrollert, åpen studie som sammenlignet effekten av å tilsette bevacizumab til karboplatin pluss paklitaksel til pasienter med FIGO stadium I eller IIA (kun grad 3 eller tydelig cellehistologi; n=142), eller FIGO stadium IIB - IV (alle grader og alle histologiske typer, n=1386) epitelial ovarialkrefte, eggstokkrekfte eller primær peritonealkrefte etter kirurgi (NCI-CTCAE v.3). FIGO stadieinndeling, versjon datert 1988 ble brukt i denne studien.

Pasienter som tidligere har fått behandling med bevacizumab eller annen systemisk behandling for ovarialkrefte (f.eks. kjemoterapi, behandling med monoklonale antistoffer eller tyrosinkinasehemmere, eller hormonbehandling) eller stråling mot abdomen og bekkenet var ekskludert fra studien.

Totalt 1528 pasienter ble randomisert i like store grupper i følgende to armer:

- CP arm: Karboplatin (AUC 6) og paklitaksel (175 mg/m²) i 6 sykler med 3 ukers varighet.
- CPB7.5+ arm: Karboplatin (AUC 6) og paklitaksel (175 mg/m²) i 6 sykler á 3 uker pluss bevacizumab (7,5 mg/kg hver tredje uke) i opptil 12 måneder (bevacizumab ble startet i syklus 2 med kjemoterapi hvis behandling var initiert innen 4 uker etter kirurgi eller i syklus 1 hvis behandling var initiert mer enn 4 uker etter kirurgi).

Flertallet av pasientene inkludert i studien var hvite (96 %), median alder var 57 år i begge armene, 25 % av pasientene i hver arm var 65 år eller mer og tilnærmet 50 % av pasientene hadde en ECOG PS på 1; 7 % av pasientene i hver behandlingsarm hadde en ECOG PS på 2. Flertallet av pasientene hadde EOC (87,7 %) etterfulgt av PPC (6,9 %) og FTC (3,7 %) eller en blanding (1,7 %). De fleste pasientene var FIGO stadium III (begge 68 %) etterfulgt av FIGO stadium IV (13 % og 14 %), FIGO stadium II (10 % og 11 %) og FIGO stadium I (9 % og 7 %). Flertallet av pasientene i hver behandlingsarm (74 % og 71 %) hadde dårlig differensiert (grad 3) primær tumor ved utgangspunktet. Insidensen av hver histologiske sub-gruppe av epitelial ovarialkreft var lik i begge behandlingsarmene; 69 % av pasientene i hver behandlingsarm hadde histologitype serøst adenokarsinom.

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS), vurdert av utprøver ved bruk av RECIST.

Studien møtte primært endepunkt men hensyn til forbedring av progresjonsfri overlevelse. Sammenlignet med pasienter behandlet med kjemoterapi (karboplatin og paklitaksel) alene i førstelinjebehandling, hadde pasienter som fikk bevacizumab i dose på 7,5 mg/kg hver tredje uke i kombinasjon med kjemoterapi og fortsatt fikk administrert bevacizumab i opptil 18 kurer en statistisk signifikant bedring av progresjonsfri overlevelse.

Resultatene av denne studien er oppsummert i tabell 18.

Tabell 18 Effektresultater for studie BO17707 (ICON7) Progresjonsfri overlevelse

	CP (n=764)	CPB7.5+ (n=764)
Median PFS (måneder) ² Hasardratio [95% KI] ²	16,9	19,3
	0,86 [0,75; 0,98] (p-verdi = 0,0185)	
¹ Objektiv responsrate		
Responsrate	CP (n=277) 54,9 %	CPB7.5+ (n=272) 64,7 %
	(p-verdi = 0,0188)	
³ Total overlevelse		
Median (måneder) Hasardratio [95% KI]	CP (n=764) 58,0	CPB7.5+ (n=764) 57,4
	0,99 [0,85; 1,15] (p-verdi = 0,8910)	

¹ Hos pasienter med en målbar sykdom i utgangspunktet.

² Utprøver-vurderte PFS analyser med data cut-off dato 30. november 2010.

³ Endelig analyse for total overlevelse utført når 46,7 % av pasientene var døde med cut-off dato 31. mars 2013.

De primære analysene av utprøver-vurdert PFS med data cut-off dato 28. februar viser en ikke-stratifisert hasardratio på 0,79 (95 % KI: 0,68-0,91, to-sidet log-rank p-verdi 0,0010) med en median PFS på 16,0 måneder i CP armen og 18,3 måneder i CPB7.5+ armen.

PFS undergruppeanalyser ut fra sykdomsstadium og “debulking” status er sammenfattet i tabell 19. Disse resultatene viser i hvilken grad analysen av progresjonsfri overlevelse som vist i tabell 18 er robust.

Tabell 19 PFS¹ resultater avhengig av sykdomsstadium og “debulking” status for studie BO17707 (ICON7)

Randomiserte pasienter stadium III optimalt “debulked” sykdom ^{2,3}		
	CP (n=368)	CPB7.5+ (n=383)
Median PFS (måned)	17,7	19,3
Hasardratio (95% KI)		0,89 (0,74, 1,07)
Randomiserte pasienter med stadium III suboptimalt “debulked” sykdom ³		
	CP (n=154)	CPB7.5+ (n=140)
Median PFS (måned)	10,1	16,9
Hasardratio (95% KI)		0,67 (0,52, 0,87)
Randomiserte pasienter med sykdom i stadium IV		
	CP (n=97)	CPB7.5+ (n=104)
Median PFS (måned)	10,1	13,5
Hasardratio (95% KI) ⁴		0,74 (0,55, 1,01)

¹ Utprøver-vurderte PFS analyser med data cut-off dato 30. november 2010.

² Med eller uten gjenværende makroskopisk tumorvev.

³ 5,8 % av hele den randomiserte pasientpopulasjonen hadde sykdom i stadium IIIB.

⁴ Relativt til kontrollarmen.

Residiverende ovarialkreft

Sikkerhet og effekt av bevacizumab i behandlingen av residiverende epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft ble studert i tre fase III studier (AVF4095g, MO22224 og GOG-0213) med ulike pasientpopulasjoner og kjemoterapiregimer.

- AVF4095g undersøkte effekt og sikkerhet av bevacizumab i kombinasjon med karboplatin og gemcitabin, etterfulgt av bevacizumab som monoterapi hos pasienter med platina-sensitiv residiverende epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft.
- GOG-0213 undersøkte effekt og sikkerhet av bevacizumab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel, etterfulgt av bevacizumab som monoterapi hos pasienter med platina-sensitiv residiverende epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft.
- MO22224 undersøkte effekt og sikkerhet av bevacizumab i kombinasjon med paklitaksel, topotekan, eller pegylert liposomt doksorubicin hos pasienter med platina-resistent residiverende epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft.

AVF4095g

Sikkerhet og effekt av bevacizumab i behandlingen av pasienter med platina-sensitiv, residiverende epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft som ikke tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi ved tilbakefall eller bevacizumab, ble studert i en fase III randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert studie (AVF4095g). Studien sammenlignet effekten av å tilsette bevacizumab til kjemoterapi med karboplatin eller gemcitabin og fortsatt bruk av bevacizumab alene inntil sykdomsprogresjon, sammenlignet med bruk av karboplatin og gemcitabin alene.

Bare pasienter med histologisk dokumentert epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær

peritonealkreft som hadde hatt tilbakefall > 6 måneder etter platina-basert kjemoterapi og som ikke tidligere hadde blitt behandlet med kjemoterapi ved tilbakefall, og ikke tidligere fått bevacizumab eller andre VEGF hemmere eller VEGF reseptor-bindende preparater var inkludert i studien.

