

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lextemy 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 25 mg bevacizumab*.

Elke 4 ml flacon bevat 100 mg bevacizumab.

Elke 16 ml flacon bevat 400 mg bevacizumab.

Voor verdunning en andere gebruiksinstructies, zie rubriek 6.6.

*Bevacizumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal antilichaam geproduceerd door middel van DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke 4 ml flacon bevat 4,196 mg natrium.

Elke 16 ml flacon bevat 16,784 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtbruine vloeistof met een pH van 5,70 tot 6,40 en een osmolaliteit van 0,251 – 0,311 Osmol/kg en vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lextemy in combinatie met fluoropyrimidinebevattende chemotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom.

Lextemy in combinatie met paclitaxel is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Zie rubriek 5.1 voor meer informatie over de humane epidermale groeifactor receptor 2 (HER2)-status.

Lextemy in combinatie met capecitabine is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde borstkanker bij wie behandeling met andere opties voor chemotherapie, waaronder taxanen of antracyclines, niet geschikt wordt geacht. Patiënten die in de 12 voorafgaande maanden op taxanen- en antracycline-gebaseerde regimes in de adjuvante setting hebben ontvangen, dienen te worden uitgesloten van behandeling met Lextemy in combinatie met capecitabine. Zie rubriek 5.1 voor meer informatie over de HER2-status.

Lextemy, toegevoegd aan platinumbevattende chemotherapie, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare, gevorderde, gemetastaseerde of gerecidiveerde niet-kleincellige longkanker, anders dan met overheersend plaveiselcelhistologie.

Lextemy in combinatie met erlotinib is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare gevorderde, gemetastaseerde of gerecidiveerde niet-plaveiselcel niet-kleincellige longkanker met epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-activerende mutaties (zie rubriek 5.1).

Lextemy in combinatie met interferon alfa-2a is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker.

Lextemy in combinatie met carboplatine en paclitaxel is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd (International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] stadia IIIB, IIIC en IV) epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom (zie rubriek 5.1).

Lextemy, in combinatie met paclitaxel en cisplatine, of als alternatief paclitaxel en topotecan, bij patiënten die geen platinumbevattende behandeling kunnen ontvangen, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Lextemy moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van antineoplastische geneesmiddelen.

Dosering

Gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom (mCRC)

De aanbevolen dosering van Lextemy, toegediend als intraveneuze infusie, is 5 mg/kg of 10 mg/kg lichaamsgewicht (bw) eenmaal per 2 weken of 7,5 mg/kg bw of 15 mg/kg bw eenmaal per 3 weken. Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten totdat progressie van de onderliggende ziekte of onacceptabele toxiciteit optreedt.

Gemetastaseerde borstkanker (mBC)

De aanbevolen dosering van Lextemy is 10 mg/kg bw eenmaal per 2 weken of 15 mg/kg bw eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie. Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten totdat progressie van de onderliggende ziekte of onacceptabele toxiciteit optreedt.

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Eerstelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC in combinatie met platinumbevattende chemotherapie

Lextemy wordt naast platinumbevattende chemotherapie toegediend tot 6 behandelingskuren, gevolgd door Lextemy monotherapie tot ziekteprogressie.

De aanbevolen dosering van Lextemy is 7,5 mg/kg of 15 mg/kg bw eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie.

Klinisch voordeel bij NSCLC-patiënten is aangetoond bij zowel 7,5 mg/kg bw als 15 mg/kg bw doseringen (zie rubriek 5.1).

Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten totdat progressie van de onderliggende ziekte of onacceptabele toxiciteit optreedt.

Eerstelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC met EGFR-activerende mutaties in combinatie met erlotinib

Voorafgaand aan de start van de combinatiebehandeling met Lextemy en erlotinib dient een EGFR-mutatietest te worden uitgevoerd. Het is van belang om een goed gevalideerde en robuuste methode te kiezen om vals-negatieve of vals-positieve bepalingen te voorkomen.

De aanbevolen dosering van Lextemy wanneer dit wordt gebruikt met erlotinib is 15 mg/kg bw eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie.

Het wordt aanbevolen de behandeling van Lextemy plus erlotinib voort te zetten totdat ziekteprogressie optreedt.

Raadpleeg de volledige productinformatie van erlotinib voor de dosering en wijze van toediening van erlotinib.

Gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker (mRCC)

De aanbevolen dosering van Lextemy is 10 mg/kg bw eenmaal per 2 weken, toegediend als intraveneuze infusie.

Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten totdat progressie van de onderliggende ziekte of onacceptabele toxiciteit optreedt.

Epitheliaal ovarium-, tuba- en primair peritoneaal carcinoom

Eerstelijnsbehandeling

Lextemy wordt naast carboplatine en paclitaxel toegediend tot 6 behandelingskuren, gevolgd door gebruik van Lextemy als monotherapie totdat ziekteprogressie optreedt óf gedurende maximaal 15 maanden óf totdat onacceptabele toxiciteit zich voordoet, afhankelijk van wat als eerste optreedt.

De aanbevolen dosering van Lextemy is 15 mg/kg bw eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie.