Tilsammen 484 pasienter med målbar sykdom ble randomisert 1:1 til enten:

- Karboplatin (AUC4, dag 1) og gemcitabin (1000 mg/m² ved dag 1 og dag 8) og samtidig placebo hver 3 uke for 6 og opptil 10 behandlingssyklus etterfulgt av placebo (hver 3. uke) alene inntil sykdomsprogresjon eller inntil uakseptabel toksisitet
- Karboplatin (AUC4, dag 1) og gemcitabin (1000 mg/m² ved dag 1 og dag 8) og samtidig bevacizumab (15 mg/kg dag 1) hver 3 uke for 6 og opptil 10 behandlingssyklus etterfulgt av bevacizumab (15 mg/kg hver 3. uke) alene inntil sykdomsprogresjon eller inntil uakseptabel toksisitet

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse basert på utprøvers vurdering ved bruk av modifisert RECIST 1,0. Andre endepunkter omfattet objektiv respons, varigheten av respons, total overlevelse og sikkerhet. En uavhengig vurdering av det primære endepunktet var også foretatt.

Resultatene av denne studien er oppsummert i tabell 20.

Tabell 20 Effekresultater for studie AVF4095g

Progresjonsfri overlevelse				
	Utprøvers vurdering		IRC vurdering	
	placebo + C/G (n=242)	bevacizumab + C/G (n=242)	placebo + C/G (n=242)	bevacizumab + C/G (n=242)
<i>Ikke sensurert for NPT</i>				
Median PFS (måneder)	8,4	12,4	8,6	12,3
Hasardratio (95 % KI)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
p-verdi	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Sensurert for NPT</i>				
Median PFS (måneder)	8,4	12,4	8,6	12,3
Hasardratio (95 % KI)	0,484 [0,388, 0,605]		0,451 [0,351, 0,580]	
p-verdi	< 0,0001			
Objektiv responserate				
	Utprøvers vurdering		IRC vurdering	
	placebo + C/G (n=242)	bevacizumab + C/G (n=242)	placebo + C/G (n=242)	bevacizumab + C/G (n=242)
% Pasienter med objektiv respons	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
p-verdi	< 0,0001		< 0,0001	
Total overlevelse				
	placebo + C/G (n=242)		bevacizumab + C/G (n=242)	
Median total overlevelse (måneder)	32,9		33,6	
Hasardratio (95 % KI)	0,952 [0,771, 1,176]			
p-verdi	0,6479			

PFS undergruppe analyse avhengig av tilbakefall etter forrige platina-behandling er oppsummert i tabell 21.

Tabell 21 Progresjonsfri overlevelse fra siste platina-behandling til tilbakefall

Tid fra siste platina-behandling til tilbakefall	Utprøvers bedømmelse	
	placebo + C/G (n=242)	bevacizumab + C/G (n=242)
6-12 måneder (n=202)		
Median	8,0	11,9
Hasardratio (95% KI)	0,41 (0,29 -0,58)	
> 12 måneder (n=282)		
Median	9,7	12,4
Hasardratio (95% KI)	0,55 (0,41 – 0,73)	

GOG-0213

GOG-0213 var en fase III, randomisert, kontrollert åpen studie undersøkte sikkerhet og effekt av bevacizumab til behandling av pasienter med platina- resistent residiverende epitelial ovarialkref, kref i eggleder eller primær peritonealkref, som tidligere ikke har blitt behandlet med kjemoterapi ved residiverende kref. Det var ingen eksklusjonskriterier for tidligere antiangiogenisk terapi. Studien evaluerte effekten av å gi bevacizumab i tillegg til karboplatin + paklitaksel og fortsette med bevacizumab som monoterapi inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, sammenlignet med karboplatin + paklitaksel alene.

Totalt 673 pasienter ble randomisert i like store grupper til følgende to behandlingsarmer :

- CP armen: Karboplatin (AUC5) og paklitaksel (175 mg/m² intravenøst) hver 3. uke fra 6 og opptil 8 behandlingssykluser.
- CPB armen: Karboplatin (AUC5) og paklitaksel (175 mg/m² intravenøst) og samtidig bevacizumab (15 mg/kg) hver 3. uke fra 6 og opptil 8 behandlingssykluser, etterfulgt av bevacizumab (15 mg/kg hver 3. uke) alene inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Flertallet av pasientene i både CP armen (80,4 %) og CPB armen (78,9 %) var hvite. Median alder var 60,0 år i CP armen og 59,0 i CPB armen. Flertallet av pasientene (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) var i alderskategorien < 65 år. Ved baseline hadde de fleste pasientene i begge behandlingsarmene en GOG PS på 0 (CP:82,4 %; CPB:80,7 %) eller 1 (CP: 16,7 %; CPB: 18,1 %). Det var rapportert en GOG PS på 2 ved baseline hos 0,9 % av pasientene i CP armen og 1,2 % av pasientene i CPB armen.

Det primære effektendepunktet var total overlevelse (OS). Det viktigste sekundære effektendepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS). Resultatene er presentert i tabell 22.

Tabell 22 Effektresultater^{1,2} for studie GOG-0213

Primær endepunkt		
Total overlevelse (OS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Median OS (måneders)	37,3	42,6
Hasardratio (95% KI) (eCRF) ^a	0,823 [KI: 0,680, 0,996]	
p-verdi	0,0447	
Hasardratio (95% KI) _b (registreringsskjema)	0,838 [KI: 0,693, 1,014]	
p-verdi	0,0683	
Sekundære endepunkt		
Progresjonsfri overlevelse (PFS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Median PFS (måneders)	10,2	13,8
Hasardratio (95% KI)	0,613 [KI: 0,521, 0,721]	
p-verdi	<0,0001	

¹ Endelig analyse

² Tumor vurderinger og respons evalueringer ble estimert fra utprøvere ved hjelp av GOG RECIST retningslinjer (Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

^a Hasardratio ble estimert fra Cox proporsjonal hasard modell stratifisert av varigheten av platinafri-intervallet før innmelding i denne studien per eCRF (elektronisk saksrapportsskjema) og sekundær kirurgisk debulking status Ja / Nei (Ja = randomisert til å gjennomgå cytoreduksjon eller randomisert til å ikke gjennomgå cytoreduksjon, Nei = ikke en kandidat eller ikke samtykke til cytoreduksjon).

^b Stratifisert av varigheten av fri-intervall behandling før innmelding i denne studien gjennom registreringsskjemaet, og sekundær kirurgisk debulking status Ja / Nei.

Studien møte sitt primære endepunkt for forbedring av OS. Behandling med 15 mg/kg bevacizumab hver 3. uke i kombinasjon med kjemoterapi (karboplatin og paklitaksel) fra 6 og opptil 8 behandlingssykluser, etterfulgt av bevacizumab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, når data ble hentet fra eCRF, i en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring av OS sammenlignet med behandling med karboplatin og paklitaksel alene.

MO22224

Studien MO22224 undersøkte effekt og sikkerhet av bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi for platina-resistent residiverende epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft. Denne studien var en åpen, randomisert, to-armet fase III undersøkelse av bevacizumab pluss kjemoterapi (CT+BV) versus kjemoterapi alene (CT).

Totalt var 361 pasienter inkludert i studien og fikk administrert enten kjemoterapi (paklitaksel, topotekan, eller pegylert liposomalt doksorubicin (PLD)) alene eller i kombinasjon med bevacizumab:

- CT-armen (kjemoterapi alene):
 - Paklitaksel 80 mg/m² som en 1-timers intravenøs infusjon på dag 1, 8, 15 og 22, hver fjerde uke.
 - Topotekan 4 mg/m² som en 30-minutters intravenøs infusjon på dag 1, 8 og 15, hver fjerde uke. Alternativt kunne en dose på 1,25 mg/m² bli administrert over 30 minutter på dag 1-5 hver tredje uke.
 - PLD 40 mg/m² som en 1 mg/min intravenøs infusjon kun på dag 1 hver fjerde uke. Etter syklus 1 kunne legemidlet administreres som en 1-timers infusjon.
- CT + BVarmen (kjemoterapi pluss bevacizumab):
 - Den valgte kjemoterapi ble kombinert med bevacizumab 10 mg/kg intravenøst hver annen uke (eller bevacizumab 15 mg/kg hver tredje uke dersom brukt i kombinasjon med topotekan 1,25 mg/m² på dag 1-5 hver tredje uke).

Kvalifiserte pasienter hadde epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft som hadde fått sykdomsprogresjon innen < 6 måneder ved tidligere platina-behandling bestående av minimum 4 terapisykluser med platina. Pasientene skulle ha en forventet levealder på ≥ 12 uker og ingen tidligere strålebehandling mot bekkenet eller magen. De fleste pasientene var FIGO stadium IIIC eller stadium IV. Flertallet av pasientene i begge armene hadde en ECOG funksjonsstatus på 0 (CT: 56,4 % vs. CT + BV 61,2 %). Den prosentvise andelen av pasienter med en ECOG funksjonsstatus på 1 eller ≥ 2 var 38,7 % og 5,0 % i CT armen, og 29,8 % og 9,0 % i CT + BV armen. Informasjon om rase finnes for 29,3 % av pasientene og nesten alle pasientene var hvite. Median alder hos pasientene var 61,0 (spennvidde 25-84) år. Totalt 16 pasienter (4,4 %) var > 75 år gamle. Den samlede seponeringsraten på grunn av bivirkninger var 8,8 % i CT armen og 43,6 % i CT + BV-armen (for det meste på grunn av klasse 2-3 bivirkninger) og median tid til seponering i CT + BV-arm var 5,2 måneder sammenlignet med 2,4 måneder i CT-arm. Seponeringsraten på grunn av bivirkninger i undergruppen av pasienter > 65 år var 8,8 % i CT-armen og 50,0 % i CT + BV-armen. Hasardratio for progresjonsfri overlevelse var 0,47 (95 % KI: 0,35, 0,62) og 0,45 (95 % KI: 0,31, 0,67) for henholdsvis undergruppene < 65 år og ≥ 65 år.

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse, med sekundære endepunkt som inkluderte objektiv responsrate og total overlevelse. Resultatene er presentert i tabell 23.

Tabell 23 Effekresultater for studie MO22224

Primære endepunkt		
Progresjonsfri overlevelse*		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Median (måneder)	3,4	6,7
Hasardratio (95 % KI)	0,379 [0,296, 0,485]	
p-verdi	< 0,0001	
Sekundære endepunkt		
Objektiv responsrate**		
	CT (n=144)	CT+BV (n=142)
% pasienter med objektiv respons	18 (12,5 %)	40 (28,2 %)
p-verdi	0,0007	
Total overlevelse (endelig analyse)***		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Median total overlevelse (måneder)	13,3	16,6
Hasardratio (95 % KI)	0,870 [0,678, 1,116]	
p-verdi	0,2711	

Alle analysene som presenteres i denne tabellen er stratifiserte analyser.

* Primære analyser ble utført med en data «cut-off»-dato 14. november 2011.

** Randomiserte pasienter med målbar sykdom ved baseline.

*** Den endelige analysen av total overlevelse ble utført når 266 dødsfall ble observert, som utgjør 73,7 % av de inkluderte pasientene.

Studien møtte det primære endepunktet med hensyn til forbedret progresjonsfri overlevelse (PFS). Sammenlignet med pasienter behandlet med kjemoterapi alene (paklitaxel, topotekan, eller PLD), i residiverende platina-resistent sammenheng, hadde pasienter som fikk bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi statistisk signifikant forbedret PFS. Disse pasientene fikk bevacizumab i en dose på 10 mg/kg hver annen uke (eller 15 mg/kg hver tredje uke dersom brukt i kombinasjon med topotekan 1,25 mg/m² på dag 1-5 hver tredje uke) og

fortsatte å få bevacizumab frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Eksplorative analyser av PFS og total overlevelse av kohort som fikk kjemoterapi viste forbedring i alle kohortene (paklitaksel, topotekan og PLD) med tillegg av bevacizumab. Resultatene er sammenfattet i tabell 24.

Tabell 24 Eksplorative analyser av PFS og total overlevelse av kohort med kjemoterapi

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

Livmorhalskreft

GOG-0240

Sikkerhet og effekt av bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi (paklitaksel og cisplatin eller paklitaksel og topotekan) i behandling av pasienter med vedvarende, residiverende eller metastatisk karsinom i livmorhalsen ble undersøkt i GOG-0240-studien, en randomisert, firearmet, åpen, multisenter fase III-studie.

Totalt 452 pasienter ble randomisert til å motta enten:

- Paklitaksel 135 mg/m² i.v. over 24 timer på dag 1 og cisplatin 50 mg/m² i.v. på dag 2 hver 3. uke, eller
Paklitaksel 175 mg/m² i.v. over 3 timer på dag 1 og cisplatin 50 mg/m² i.v. på dag 2 hver 3. uke, eller
Paklitaksel 175 mg/m² i.v. over 3 timer på dag 1 og cisplatin 50 mg/m² i.v. på dag 1 hver 3. uke
- Paklitaksel 135 mg/m² i.v. over 24 timer på dag 1 og cisplatin 50 mg/m² i.v. på dag 2 pluss bevacizumab 15 mg/kg i.v. på dag 2 hver 3. uke, eller
Paklitaksel 175 mg/m² i.v. over 3 timer på dag 1 og cisplatin 50 mg/m² i.v. på dag 2 pluss bevacizumab 15 mg/kg i.v. på dag 2 hver 3. uke, eller
Paklitaksel 175 mg/m² i.v. over 3 timer på dag 1 og cisplatin 50 mg/m² i.v. på dag 1 pluss bevacizumab 15 mg/kg i.v. på dag 1 hver 3. uke
- Paklitaksel 175 mg/m² i.v. over 3 timer på dag 1 og topotekan 0,75 mg/m² i.v. over 30 minutter på dag 1–3 hver 3. uke
- Paklitaksel 175 mg/m² i.v. over 3 timer på dag 1 og topotekan 0,75 mg/m² i.v. over 30 minutter på dag 1–3 pluss bevacizumab 15 mg/kg i.v. på dag 1 hver 3. uke

Kvalifiserte pasienter hadde vedvarende, residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom, adenoskvamøst karsinom eller adenokarsinom i livmorhalsen som ikke var egnet for kurativ behandling med kirurgi og/eller strålebehandling, og som ikke hadde fått tidligere behandling med bevacizumab eller andre VEGF-hemmere eller VEGF-reseptor-målrettede legemidler.

Median alder var 46,0 år (variasjonsbredde: 20–83) i gruppen som kun fikk kjemoterapi, og 48,0 år (i området 22–85) i gruppen med kjemoterapi + bevacizumab; hvorav 9,3 % av pasientene i gruppen med kun kjemoterapi og 7,5 % av pasientene i gruppen med kjemoterapi + bevacizumab var over 65 år.

Av de 452 pasientene som ble randomisert ved baseline, var majoriteten av pasientene hvite (80 % i gruppen med kun kjemoterapi og 75,3 % i gruppen med kjemoterapi + bevacizumab), hadde plateepitelkarsinom (67,1 % i gruppen med kun kjemoterapi og 69,6 % i gruppen med kjemoterapi + bevacizumab), hadde vedvarende/residiverende sykdom (83,6 % i gruppen med kun kjemoterapi og 82,8 % i gruppen med kjemoterapi + bevacizumab), hadde 1–2 metastatiske områder (72,0 % i gruppen med kun kjemoterapi og 76,2 % i gruppen med kjemoterapi + bevacizumab), hadde involvering av lymfeknuter (50,2 % i gruppen med kun kjemoterapi og 56,4 % i gruppen med kjemoterapi + bevacizumab) og hadde et platina-fritt intervall ≥ 6 måneder (72,5 % i gruppen med kun kjemoterapi og 64,4 % i gruppen med kjemoterapi + bevacizumab).