Cervixcarcinoom

Lextemy wordt in combinatie met een van de volgende chemotherapieregimes toegediend: paclitaxel en cisplatine of paclitaxel en topotecan.

De aanbevolen dosering van Lextemy is 15 mg/kg bw eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie.

Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten totdat progressie van de onderliggende ziekte of onacceptabele toxiciteit optreedt (zie rubriek 5.1).

Speciale populaties

Ouderen

Bij patiënten van 65 jaar en ouder is geen dosisaanpassing vereist.

Nierfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid zijn niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid zijn niet onderzocht bij patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bevacizumab bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens zijn weergegeven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen aanbeveling worden gedaan over de dosering.

Er is geen relevant gebruik van bevacizumab bij pediatrische patiënten voor de indicaties voor behandeling van kanker van de darm, het rectum, de borst, de long, het ovarium, de eierstok, het peritoneum, de cervix en de nier.

Wijze van toediening

Lextemy is bedoeld voor intraveneus gebruik. De aanvangsdosis moet gedurende 90 minuten worden toegediend via intraveneuze infusie. Wanneer de eerste infusie goed wordt verdragen, kan de tweede infusie gedurende 60 minuten worden toegediend. Wanneer de 60-minuten infusie goed wordt verdragen, kunnen alle daarop volgende infusies gedurende 30 minuten worden toegediend.

Het dient niet in één keer of als intraveneuze bolus te worden toegediend.

Bij het optreden van bijwerkingen wordt een dosisverlaging niet aanbevolen. Indien nodig dient de behandeling of permanent te worden gestaakt of tijdelijk te worden stopgezet zoals beschreven in rubriek 4.4.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Infusies met Lextemy dienen niet toegediend of gemengd te worden met glucose-oplossingen. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor Chinese hamster ovarium (CHO)-celproducten of andere recombinante humane of gehumaniseerde antilichamen.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Maagdarmperforaties en fistels (zie rubriek 4.8)

Patiënten hebben mogelijk een verhoogd risico op het ontstaan van maagdarm- en galblaasperforaties wanneer zij behandeld worden met bevacizumab. Een ontsteking in de buikholte kan een risicofactor zijn voor maagdarmperforaties bij patiënten met gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom, daarom is voorzichtigheid geboden wanneer deze patiënten worden behandeld. Voorafgaande bestraling is een risicofactor voor maagdarmperforaties bij patiënten die behandeld worden met bevacizumab voor aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom en alle patiënten met maagdarmperforaties hadden een voorgeschiedenis van voorafgaande bestraling. De therapie moet definitief worden gestaakt bij patiënten die een maagdarmperforatie ontwikkelen.

Maagdarm-vaginale fistels in studie GOG-0240

Patiënten die behandeld worden met bevacizumab voor aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom hebben een verhoogd risico op fistels tussen de vagina en delen van het maagdarmstelsel (maagdarm-vaginale fistels). Voorafgaande bestraling is een belangrijke risicofactor

voor het ontwikkelen van maagdarm-vaginale fistels en alle patiënten met maagdarm-vaginale fistels hadden een voorgeschiedenis van voorafgaande bestraling. Recidiverende kanker in het gebied van de voorafgaande bestraling is een additionele belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van maagdarm-vaginale fistels.

Fistels buiten het maagdarmstelsel (zie rubriek 4.8)

Patiënten die behandeld worden met bevacizumab kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van fistels.

Behandeling met bevacizumab moet permanent worden beëindigd bij patiënten met tracheo-oesofagale (TE) fistels of andere graad 4 fistels [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.3)]. Er is beperkte informatie beschikbaar over langdurig gebruik van bevacizumab bij patiënten met andere fistels. In gevallen van interne fistels buiten het maagdarmstelsel moet discontinuering van bevacizumab worden overwogen.

Complicaties bij de wondgenezing (zie rubriek 4.8)

Bevacizumab kan het proces van wondgenezing nadelig beïnvloeden. Ernstige complicaties bij wondgenezing, waaronder anastomotische complicaties, met een dodelijke afloop zijn gemeld. Behandeling dient niet gestart te worden binnen ten minste 28 dagen na een ingrijpende operatie of totdat de operatiewond geheel genezen is. Bij patiënten die complicaties bij de wondgenezing hebben meegemaakt gedurende de therapie dient behandeling achterwege te worden gelaten totdat de wond geheel genezen is. Behandeling moet achterwege worden gelaten voor een geplande operatie.

Necrotiserende fasciïtis, waaronder fatale gevallen, is zelden gemeld bij patiënten die met bevacizumab werden behandeld. Deze aandoening is meestal secundair aan complicaties bij wondgenezing, maagdarmp perforatie of vorming van fistels. Behandeling met bevacizumab moet permanent worden gestopt bij patiënten die necrotiserende fasciïtis ontwikkelen, en een geschikte behandeling dient direct te worden gestart.