Det primære effektendepunktet var total overlevelse. Sekundære effektendepunkter inkluderte progresjonsfri overlevelse og objektiv responsrate. Resultater fra den primære analysen og oppfølgingsanalysen er presentert for hhv. bevacizumab-behandling og studiebehandling i tabell 25 og tabell 26.

Tabell 25 Effekresultater for GOG-0240-studien ved bevacizumab-behandling

	Kjemoterapi (n=225)	Kjemoterapi + bevacizumab (n=227)
Primært endepunkt		
Total overlevelse – primær analyse⁶		
Median (måneder) ¹	12,9	16,8
Hasardratio [95 % KI]	0,74 [0,58, 0,94] (p-verdi ⁵ = 0,0132)	
Total overlevelse – oppfølgingsanalyse⁷		
Median (måneder) ¹	13,3	16,8
Hasardratio [95 % KI]	0,76 [0,62, 0,94] (p-verdi ^{3,8} = 0,0126)	
Sekundære endepunkter		
Progresjonsfri overlevelse – primær analyse⁶		
Median PFS (måneder) ¹	6,0	8,3
Hasardratio [95 % KI]	0,66 [0,54, 0,81] (p-verdi ⁵ < 0,0001)	
Beste totalrespons – primær analyse⁶		
Respondenter (responsrate ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95 % KI for responsrate ³	[27,6 %, 40,4 %]	[38,8 %, 52,1 %]
Forskjell i responsrate	11,60 %	
95 % KI for forskjell i responsrate ⁴	[2,4 %, 20,8 %]	
p-verdi (Chi-kvadrat-test)	0,0117	

¹ Kaplan-Meier-estimer

² Pasienter og prosentandel av pasienter med best totalrespons på bekreftet CR eller PR; prosentandel beregnet på pasienter med målbar sykdom ved baseline

³ 95 % KI for *one sample binomial* ved bruk av Pearson-Clopper-metoden

⁴ Omtrent 95 % KI for forskjeller mellom to rater ved hjelp av Hauck-Anderson-metoden

⁵ Log-rank-test (stratifisert)

⁶ Primær analyse ble utført med "cut-off"-dato 12. desember 2012 for data, og denne anses som den endelige analysen

⁷ Oppfølgingsanalysen ble utført med "cut-off"-dato 7. mars 2014

⁸ p-verdi er kun oppført for beskrivende formål

Tabell 26 Total overlevelse-resultater for GOG-0240-studien ved studiebehandling

Sammenligning av behandling	Annen faktor	Total overlevelse – primær analyse ¹ Hasardratio (95 % KI)	Total overlevelse – oppfølgingsanalyse ² Hasardratio (95 % KI)
Bevacizumab vs. ikke Bevacizumab	Cisplatin + Paklitaksel	0,72 (0,51, 1,02) (17,5 vs. 14,3 måneder; p = 0,0609)	0,75 (0,55, 1,01) (17,5 vs. 15,0 måneder; p = 0,0584)
	Topotekan + Paklitaksel	0,76 (0,55, 1,06) (14,9 vs. 11,9 måneder; p = 0,1061)	0,79 (0,59, 1,07) (16,2 vs. 12,0 måneder; p = 0,1342)
Topotekan + Paklitaksel vs. Cisplatin + Paklitaksel	Bevacizumab Ikke Bevacizumab	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 vs. 17,5 måneder; p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 vs. 17,5 måneder; p = 0,3769)
	Ikke Bevacizumab	1,13 (0,81, 1,57) (11,9 vs. 14,3 måneder; p = 0,4825)	1,08 (0,80, 1,45) (12,0 vs. 15,0 måneder; p = 0,6267)

¹ Primær analyse ble utført med "cut-off"-dato 12. desember 2012, og denne anses som den endelige analysen

² Oppfølgingsanalyse ble utført med "cut-off"-dato 7. mars 2014. Alle p-verdier er kun oppført for beskrivende formål

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved brystkreft, kolorektalkreft av typen adenokarsinom, lungekreft (småcellet og ikke-småcellet), kreft i nyre og nyrebekken (unntatt nefroblastom, nefroblastomatose, klarcellekarsinom, mesoblastisk nefrom, medullært nyrekarsinom og rabdoid nyretumor), ovariekreft (unntatt rabdomyosarkom og germinalcelletumorer), kreft i eggleder (unntatt rabdomyosarkom og germinalcelletumorer), peritonealkreft (unntatt blastomer og sarkomer) og kreft i livmorhals og livmor.

Høygradig gliom

Det ble ikke observert anti-tumor-aktivitet i to tidligere studier som inkluderte totalt 30 barn > 3 år med residiverende eller progredierende høygradig gliom, ved behandling med bevacizumab og irinotekan (CPT-11). Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon for å bestemme sikkerhet og effekt av bevacizumab hos barn med nylig diagnostisert høygradig gliom.

- I en enarmet studie (PBTC-022) ble 18 barn med residiverende eller progredierende ikke-pontin høygradig gliom (8 med glioblastom [WHO-grad IV], 9 med anaplastisk astrocytom [grad III] og 1 med anaplastisk oligodendrogliom [grad III]) behandlet med bevacizumab (10 mg/kg) med to ukers mellomrom og deretter med bevacizumab i kombinasjon med irinotekan (125–350 mg/m²) hver andre uke inntil progresjon. Det var ingen objektiv (partiell eller komplett) radiologisk respons (MacDonald-kriterier). Toksisitet og bivirkninger inkluderte arteriell hypertensjon og fatigue i tillegg til CNS-iskemi med akutte neurologiske utfall.
- I en restrospektiv gjennomgang av pasientkasus ble 12 påfølgende tilfeller (2005 til 2008) av barn med residiverende eller progredierende høygradig gliom (3 med WHO-grad IV, 9 av grad III) behandlet med bevacizumab (10 mg/kg) og irinotekan (125 mg/m²) hver 2. uke. Det var ingen komplett respons og 2 med partiell respons (MacDonald-kriterier).

I en randomisert fase II-studie (BO25041) ble totalt 121 pasienter i alderen ≥ 3 år til < 18 år med nydiagnostisert supratentorielt eller infratentorielt cerebellart eller pedunkulert høygradig gliom (HGG) behandlet med postoperativ strålebehandling (RT) og adjuvant temozolomid (T) med og uten bevacizumab; 10 mg/kg intravenøst hver 2. uke.

Studien nådde ikke sitt primære endepunkt, å demonstrere en signifikant forbedring av EFS (Central Radiology Review Committee (CRRC)-vurdert) når bevacizumab ble lagt til RT/T-armen sammenlignet med kun RT/T (HR = 1,44; 95 % KI: 0,90, 2,30). Disse resultatene var konsistente med resultatene fra ulike sensitivitetsanalyser og i klinisk relevante undergrupper. Resultatene for alle sekundære endepunkter (utprøvervurdert EFS, ORR og OS) var konsistente ved ingen forbedring assosiert med å legge til bevacizumab til RT/T-armen sammenlignet med kun RT/T-armen.

Tillegg av bevacizumab til RT/T viste ikke klinisk nytte i BO25041-studien hos 60 evaluerbare pediatrike pasienter med nydiagnostisert supratentorielt eller infratentorielt høygradig gliom (HGG) (se pkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Bløtvevssarkom

I en randomisert fase II-studie (BO20924) ble totalt 154 pasienter i alderen ≥ 6 måneder til < 18 år med nydiagnostisert metastatisk bløtvevssarkom av typen rabdomyosarkom og ikke-rabdomyosarkom behandlet med standardbehandling (induksjon IVADO/IVA+/- lokalbehandling etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med vinorelbin og cyklofosamid) med eller uten bevacizumab (2,5 mg/kg/uke) med en total behandlingsvarighet på omtrent 18 måneder. Ved tidspunktet for endelig primæranalyse viste det primære endepunktet EFS, ved uavhengig sentral gjennomgang, ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsarmene, med en HR på 0,93 (95 % KI: 0,61, 1,41; p-verdi = 0,72).

Forskjellen i ORR ved uavhengig sentral gjennomgang var 18 % (KI: 0,6 %, 35,3 %) mellom de to behandlingsarmene hos de få pasientene som hadde tumor som kunne vurderes ved baseline, og som hadde en bekreftet respons før de ble gitt lokal behandling: 27/75 pasienter (36,0 %, 95 % KI: 25,2 %, 47,9 %) i kjemoterapiarmen og 34/63 pasienter (54,0 %, 95 % KI: 40,9 %, 66,6 %) i armen med bevacizumab + kjemoterapi. Det sekundære endepunktet for total overlevelse (OS) var ikke ferdig. Det kan ikke trekkes en endelig konklusjon med hensyn til nytte/risiko-balansen før ferdige OS-resultater og sikkerhetsresultater er tilgjengelige.

Tillegg av bevacizumab til standardbehandling viste ikke noen klinisk fordel i den kliniske BO20924-studien hos 71 pediatrike pasienter som kunne vurderes (fra 6 måneder opptil 18 år) med metastatisk bløtvevssarkom av typen rabdomyosarkom og ikke-rabdomyosarkom. (Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Insidensen av bivirkninger, inkludert bivirkninger av grad ≥ 3 og alvorlige bivirkninger, var tilsvarende mellom de to behandlingsarmene. Det var ingen bivirkninger som medførte død i noen av behandlingsarmene. Alle dødsfall var relatert til sykdomsprogresjon. Tillegg av bevacizumab til multimodal standardterapi så ut til å bli tolerert i denne pediatrike populasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske data for bevacizumab er hentet fra ti kliniske studier med pasienter med solide tumorer. Bevacizumab ble gitt som intravenøs infusjon i alle studiene. Infusjonshastigheten var basert på tolerabilitet, med en innledende infusjonsvarighet på 90 minutter. Farmakokinetikken til bevacizumab var lineær ved doser fra 1 til 10 mg/kg.

Distribusjon

De typiske verdiene for sentralt distribusjonsvolum (V_c) var hhv 2,73 l for kvinner og 3,28 l for menn, som er i samme størrelsesorden som beskrevet for IgG og andre monoklonale antistoffer. De typiske verdiene for perifert distribusjonsvolum (V_p) var hhv. 1,69 l for kvinner og 2,35 l for menn når bevacizumab ble administrert sammen med anti-neoplastiske legemidler. Etter korreksjon for kroppsvekt hadde menn større V_c (+20 %) enn kvinner.

Biotransformasjon

Studier av metabolismen av bevacizumab hos kaniner, etter en enkelt intravenøs ¹²⁵I-bevacizumab-dose, indikerte at den metabolske profilen tilsvarer den man kan forvente av et naturlig IgG-molekyl som ikke binder seg til VEGF. Metabolisme og eliminasjon av bevacizumab er som for endogent IgG, dvs. primært via proteolytisk katabolisme i hele kroppen, inkludert endotelceller, og er ikke primært avhengig av eliminasjon via nyrer og lever. Binding av IgG til FcRn-reseptoren resulterer i beskyttelse mot cellulær metabolisme og lang terminal halveringstid.

Eliminasjon

Gjennomsnittsverdien for "clearance" er hhv. 0,188 l/dag for kvinner og 0,220 l/dag for menn. Etter korreksjon for kroppsvekt hadde mannlige pasienter større bevacizumab-clearance (+17 %) enn kvinner. I henhold til "to-kompartiment-modellen" er halveringstiden for eliminasjon 18 dager for en typisk kvinnelig pasient og 20 dager for en typisk mannlig pasient.

Lavt albumin og stor tumormengde er vanlige indikasjoner på alvorlig sykdom. Bevacizumab-clearance var ca. 30 % raskere hos pasienter med lave serumalbumin-verdier og 7 % raskere hos personer med stor tumormengde sammenlignet med typiske pasienter med medianverdier for albumin og tumormengde.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Populasjonsfarmakokinetikken til bevacizumab ble analysert hos voksne og pediatriske pasienter for å vurdere effekten av ulike demografiske karakteristika. Hos voksne viste resultatene ingen signifikante forskjeller i farmakokinetikken til bevacizumab med hensyn til alder.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier for å undersøke farmakokinetikken til bevacizumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, ettersom nyrene ikke er et hovedorgan for metabolisering eller utskillelse av bevacizumab.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført studier for å undersøke farmakokinetikken til bevacizumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, ettersom leveren ikke er et hovedorgan for metabolisering eller utskillelse av bevacizumab.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til bevacizumab ble undersøkt hos 152 barn, ungdommer og unge voksne (7 måneder til 21 år, 5,9 til 125 kg) i 4 kliniske studier ved å bruke en populasjonsfarmakokinetisk modell. De farmakokinetiske resultatene viste at det var mulig å sammenligne clearance og distribusjonsvolum av bevacizumab hos pediatriske og unge voksne pasienter etter normalisering av kroppsvekt, hvor tendensen var redusert eksponering når kroppsvekten ble redusert. Alder var ikke assosiert med farmakokinetikken til bevacizumab når det ble tatt hensyn til kroppsvekt.

Farmakokinetikken til bevacizumab ble godt karakterisert i den pediatriske populasjonsfarmakokinetiske modellen for 70 pasienter i BO20924-studien (1,4 til 17,6 år; 11,6 til 77,5 kg) og 59 pasienter i BO25041-studien (1 til 17 år; 11,2 til 82,3 kg). I BO20924-studien var eksponeringen for bevacizumab generelt lavere sammenlignet med en typisk voksen pasient ved samme dose. I BO25041-studien var eksponeringen for bevacizumab tilsvarende sammenlignet med en typisk voksen ved samme dose. I begge studiene var tendensen lavere eksponering for bevacizumab etter hvert som kroppsvekten ble redusert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I studier med opptil 26 ukers varighet hos cynomolgusaper ble knokkeldysplasi observert hos unge dyr med åpne vekstplater, ved gjennomsnittlige serumkonsentrasjoner av bevacizumab under den forventede terapeutiske serumkonsentrasjonen for mennesker. Hos kanin ble bevacizumab vist å hemme sårtilheling ved doser lavere enn den foreslåtte kliniske dosen. Effektene på sårtilheling viste seg å være fullstendig reversible.

Det er ikke gjort studier for å vurdere bevacizumabs karsinogene og mutagene potensial.

Ingen spesifikke dyrestudier er utført for å vurdere effekten av bevacizumab på fertilitet. En ugunstig effekt på kvinnelig fertilitet kan forventes, da toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos dyr har vist hemmet modning av ovariefollikler og reduksjon/fravær av corpora lutea, med reduksjon av ovarie- og uterusvekt samt redusert antall menstruasjonssykluser som følge.

Bevacizumab viste seg å være embryotoksisk og teratogent da det ble gitt til kaniner. De observerte effektene var blant annet reduksjon i både maternell og føtal kroppsvekt, et økt antall føtale resorpsjoner og en økt insidens av spesifikke store misdannelser og skjelettmisdannelser hos fosteret. Skadelige effekter på fosteret ble observert ved alle undersøkte doser, hvor den laveste dosen resulterte i gjennomsnittlige serumkonsentrasjoner ca. 3 ganger høyere enn hos mennesker som fikk 5 mg/kg hver 2. uke. Informasjon vedrørende misdannelser hos foster observert etter markedsføring er beskrevet i pkt. 4.6 Fertilitet, graviditet og amming og 4.8 Bivirkninger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sakkarose
Ravsyre
Dinatriumedetat
Polysorbat 80
Natriumhydroksid (til justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

En konsentrasjonsavhengig nedbrytningsprofil for bevacizumab ble observert ved fortytning med glukoseoppløsning (5 %).

6.3 Holdbarhet

Hetteglass (uåpnet)

3 år.