Hypertensie (zie rubriek 4.8)

Een verhoogde incidentie van hypertensie is waargenomen bij met bevacizumab behandelde patiënten. De klinische veiligheidsgegevens suggereren dat de incidentie van hypertensie waarschijnlijk dosisafhankelijk is. Reeds bestaande hypertensie dient adequaat gecontroleerd te worden voordat de behandeling met bevacizumab gestart wordt. Er is geen informatie over het effect van bevacizumab bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie bij het begin van de therapie. Bloeddrukcontrole gedurende de therapie wordt algemeen aanbevolen.

In de meeste gevallen werd hypertensie adequaat onder controle gehouden met standaard antihypertensieve behandeling, passend bij de individuele situatie van de desbetreffende patiënt. Het gebruik van diuretica om de hypertensie onder controle te houden wordt niet geadviseerd bij patiënten die een op cisplatine gebaseerde chemotherapiebehandeling krijgen. Behandeling met bevacizumab dient permanent gestopt te worden als medisch significante hypertensie niet adequaat onder controle gehouden kan worden met antihypertensieve therapie, of als bij de patiënt een hypertensieve crisis of hypertensieve encefalopathie optreedt.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) (zie rubriek 4.8)

In zeldzame gevallen is bij met bevacizumab behandelde patiënten melding gemaakt van het ontwikkelen van symptomen die overeenkomen met PRES, een zeldzame neurologische aandoening die onder andere de volgende symptomen kan hebben: toevallen, hoofdpijn, veranderde gemoedstoestand, visuele verstoringen, of corticale blindheid, met of zonder daaraan verbonden hypertensie. De diagnose PRES vereist bevestiging door middel van beelden van de hersenen, bij voorkeur middels magnetic resonance imaging (MRI). Bij patiënten die PRES ontwikkelen, wordt behandeling van de specifieke symptomen aanbevolen, inclusief beheersing van hypertensie, alsmede discontinuering van bevacizumab. Het is niet bekend of het veilig is om de bevacizumabbehandeling te hervatten bij patiënten die eerder PRES hebben ervaren.

Proteïnurie (zie rubriek 4.8)

Patiënten met hypertensie in de anamnese kunnen een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van proteïnurie wanneer ze behandeld worden met bevacizumab. Er zijn aanwijzingen dat alle graden (US

National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3]) proteïnurie gerelateerd kunnen zijn aan de dosis. Het wordt aanbevolen voor het begin en gedurende behandeling te controleren op proteïnurie door middel van urinesticks. Graad 4-proteïnurie (nefrotisch syndroom) werd gezien bij tot 1,4% van de patiënten die werden behandeld met bevacizumab. Therapie dient permanent te worden gestopt bij patiënten die nefrotisch syndroom ontwikkelen (NCI-CTCAE v.3).

Arteriële trombo-embolie (zie rubriek 4.8)

In klinische studies was de incidentie van arteriële trombo-embolische reacties inclusief cerebrovasculaire accidenten (CVA's), transient ischaemic attacks (TIA's) en myocard infarcten (MI's), hoger bij patiënten die bevacizumab kregen in combinatie met chemotherapie in vergelijking tot diegenen die alleen chemotherapie kregen.

Patiënten die bevacizumab plus chemotherapie krijgen, met een voorgeschiedenis van arteriële trombo-embolie, diabetes of een leeftijd hoger dan 65 jaar, hebben een verhoogd risico op ontwikkeling van arteriële trombo-embolische reacties gedurende de behandeling. Voorzichtigheid is geboden wanneer deze patiënten met bevacizumab worden behandeld.

De behandeling dient definitief gestopt te worden bij patiënten die arteriële trombo-embolische reacties ontwikkelen.

Veneuze trombo-embolie (zie rubriek 4.8)

Patiënten kunnen risico lopen op ontwikkeling van veneuze trombo-embolische reacties, waaronder pulmonaire embolie, tijdens behandeling met bevacizumab.

Patiënten die behandeld worden voor aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom met bevacizumab in combinatie met paclitaxel en cisplatine kunnen een verhoogd risico hebben op veneuze trombo-embolische voorvallen.

Behandeling met bevacizumab dient gestopt te worden bij patiënten met levensbedreigende (graad 4) trombo-embolische reacties, waaronder pulmonaire embolie (NCI-CTCAE v.3). Patiënten met trombo-embolische reacties \leq graad 3 dienen nauwgezet gecontroleerd te worden (NCI-CTCAE v.3).

Bloedingen

Patiënten die behandeld worden met bevacizumab hebben een verhoogd risico op bloedingen, vooral op tumor-geassocieerde bloedingen. Bevacizumab moet permanent gestopt worden bij patiënten die graad 3- of 4-bloedingen ondervinden gedurende bevacizumabtherapie (NCI-CTCAE v.3) (zie rubriek 4.8).

Patiënten met onbehandelde CZS-metastasen werden routinematig geëxcludeerd uit klinische studies met bevacizumab, op basis van beeldvormende onderzoeken of op basis van signalen en symptomen. Hierdoor is het risico op bloedingen in het CZS bij deze patiënten niet prospectief geëvalueerd in gerandomiseerde klinische studies (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden onderzocht op signalen en symptomen van bloedingen in het CZS en de behandeling met bevacizumab dient te worden gestaakt in geval van intracraniale bloedingen.

Er is geen informatie over het veiligheidsprofiel van bevacizumab bij patiënten met een aangeboren bloedingsneiging, een verworven coagulopathie of bij patiënten die een volledige dosering antistollingsmiddelen krijgen als behandeling van trombo-embolie voor het begin van bevacizumabbehandeling, daar deze patiënten in het klinisch onderzoek werden uitgesloten. Voorzichtigheid dient daarom in acht te worden genomen als bij deze patiënten met de behandeling wordt begonnen. Echter, bij patiënten die veneuze trombose ontwikkelden tijdens behandeling bleek geen verhoogd aantal graad 3 of hoger bloedingen op te treden tijdens behandeling met een volledige dosering warfarine in combinatie met bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Pulmonaire bloedingen/hemoptyse

Patiënten met niet-kleincellige longkanker die behandeld worden met bevacizumab hebben mogelijk risico op ernstige, en in enkele gevallen fatale, pulmonaire bloedingen/hemoptyse. Patiënten met

recente pulmonaire bloedingen/hemoptyse (> 2,5 ml rood bloed) dienen niet behandeld te worden met bevacizumab.

Aneurysma's en arteriële dissecties

Het gebruik van remmers van de VEGF-route bij patiënten met of zonder hypertensie kan de vorming van aneurysma's en/of arteriële dissecties bevorderen. Voordat een behandeling met bevacizumab wordt gestart, moet dit risico zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met risicofactoren zoals hypertensie of een voorgeschiedenis van aneurysma.

Congestief hartfalen (CHF) (zie rubriek 4.8)

Reacties die samenhangen met CHF werden tijdens klinische onderzoeken gemeld. De bevindingen varieerden van asymptomatische afname van de linker ventriculaire ejectiefractie tot symptomatische CHF, waarbij behandeling of opname in het ziekenhuis nodig was. Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten met klinisch significante cardiovasculaire ziekte, zoals al aanwezige coronaire hartziekte of congestief hartfalen, met bevacizumab worden behandeld.

De meeste patiënten die CHF kregen, hadden gemetastaseerde borstkanker en waren voorafgaand behandeld met antracyclinen, radiotherapie op de linker borstwand of hadden andere risicofactoren voor CHF.

Bij patiënten in AVF3694g die behandeld werden met antracyclines en die daarvoor niet eerder met antracyclines waren behandeld, werd geen toename in CHF-graden gezien in de antracycline+bevacizumab-groep vergeleken met behandeling met alleen antracyclines. Reacties van CHF-graad 3 of hoger kwamen vaker voor bij patiënten die bevacizumab in combinatie met chemotherapie kregen, vergeleken met patiënten die alleen chemotherapie kregen. Dit komt overeen met de resultaten bij patiënten in andere studies bij gemetastaseerde borstkanker die niet gelijktijdig behandeld werden met antracyclines (NCI-CTCAE v.3) (zie rubriek 4.8).

Neutropenie en infecties (zie rubriek 4.8)

Een toename in het aantal voorvallen van ernstige neutropenie, febrile neutropenie of infectie met of zonder ernstige neutropenie (inclusief enkele fatale gevallen) zijn waargenomen bij patiënten die behandeld zijn met enkele myelotoxische chemotherapiekuren in combinatie met bevacizumab in vergelijking tot chemotherapie alleen. Dit werd voornamelijk gezien in combinatie met platinum- of taxaanbevattende therapieën bij de behandeling van NSCLC, gemetastaseerde borstkanker en in combinatie met paclitaxel en topotecan bij aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom.

Overgevoeligheidsreacties/infusiereacties (zie rubriek 4.8)

Patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op het optreden van infusie-/overgevoeligheidsreacties. Het wordt aanbevolen om de patiënt tijdens en na de toediening van bevacizumab nauwlettend te controleren, net zoals dat wordt gedaan bij infusies van andere therapeutisch gehumaniseerde monoklonale antilichamen. Indien een reactie optreedt, dient de infusie te worden gestaakt en dienen er passende medische behandelingen plaats te vinden. Er is geen systematische premedicatie vereist.

Osteonecrose van de kaak (ONJ) (zie rubriek 4.8)

Gevallen van osteonecrose van de kaak zijn gemeld bij kankerpatiënten die behandeld werden met bevacizumab. De meerderheid van deze gevallen was voorafgaand of gelijktijdig behandeld met intraveneuze bisfosfonaten waarvoor osteonecrose van de kaak een geïdentificeerd risico is. Voorzichtigheid is geboden wanneer bevacizumab en intraveneuze bisfosfonaten gelijktijdig of opeenvolgend worden toegediend.

Invasieve tandheelkundige procedures zijn geïdentificeerd als een additionele risicofactor. Een tandheelkundig onderzoek en benodigde preventieve tandheelkunde dienen te worden uitgevoerd voor aanvang van de behandeling met bevacizumab. Bij patiënten die eerder zijn behandeld of momenteel worden behandeld met intraveneuze bisfosfonaten, dient invasieve tandheelkunde te worden vermeden, indien mogelijk.