Fortynnet legemiddel

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er dokumentert inntil 35 dager ved 2 °C til 8 °C etter fortytning, og inntil 48 timer i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning ved en temperatur som ikke overskrider 30 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold brukerens ansvar. Normalt bør ikke oppbevaringstiden overskride 24 timer ved temperaturer på 2 til 8 °C, om ikke fortytningen er foretatt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

4 ml oppløsning i hetteglass (type I), med propp av butylgummi, som inneholder 100 mg bevacizumab. 16 ml oppløsning i hetteglass (type I), med propp av butylgummi, som inneholder 400 mg bevacizumab.

Pakning med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Zirabev skal tilberedes av helsepersonell under aseptiske forhold for å sikre at den ferdige oppløsningen er steril.

Korrekt mengde bevacizumab trekkes opp og fortynnes til nødvendig administrasjonsvolum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon. Konsentrasjonen av bevacizumab i ferdig tilberedt oppløsning bør ligge i området 1,4 mg/ml til 16,5 mg/ml. I de fleste tilfeller kan nødvendig mengde Zirabev fortynnes med natriumklorid (0,9 %) oppløsning til injeksjon til et totalvolum på 100 ml.

Legemidler til parenteralt bruk må inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon.

Ingen uforlikelighet mellom Zirabev og poser eller infusjonssett av polyvinylklorid eller polyolefin er observert.

Zirabev er kun til engangsbruk, da legemidlet ikke inneholder konserveringsmidler. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

14. februar 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, LLC
1 Burt Road
Andover
Massachusetts
01810
USA

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irland

eller

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
BELGIA

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zirabev 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
bevacizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg bevacizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Sukrose, ravsyre, dinatriumedetat, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske,
oppløsning
1 hetteglass á 4 ml
100 mg/4 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1344/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zirabev 25 mg/ml sterilt konsentrat
bevacizumab
i.v. etter fortykning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg/4 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zirabev 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
bevacizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 400 mg bevacizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Sukrose, ravsyre, dinatriumedetat, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske,
oppløsning
1 hetteglass á 16 ml
400 mg/16 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1344/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zirabev 25 mg/ml sterilt konsentrat
bevacizumab
i.v. etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLTENDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

400 mg/16 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zirabev 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning bevacizumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zirabev er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zirabev
3. Hvordan du bruker Zirabev
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zirabev
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zirabev er og hva det brukes mot

Zirabev inneholder virkestoffet bevacizumab som er et humanisert monoklonalt antistoff (et protein som normalt lages av immunsystemet for å beskytte kroppen mot infeksjoner og kreft).

Bevacizumab binder seg spesielt til et protein som heter human vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF), som finnes på innsiden av blodårer og lymfeårer i kroppen. VEGF-proteinet gjør at blodårer vokser inn i kreftsvulster og gir næring og oksygen til svulsten. Når bevacizumab er bundet til VEGF hemmes veksten av svulsten ved å hindre vekst av blodårer som gir næring og oksygen til svulsten.

Zirabev er et legemiddel som brukes til å behandle voksne pasienter med fremskreden tykktarms- eller endetarmskreft. Zirabev vil bli gitt sammen med kjemoterapi (cellegift) som inneholder fluoropyrimidin.

Zirabev brukes også til behandling av voksne pasienter med metastatisk brystkreft. Når det brukes til pasienter med brystkreft, vil det bli gitt sammen med kjemoterapi (cellegift) som inneholder paklitaxel eller kapecitabin.

Zirabev brukes også til behandling av voksne pasienter med fremskreden ikke-småcellet lungekreft. Zirabev vil bli gitt sammen med kjemoterapi (cellegift) som inneholder platina.

Zirabev brukes også til behandling av voksne pasienter med fremskreden ikke-småcellet lungekreft når kreftcellene har spesifikke mutasjoner i et protein som kalles epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR). Zirabev vil bli administrert sammen med erlotinib.

Zirabev brukes også til behandling av voksne pasienter med fremskreden nyrekreft. Når det brukes til pasienter med nyrekreft, vil det bli gitt sammen med et legemiddel kalt interferon.

Zirabev brukes også til behandling av voksne pasienter med fremskreden kreft i eggstokkene (epitelial), egglederne eller bukhinnen (primær). Når det brukes til pasienter med kreft i eggstokkene, egglederne eller bukhinnen, vil det bli gitt sammen med karboplatin og paklitaxel.

Når voksne pasienter med fremskreden kreft i eggstokkene (epitelial), egglederne eller bukhinnen (primær) har fått tilbakefall av sykdommen etter minst 6 måneder siden forrige behandling med kjemoterapi (cellegift) som inneholder platina, vil Zirabev gis sammen med karboplatin og gemcitabin eller med karboplatin og paklitaksel.

Når voksne pasienter med fremskreden kreft i eggstokkene (epitelial), egglederne eller bukhinnen (primær) har fått tilbakefall av sykdommen før minst 6 måneder siden forrige behandling med kjemoterapi (cellegift) som inneholder platina, vil Zirabev gis sammen med paklitaksel, eller topotekan, eller pegylert liposomalt doksorubicin.

Zirabev brukes også til behandling av voksne pasienter med vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk kreft i livmorhalsen. Zirabev vil bli gitt sammen med paklitaksel og cisplatin, eller paklitaksel og topotekan, til pasienter som ikke kan få behandling med platina.

2. Hva du må vite før du bruker Zirabev

Bruk ikke Zirabev:

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor bevacizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO), eller andre rekombinante humane eller humaniserte antistoffer.
- dersom du er gravid.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Zirabev

- Det er viktig at legen din registrerer handelsnavnet og batchnummeret til legemidlet du bruker.
- Zirabev kan øke risikoen for utvikling av hull i tarmveggen. Dersom du har en tilstand som forårsaker betennelsesreaksjon i magen (f.eks. divertikulitt, magesår, tykktarmsbetennelse i forbindelse med kjemoterapi), bør du snakke med legen din om dette.
- Zirabev kan øke risikoen for å utvikle en unormal forbindelse eller passasje mellom to organer eller blodårer. Risikoen for å utvikle forbindelser mellom vagina og deler av tarmen kan øke dersom du har vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft.
- Dette legemidlet kan øke risikoen for blødninger eller øke risikoen for at operasjonssår gror saktere etter operasjon. Hvis du skal gjennomgå en operasjon, har hatt en større operasjon de siste 28 dagene, eller hvis du fremdeles har operasjonssår som ikke er grodd, skal du ikke få dette legemidlet.
- Zirabev kan øke risikoen for å utvikle alvorlige infeksjoner i huden eller i de dypere lagene under huden, spesielt hvis du har hatt hull i bukveggen eller problemer med sårtilheling.
- Zirabev kan gi økt forekomst av høyt blodtrykk. Hvis du har høyt blodtrykk som ikke er godt kontrollert med blodtrykksmedisin, snakk med legen din. Det er viktig at blodtrykket ditt er under kontroll før oppstart av behandling med Zirabev.
- Dersom du har eller har hatt en aneurisme (utvidelse og svekkelse i blodåreveggen) eller en rift i blodåreveggen.
- Dette legemidlet øker risikoen for protein i urinen, særlig hvis du allerede har høyt blodtrykk.