Intravitreaal gebruik

Bevacizumab is niet geformuleerd voor intravitreaal gebruik.

Oogaandoeningen

Individuele gevallen en clusters van ernstige oculaire bijwerkingen zijn gemeld na niet goedgekeurd intravitreaal gebruik van bevacizumab, bereid vanuit injectieflacons die zijn toegelaten voor intraveneuze toediening bij kankerpatiënten. Enkele van deze bijwerkingen zijn infectieuze endoftalmitis, intraoculaire ontsteking zoals steriele endoftalmitis, uveïtis en vitritis, loslaten van het netvlies, scheurtje in het retina pigmentepitheel, toegenomen intraoculaire druk, intraoculaire bloedingen, zoals glasvochtbloedingen of netvliesbloedingen, en conjunctivale bloedingen. Een aantal van deze bijwerkingen leidde tot verschillende mate van verlies van gezichtsvermogen, waaronder permanente blindheid.

Systemische bijwerkingen na intravitreaal gebruik

Een daling van de concentratie circulerende VEGF is aangetoond na intravitreale anti-VEGF-behandeling. Na intravitreale injectie van VEGF-remmers zijn systemische bijwerkingen gemeld waaronder niet-oculaire bloedingen en arteriële trombo-embolische reacties.

Ovariumfalen/vruchtbaarheid

Bevacizumab kan de vruchtbaarheid van de vrouw verstoren (zie rubrieken 4.6 en 4.8). Daarom dienen maatregelen voor het behoud van de vruchtbaarheid te worden besproken met vrouwen die zwanger kunnen worden voordat met de behandeling met bevacizumab wordt gestart.

Lextemy bevat natrium.

Dit geneesmiddel bevat 4,196 mg natrium per 4 ml flacon, overeenkomend met 0,21% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor volwassenen.

Dit geneesmiddel bevat 16,784 mg natrium per 16 ml flacon, overeenkomend met 0,84% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor volwassenen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het effect van antineoplastische middelen op de farmacokinetiek van bevacizumab

Er werd geen klinisch relevante interactie van gelijktijdig toegediende chemotherapie op de farmacokinetiek van bevacizumab waargenomen op basis van de resultaten van farmacokinetische populatie-analyses. Er waren geen statistisch significante of klinisch relevante verschillen in klaring van bevacizumab bij patiënten die behandeld waren met bevacizumab monotherapie in vergelijking met patiënten die bevacizumab in combinatie met interferon alfa 2a, erlotinib of chemotherapie (IFL, 5FU/LV, carboplatine/paclitaxel, capecitabine, doxorubicine of cisplatine/gemcitabine) kregen.

Het effect van bevacizumab op de farmacokinetiek van andere antineoplastische middelen

Er werd geen klinisch relevante interactie waargenomen van bevacizumab op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediend interferon alfa 2a, erlotinib (en de actieve metaboliet OSI-420) of de chemotherapeutica irinotecan (en de actieve metaboliet SN38), capecitabine, oxaliplatine (vastgesteld door het meten van vrij en totaal platinum) en cisplatine. Er kunnen geen conclusies worden getrokken over de invloed van bevacizumab op de farmacokinetiek van gemcitabine.

Combinatie van bevacizumab en sunitinibmalaat

In twee klinische studies bij gemetastaseerde niercelkanker werd micro-angiopathische hemolytische anemie (MAHA) gemeld bij 7 van de 19 patiënten die waren behandeld met de combinatie bevacizumab (10 mg/kg elke 2 weken) en sunitinibmalaat (dagelijks 50 mg).

MAHA is een bloedafwijking die zich kan uiten door fragmentatie van rode bloedcellen, anemie en trombocytopenie. Bovendien werden hypertensie (inclusief hypertensieve crisis), verhoogde creatinine en neurologische symptomen waargenomen bij sommige van deze patiënten. Al deze bevindingen waren omkeerbaar wanneer bevacizumab en sunitinibmalaat werden gestaakt (zie hypertensie, proteïnurie, PRES in rubriek 4.4).

Combinatie met platinum- of taxaanbevattende therapieën (zie rubrieken 4.4 en 4.8)

Toename in het aantal gevallen van ernstige neutropenie, febrile neutropenie of infectie met of zonder ernstige neutropenie (waaronder sommige fatale gevallen) zijn voornamelijk waargenomen bij patiënten die behandeld zijn met platinum- of taxaanbevattende therapieën voor NSCLC en gemetastaseerde borstkanker.

Radiotherapie

De veiligheid en effectiviteit van gelijktijdige toediening van radiotherapie en bevacizumab zijn niet vastgesteld.

EGFR monoklonale antilichamen in combinatie met bevacizumab-chemotherapieregimes

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd. EGFR monoklonale antilichamen mogen niet in combinatie met bevacizumab bevattende chemotherapie worden toegediend voor de behandeling van mCRC. Resultaten van de gerandomiseerde fase III-studies, PACCE en CAIRO-2, bij patiënten met mCRC suggereren dat het gebruik van anti-EGFR monoklonale antilichamen panitumumab en cetuximab, in combinatie met bevacizumab plus chemotherapie, is geassocieerd met respectievelijk een verlaagd PFS en/of OS en met een verhoogde toxiciteit, vergeleken met alleen bevacizumab plus chemotherapie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens (en gedurende ten minste 6 maanden na) de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens over het gebruik van bevacizumab bij zwangere vrouwen. Dierproeven hebben reproductietoxiciteit waaronder misvormingen laten zien (zie rubriek 5.3). Het is bekend dat IgGs de placenta passeren en verwacht wordt dat bevacizumab de angiogenese in de foetus onderdrukt. Hierdoor wordt verwacht dat bevacizumab ernstige geboortefwijkingen veroorzaakt wanneer het gebruikt wordt tijdens de zwangerschap. Na het op de markt komen zijn gevallen van foetale afwijkingen waargenomen bij vrouwen behandeld met alleen bevacizumab of in combinatie met chemotherapeutica waarvan bekend is dat ze embryotoxisch zijn (zie rubriek 4.8). Bevacizumab is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is onbekend of bevacizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aangezien IgG van de moeder overgaat in moedermelk en bevacizumab de groei en ontwikkeling van het kind kan schaden (zie rubriek 5.3), moeten vrouwen de borstvoeding staken gedurende de therapie en geen borstvoeding geven gedurende ten minste zes maanden na de laatste dosis bevacizumab.

Vruchtbaarheid

Toxiciteitsstudies met herhaalde dosering in dieren hebben uitgewezen dat bevacizumab een nadelig effect zou kunnen hebben op de vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). In een fase III-studie in de adjuvante behandeling van patiënten met coloncarcinoom liet een substudie met premenopauzale vrouwen een hogere incidentie van nieuwe gevallen van ovariumfalen zien in de bevacizumabgroep ten opzichte van de controlegroep. Na het staken van de behandeling met bevacizumab, herstelde de ovariumfunctie bij de meerderheid van de patiënten. Langetermijneffecten van de behandeling met bevacizumab op de vruchtbaarheid zijn niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bevacizumab heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, somnolentie en syncope zijn gemeld na gebruik van bevacizumab (zie tabel 1 in rubriek 4.8). Wanneer patiënten symptomen ervaren die hun zicht of concentratie of hun

reactievermogen beïnvloeden, moeten ze geadviseerd worden om niet te rijden en machines te bedienen totdat de symptomen zijn afgenomen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het totale veiligheidsprofiel van bevacizumab is gebaseerd op gegevens van meer dan 5.700 patiënten met verschillende tumoren, die overwegend behandeld zijn met bevacizumab in combinatie met chemotherapie in klinische onderzoeken.

De meest ernstige bijwerkingen zijn:

- Maagdarmperforaties (zie rubriek 4.4).
- Bloedingen, waaronder pulmonaire bloedingen/hemoptyse, die vaker voorkomen bij patiënten met niet-kleincellige longkanker (zie rubriek 4.4).
- Arteriële trombo-embolie (zie rubriek 4.4).

De meest frequent waargenomen bijwerkingen in klinische onderzoeken bij patiënten die bevacizumab kregen zijn hypertensie, vermoeidheid of asthenie, diarree en buikpijn.

Analyses van de klinische veiligheidsgegevens suggereren dat het voorkomen van hypertensie en proteïnurie tijdens bevacizumabbehandeling waarschijnlijk dosisafhankelijk is.

Overzichtstabel van bijwerkingen

De bijwerkingen die vermeld staan in deze rubriek worden ingedeeld in de volgende frequentie categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentie categorie zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

In tabel 1 en 2 staan bijwerkingen naar MedDRA systeem/orgaanklasse vermeld die geassocieerd zijn met het gebruik van bevacizumab in combinatie met verschillende chemotherapiebehandelingen bij meerdere indicaties.

In tabel 1 staan alle bijwerkingen ingedeeld naar frequentie waarvan werd vastgesteld dat ze een causaal verband hebben met bevacizumab door middel van:

- vergelijkende incidenties waargenomen tussen behandelarmen van klinische studies (met ten minste een verschil van 10% vergeleken met de controlearm voor NCI-CTCAE graad 1-5 reacties of ten minste een verschil van 2% vergeleken met de controlearm voor NCI-CTCAE graad 3-5 reacties),
- veiligheidsstudies na het toekennen van de handelsvergunning,
- spontane meldingen,
- epidemiologische studies/niet-interventionele of observationele studies,
- of door evaluatie van individuele casusrapporten.

In tabel 2 staat de frequentie van ernstige bijwerkingen. Ernstige bijwerkingen zijn gedefinieerd als bijwerkingen met ten minste een verschil van 2% vergeleken met de controlearm in klinische studies voor NCI-CTCAE graad 3-5 reacties. Tabel 2 bevat ook bijwerkingen die door de vergunninghouder als klinisch significant of ernstig worden beschouwd.

Bijwerkingen die zijn gemeld na op de markt komen, staan, indien van toepassing, ook vermeld in tabel 1 en 2. Gedetailleerde informatie over deze bijwerkingen wordt verstrekt in tabel 3.