- Risikoen for å utvikle blodpropp i arteriene (en type blodårer) kan øke hvis du er over 65 år, har diabetes eller tidligere har hatt blodpropp i arteriene. Snakk med legen din ettersom blodpropp kan føre til hjerteinfarkt og slag.
- Zirabev kan også øke risikoen for å utvikle blodpropp i venene (en type blodårer).
- Dette legemidlet kan forårsake blødninger, særlig relatert til kreftsvulster. Snakk med legen din hvis du eller noen i familien lider av blødningsforstyrrelser, eller hvis du bruker blodfortynnende legemidler.
- Det er mulig at Zirabev kan forårsake blødninger i og rundt hjernen. Snakk med legen din om dette dersom du har spredning av kreft som påvirker hjernen din.
- Det er mulig at Zirabev kan øke risikoen for blødning i lungene, inkludert blodig hoste eller spytt. Snakk med legen din dersom du har lagt merke til dette tidligere.
- Zirabev kan øke risikoen for å utvikle et svakt hjerte. Det er viktig at legen din vet hvis du noengang har blitt behandlet med antracykliner (f.eks. doksorubicin, en spesiell type kjemoterapi brukt til behandling av noen krefttyper), eller har fått stråleterapi mot brystet, eller hvis du har hjertesykdom.
- Dette legemidlet kan forårsake infeksjoner og nedgang i antallet nøytrofiler (en type blodceller som er viktige for beskyttelse mot bakterier).
- Det er mulig at Zirabev kan forårsake overfølsomhets- og/eller infusjonsreaksjoner (reaksjoner i forbindelse med injeksjon av legemidlet). Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du tidligere har opplevd problemer etter injeksjoner, slik som svimmelhet / følelsen av å besvime, tungpustethet, opphovning eller hudutslett.
- En sjelden neurologisk bivirkning som kalles posterior reversibelt leukoencefalopatisk syndrom (PRES) har blitt forbundet med behandling med bevacizumab. Hvis du opplever hodepine, synsforstyrrelser, forvirring eller kramper med eller uten høyt blodtrykk, kontakte legen din.

Ta kontakt med legen din hvis noe av dette er eller har vært aktuelt for deg på et tidligere tidspunkt.

Før du tar Zirabev eller mens du behandles med Zirabev:

- dersom du har eller har hatt smerter i munnen, tennene og/eller kjeven, opphovning eller sår i munnen, nummenhet eller en følelse av tunghet i kjeven eller løse tenner snakk med lege eller tannlege umiddelbart.
- dersom du trenger omfattende tannbehandling eller tannkirurgi må du fortelle tannlegen din at du behandles med Zirabev, særlig hvis du også får eller har fått intravenøst bifosfonat.

Det kan hende du rådes til en undersøkelse av tannlege før du starter behandling med Zirabev.

Barn og ungdom

Bruk av Zirabev hos barn og ungdom under 18 år er ikke anbefalt, da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått hos disse pasientene.

Det er rapportert tilfeller av dødt beinvev (osteonekrose) i andre deler av skjelettet enn kjeven hos pasienter under 18 år som har blitt behandlet med bevacizumab.

Andre legemidler og Zirabev

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Når Zirabev brukes sammen med et legemiddel kalt sunitinibmaleat (brukes mot kreft i nyrene og

mage-tarm-kanalen), kan alvorlige bivirkninger oppstå. Snakk med legen din for å være sikker på at du ikke tar disse legemidlene samtidig.

Snakk med legen din dersom du bruker platina- eller taksan-basert behandling for lungekreft eller metastatisk brystkreft. Disse behandlingene sammen med Zirabev kan øke risikoen for alvorlige bivirkninger.

Si i fra til legen din dersom du nylig har fått eller får stråleterapi.

Graviditet, amming og fertilitet

Du må ikke bruke dette legemidlet hvis du er gravid. Zirabev kan skade det ufødte barnet, da legemidlet kan stoppe dannelsen av nye blodårer. Legen din vil råde deg til å bruke sikker prevensjon under behandling med Zirabev og i minst 6 måneder etter siste dose med Zirabev.

Fortell umiddelbart legen din dersom du er gravid, tror at du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid i nær framtid under behandling med dette legemidlet.

Du må ikke amme barnet ditt mens du behandles med Zirabev eller i de første 6 månedene etter siste dose med Zirabev, da dette legemidlet kan påvirke barnets vekst og utvikling.

Zirabev kan nedsette fertiliteten hos kvinner. Snakk med legen din for mer informasjon.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke vist at bevacizumab reduserer evnen til å kjøre eller bruke verktøy eller maskiner. Søvnighet og besvimelse har imidlertid blitt rapportert ved bruk av bevacizumab. Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du opplever symptomer som påvirker synet, konsentrasjonen eller reaksjonsevnen, før symptomene forsvinner.

Zirabev inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 3,0 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert 4 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,15 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 12,1 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert 16 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,61 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Du kan bli gitt flere hetteglass med Zirabev, avhengig av kroppsvekten og dosen din. Dette må tas hensyn til om du går på en saltfattig (natriumfattig) diett.

3. Hvordan du bruker Zirabev

Dosering og hvor ofte legemidlet skal tas

Mengden Zirabev du trenger avhenger av kroppsvekten din og hvilken type kreft du skal behandles for. Anbefalte dose er 5 mg, 7,5 mg, 10 mg eller 15 mg/kg kroppsvekt. Legen din vil forskrive den dosen som er riktig for deg. Du vil bli behandlet med Zirabev annenhver uke eller hver tredje uke. Antallet infusjoner du får vil avhenge av hvordan du reagerer på behandlingen. Du bør fortsette med behandlingen inntil Zirabev ikke lenger hindrer at svulsten din vokser. Legen din vil diskutere dette med deg.

Hvordan Zirabev gis

Zirabev er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Avhengig av dosen som er forskrevet for deg, blir noe eller alt innholdet i hetteglasset med Zirabev fortynnet med natriumkloridoppløsning før bruk. En lege eller sykepleier vil gi deg den fortynnede Zirabev oppløsningen som en intravenøs infusjon (et drypp i en blodåre). Den første infusjonen blir gitt over 90 minutter. Hvis dette tolereres

godt, blir den andre dosen gitt over 60 minutter. Senere infusjoner kan gis over 30 minutter.

Behandlingen med Zirabev bør midlertidig stoppes

- hvis du utvikler alvorlig høyt blodtrykk som trenger behandling med blodtrykksmedisin
- hvis du har problemer med operasjonssår som ikke vil gro
- hvis du skal gjennomgå en operasjon.

Behandlingen med Zirabev skal stoppes permanent dersom du utvikler

- alvorlig høyt blodtrykk som ikke kan kontrolleres med legemidler, eller hvis du får en plutselig og alvorlig økning i blodtrykket
- protein i urinen og dermed hevelse i kroppen
- hull i tarmveggen
- en unormal rørlignende forbindelse eller passasje mellom luftrøret og spiserøret, mellom indre organer og huden, mellom vagina og tarmen, eller mellom annet vev som normalt ikke forbindes med hverandre (fistler), og som vurderes av legen din som alvorlig
- alvorlige infeksjoner i huden eller i de dypere lagene under huden
- blodpropp i en arterie
- blodpropp i blodårene i lungene
- en alvorlig blødning.

Dersom du får for mye Zirabev

- kan du få sterk migrene. Hvis dette skjer, med deg må du snakke med lege, apotek eller sykepleier umiddelbart.

Dersom du ikke har fått din vanlige dose Zirabev

- vil legen din bestemme når du bør få den neste dosen med Zirabev. Du bør diskutere dette med legen din.

Dersom du avbryter behandling med Zirabev

Hvis behandlingen med Zirabev avsluttes, så kan effekten på veksten av svulsten stoppe opp. Ikke avslutt behandlingen med Zirabev før du har diskutert dette med legen din.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Bivirkningene som er listet under ble sett da bevacizumab ble gitt sammen med kjemoterapi. Dette betyr at disse bivirkningene ikke nødvendigvis skyldes bevacizumab.

Allergiske reaksjoner

Dersom du har en allergisk reaksjon må du snakke med legen din eller annet medisinsk personell umiddelbart. Symptomer kan være vanskeligheter med å puste eller brystmerter. Du kan også ha rødme eller rødhet i huden eller utslett, frysninger og skjelving, kvalme eller oppkast.

Søk hjelp umiddelbart hvis du opplever noen av bivirkningene som er nevnt under.

Alvorlige bivirkninger som kan være **svært vanlige** (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer) er:

- høyt blodtrykk
- følelse av nummenhet eller kribling i hender eller føtter
- redusert antall blodceller, inkludert hvite blodceller som hjelper til med å bekjempe infeksjoner (dette kan ledsages av feber), og celler som hjelper blodet å levre seg

- svakhet og mangel på energi
- tretthet
- diaré, kvalme, oppkast og magesmerter.