De bijwerkingen zijn ingedeeld naar geschikte frequentie categorie in onderstaande tabellen volgens de hoogst waargenomen incidentie binnen één van de indicaties.

Enkele bijwerkingen zijn reacties die gewoonlijk gezien worden bij chemotherapie; bevacizumab kan deze reacties in combinatie met chemotherapiemiddelen echter verergeren. Voorbeelden zijn palmoplantaire erythrodysesthesiesyndroom bij gepegyleerde liposomale doxorubicine of capecitabine, perifere sensorische neuropathie bij paclitaxel of oxaliplatine, nagelaandoeningen of alopecia bij paclitaxel, en paronychia bij erlotinib.

Tabel 1: Bijwerkingen ingedeeld naar frequentie

Systeem/orgaan klasse	Zeer vaak	Vaak	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sepsis, Abces ^{b,d} , Cellulitis, Infectie, Urineweginfectie	Necrotiserende fasciitis ^a		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Febriële neutropenie, Leukopenie, Neutropenie ^b , Trombocytopenie	Anemie, Lymfopenie			
Immuunsysteem aandoeningen		Overgevoeligheid, infusiereacties ^{a,b,d}			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia, Hypomagnesiëmie, Hyponatriëmie	Dehydratie			
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere sensorische neuropathie ^b , Dysartrie, Hoofdpijn, Dysgeusie	Cerebrovasculair accident, Syncope, Somnolentie	Posterieur reversibel encefalopathie-syndroom ^{a,b,d}	Hypertensieve encefalopathie ^a	
Oogaandoeningen	Oogaandoening, Toegenomen traanproductie				
Hartaandoeningen		Congestief hartfalen ^{b,d} , Supraventriculaire tachycardie			
Bloedvataandoeningen	Hypertensie ^{b,d} , Trombo-embolie (veneus) ^{b,d}	Trombo-embolie (arterieel) ^{b,d} , Bloedingen ^{b,d} , Diepe veneuze trombose			Renale trombotische microangiopathie ^{b,c} , Aneurysma's en arteriële dissecties

Stelsel/orgaan klasse	Zeer vaak	Vaak	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Dyspnoe, Rinitis, Epistaxis, Hoest	Pulmonaire bloeding/ hemoptyse ^{b,d} , Pulmonaire embolie, Hypoxie, Dysfonie ^a			Pulmonaire Hypertensie ^a , Nasale septumperforatie ^a
Maagdarmstelsel aandoeningen	Rectale bloeding, Stomatitis, Obstipatie, Diarree, Misselijkheid, Braken, Buikpijn	Gastro- intestinale perforatie ^{b,d} , Intestinale perforatie, Ileus, Intestinale obstructie, Rectovaginale fistels ^{d,e} , Gastro- intestinale aandoening, Rectale pijn			Gastro-intestinale ulcer ^a
Lever- en galaandoeningen					Galblaas- perforatie ^{a,b}
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Wondgenezings- complicaties ^{b,d} , Exfoliatieve dermatitis, Droge huid, Huidverkleuring	Palmoplantaire erythrodis- esthesie			
Skeletspierstelsel - en bindweefsel- aandoeningen	Artralgie, Myalgie	Fistels ^{b,d} Spierzwakte, Rugpijn			Osteonecrose van de kaak ^{a,b} , Niet- mandibulaire osteonecrose ^{a,f}
Nier- en urine- aandoeningen	Proteïnurie ^{b,d}				
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen	Ovariumfalen ^{b,c,d}	Bekkenpijn			
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen					Foetale afwijkingen ^{a,b}
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	Asthenie, Vermoeidheid, Pyrexie, Pijn, Slijmvlies- ontsteking	Lethargie			
Onderzoeken	Gewichtsverlies				

Wanneer bijwerkingen waren gemeld als alle graden en graad 3-5 in klinische studies, werd de hoogste frequentie die werd waargenomen bij patiënten vermeld. Gegevens zijn niet aangepast aan de verschillen in behandelduur.

^a Voor verdere informatie, zie tabel 3 ‘Bijwerkingen die zijn gemeld na op de markt komen’.

^b De termen representeren een groep van bijwerkingen die een medisch concept beschrijven en geen individuele condities of een MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) voorkeursterm. Deze groep van medische termen kan betrekking hebben op dezelfde onderliggende pathofysiologie (zoals samengevoegde lijst van arteriële trombo-embolische reacties inclusief cerebrovasculair accident, myocardinfarct, transient ischaemic attack en andere arteriële trombo-embolische reacties).

^c Gebaseerd op een substudie van NSABP C-08 met 295 patiënten.

^d Voor meer informatie, zie onderstaande rubriek ‘Nadere informatie over geselecteerde ernstige bijwerkingen’.

^e Rectovaginale fistels zijn de meest voorkomende fistels in de categorie van de maagdarm-vaginale fistels.

^f Alleen waargenomen bij pediatrie patiënten.