Alvorlige bivirkninger som kan være **vanlige** (kan påvirke 1 til 10 av 100 personer) er:

- hull (perforasjon) i tarmen
- blødninger, inkludert blødning i lungene hos pasienter med ikke små-cellet lungekreft
- blokkering av arterier forårsaket av blodpropp
- blokkering av vener forårsaket av blodpropp
- blokkering av blodårene i lungene forårsaket av blodpropp
- blokkering av vener i bena forårsaket av blodpropp
- hjertesvikt
- problemer med at sår etter operasjoner ikke gror
- rødhet, hudavskalling, ømhet, smerter eller blemmer på fingrene eller føttene
- redusert antall røde blodceller
- mangel på energi
- mage- og tarmlidelser
- muskel- og leddsmerter, muskelsvakhet
- tørr munn kombinert med tørste og/eller redusert eller mørk urin
- betennelse i slimhinnen i munn og tarm, lunger og luftveier, indre kjønnsorganer og urinveier
- sår i munnen og i spiserøret som kan være smertefulle og gjøre det vanskelig å svelge
- smerter, inkludert hodepine, ryggmerter, smerter i bekkenet og endetarmsområdet
- lokale verkebyller
- infeksjon, spesielt infeksjon i blodet eller i urinblæren
- redusert blodtilførsel til hjernen eller hjerneslag
- søvnighet
- neseblødning
- økt hjerterefrekvens (puls)
- blokkering av tarmen
- unormal urinprøve (protein i urinen)
- kortpustethet eller lavt nivå av oksygen i blodet
- infeksjoner i huden eller i dypere lag under huden
- fistel: unormal, rørlignende forbindelse mellom indre organer eller hud og andre vev som normalt ikke er forbundet med hverandre, inkludert forbindelser mellom vagina og tarm hos pasienter med livmorhalskreft.

Mulige alvorlige bivirkninger av **ikke kjent** hyppighet (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) er:

- alvorlige infeksjoner i huden eller i de dypere lagene under huden, spesielt hvis du har hatt hull i tarmveggen eller problemer med sårtilheling
- allergiske reaksjoner (symptomer kan være vansker med å puste, ansiktsrødme, utslett, lavt blodtrykk eller høyt blodtrykk, lavt oksygeninnhold i blodet, brystmerter, eller kvalme/oppkast)
- nedsatt evne til å få barn for kvinner (se avsnitt nedenfor listen med bivirkninger for videre anbefalinger)
- en hjernetilstand med symptomer som inkluderer kramper (anfall), hodepine, forvirring og synsforstyrrelser (posterior reversibelt encefalopatisk syndrom – PRES)
- symptomer som kan skyldes forandringer i normal hjernefunksjon (hodepine, synsforstyrrelser, forvirring eller anfall) og høyt blodtrykk
- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner)
- blodpropp i en svært liten blodåre(r) i nyrene
- unormalt høyt blodtrykk i blodårene i lungene, som gjør at den høyre siden av hjertet jobber hardere enn normalt
- hull i neseskilleveggen (benplaten som skiller de to neseborene)
- hull i magesekken eller tarmene
- et åpent sår eller hull i magesekken eller tyntarmen (symptomer kan være magesmerter,

- oppblåsthet, svart tjærelignende avføring eller blod i avføring eller blod i oppkast)
- blødning fra nedre del av tykktarmen
- sår på tannkjøttet, hvor kjevebenet er avdekket, som ikke leges, sammen med smerter og betennelse i omkringliggende vev (se avsnitt nedenfor med bivirkninger for videre anbefalinger)
- perforering av galleblæren (symptomer og tegn kan være smerter i buken, feber og kvalme/oppkast).

Du bør søke hjelp så raskt som mulig hvis du opplever noen av bivirkningene som er nevnt under.

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer), som ikke er alvorlige, er:

- forstoppelse
- mangel på appetitt
- feber
- problemer med øynene (inkludert økt tåreproduksjon)
- taleforstyrrelse
- smaksforstyrrelse
- rennende nese
- tørr hud, hudavskalling og betennelse i huden, endret hudfarge
- vekttap
- neseblødninger.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke inntil 1 av 10 personer) som ikke er alvorlige, er:

- forandringer i stemmen og heshet.

Pasienter som er eldre enn 65 år har en økt risiko for følgende bivirkninger:

- blodpropp i arteriene som kan føre til hjerneslag eller hjerteinfarkt
- reduksjon i antall hvite blodceller og celler som hjelper blodet å levre seg
- diaré
- oppkast
- hodepine
- kronisk utmattelse (fatigue)
- høyt blodtrykk.

Zirabev kan også gi endringer i prøver fra laboratorietester som utført av legen din. Disse inkluderer redusert antall hvite blodceller, spesielt nøytrofiler (en type hvite blodceller som hjelper til å beskytte mot infeksjoner), protein i urinen, nedsatt kalium, natrium eller fosfor (et mineral) i blodet, økt blodsukker, økt alkalisk fosfatase (enzym), økt serumkreatinin (et protein som måles ved en blodprøve for å undersøke hvor godt nyrene dine virker), redusert hemoglobin (finnes i røde blodceller og transporterer oksygen), og kan være alvorlig.

Smerter i munnen, tennene og/eller kjeven, hevelser eller sår på innsiden av munnen, nummenhet eller en følelse av tunghet i kjeven eller løse tenner. Dette kan være tegn og symptomer på ødeleggelse av kjevebenet (osteonekrose). Fortell legen eller tannlegen din umiddelbart dersom du har noen av disse symptomene.

Premenopausale kvinner (kvinner som fortsatt har menstruasjon) kan oppleve at menstruasjonen blir uregelmessig eller opphører og at fertiliteten blir nedsatt. Dersom du vurderer å få barn, bør du snakke med legen din før behandlingen starter.

Zirabev har blitt utviklet og laget til å behandle kreft ved å injisere det i blodet. Det har ikke blitt utviklet eller laget til injeksjon i øyet. Det er derfor ikke godkjent til bruk på denne måten. Når Zirabev injiseres direkte i øyet (uautorisert bruk), er følgende bivirkninger observert:

- Infeksjon eller betennelse i øyeeplet
- Røde øyne, små partikler eller prikker i synsfeltet (flåtorer), smerter i øyet

- Lysglimt sees sammen med flåtører, kan føre til noe redusert syn
- Økning av trykket i øyet
- Blødning i øyet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zirabev

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterkartongen og på hetteglasset etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Infusjonsoppløsninger bør brukes umiddelbart etter fortynning. Hvis de ikke brukes umiddelbart, vil lagringstider og -betingelser før bruk være brukerens eget ansvar. Holdbarheten vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre infusjonsoppløsningene er tilberedt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Når fortynning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold, er Zirabev stabilt i inntil 35 dager etter fortynning ved oppbevaring ved 2 °C til 8 °C, og i 48 timer ved oppbevaring ved høyst 30 °C.

Bruk ikke Zirabev hvis du oppdager partikler eller misfarging før administrering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zirabev

- Virkestoffet er bevacizumab. Hver ml konsentrat inneholder 25 mg bevacizumab.
Hvert 4 ml hetteglass inneholder 100 mg bevacizumab.
Hvert 16 ml hetteglass inneholder 400 mg bevacizumab.
- Andre innholdsstoffer er sukrose, ravsyre, dinatriumedetat, polysorbat 80, natriumhydroksid (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker (se pkt. 2 «Zirabev inneholder natrium»).
- .

Hvordan Zirabev ser ut og innholdet i pakningen

Zirabev er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Konsentratet er en klar til lett blakket, fargeløs til svakt brun væske i et hetteglass med gummipropp. Hvert hetteglass inneholder 100 mg bevacizumab i 4 ml oppløsning eller 400 mg bevacizumab i 16 ml oppløsning. Hver pakning med Zirabev inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

eller

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

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

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

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

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

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas
Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.