Tabel 2: Ernstige bijwerkingen ingedeeld naar frequentie

Stelsel/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sepsis, Cellulitis, Absces ^{a,b} , Infectie, Urineweginfectie	Necrotiserende fasciitis ^c
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Febriële neutropenie, Leukopenie, Neutropenie ^b , Trombocytopenie	Anemie, Lymfopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid, infusiereacties ^{a,b,c}
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Dehydratie, Hyponatriëmie	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Perifere sensorische neuropathie ^f	Cerebro-vasculair accident, Syncope, Somnolentie, Hoofdpijn	Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom ^a , ^{b,c} , Hypertensieve encefalopathie ^c
Hartaandoeningen		Congestief hartfalen ^{a,b} , Supra-ventriculaire tachycardie	
Bloedvat-aandoeningen	Hypertensie ^{a,b}	Trombo-embolie (arterieel) ^{a,b} , Bloedingen ^{a,b} , Trombo-embolie (veneus) ^{a,b} , Diepe veneuze trombose	Renale trombotische microangiopathie ^{b,c} , Aneurysma's en arteriële dissecties
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Pulmonaire bloeding/hemoptyse ^{a,b} , Pulmonaire embolie, Epistaxis, Dyspnoe, Hypoxie	Pulmonaire hypertensie ^c , Nasale septumperforatie ^c

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Niet bekend
Maagdarmselaandoeningen	Diarree, Misselijkheid, Braken, Buikpijn	Intestinale perforatie, Ileus, Intestinale obstructie, Rectovaginale fistels ^{c,d} , Gastro-intestinale aandoening, Stomatitis, Rectale pijn	Gastrointestinale perforatie ^{a,b} , Gastro-intestinale ulcer ^c , Rectale bloeding
Lever- en galaandoeningen			Galblaasperforatie ^{b,c}
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Wondgenezingscomplicaties ^{a,b} , Palmoplantair erythro-dysesthesie-syndroom	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Fistels ^{a,b} , Myalgie, Artralgie, Spierzwakte, Rugpijn	Osteonecrose van de kaak ^{b,c}
Nier- en urineweg-aandoeningen		Proteïnurie ^{a,b}	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Bekkenpijn	Ovariumfalen ^{a,b}
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen			Foetale afwijkingen ^{a,c}
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, Vermoeidheid	Pijn, Lethargie, Slijmvliesontsteking	

In tabel 2 staat de frequentie van ernstige bijwerkingen. Ernstige bijwerkingen zijn gedefinieerd als bijwerkingen met ten minste een verschil van 2% vergeleken met de controlearm in klinische studies voor NCI-CTCAE graad 3-5 reacties. Tabel 2 bevat ook bijwerkingen die door de vergunninghouder als klinisch significant of ernstig worden beschouwd. Deze klinisch significante bijwerkingen zijn gemeld in klinische studies maar de graad 3-5 reacties haalde niet de drempelwaarde van ten minste een verschil van 2% vergeleken met de controlearm. In Tabel 2 staan ook klinisch significante bijwerkingen vermeld die alleen na het in de handel brengen werden vastgesteld. Daarom zijn de frequentie en de graad van NCI-CTCAE niet bekend. Deze klinisch significante reacties zijn daarom opgenomen in tabel 2 onder de kolom 'Niet bekend'.

^a De termen representeren een groep van bijwerkingen die een medisch concept beschrijven en geen individuele condities of een MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) voorkeursterm. Deze groep van medische termen kan betrekking hebben op dezelfde onderliggende pathofysiologie (zoals samengevoegde lijst van arteriële trombo-embolische reacties inclusief cerebrovasculair accident, myocardinfarct, transient ischaemic attack en andere arteriële trombo-embolische reacties).

^b Voor meer informatie, zie onderstaande rubriek 'Nadere informatie over geselecteerde ernstige bijwerkingen'.

^c Voor meer informatie, zie tabel 3 'Bijwerkingen die zijn gemeld na op de markt komen'.

^d Rectovaginale fistels zijn de meest voorkomende fistels in de categorie van de maagdarm-vaginale fistels.

Beschrijving van geselecteerde ernstige bijwerkingen:

Maagdarmperforaties en fistels (zie rubriek 4.4)

Bevacizumab is in verband gebracht met ernstige gevallen van maagdarmperforatie.

Maagdarmperforaties zijn tijdens klinische onderzoeken gemeld met een incidentie van minder dan 1% bij patiënten met niet-plaveiselcel niet-kleincellige longkanker, tot 1,3% bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker, tot 2,0% bij patiënten met gemetastaseerde niercelkanker of bij patiënten met ovariumcarcinoom en tot 2,7% (inclusief maagdarmlistels en abcessen) bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom. In een klinisch onderzoek bij patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom (studie GOG-0240), werd bij 3,2% van de patiënten (alle graden van) maagdarmperforaties gemeld en al deze patiënten hadden een voorgeschiedenis van voorafgaande bekkenbestraling.

Het optreden van deze bijwerkingen verschilde in type en hevigheid, variërend van vrije lucht, gezien op röntgenfoto's van de buik, welke zonder behandeling verdween, tot een intestinale perforatie met abdominaal abces en fataal gevolg. Bij enkele gevallen was er een onderliggende intra-abdominale ontsteking aanwezig, door ofwel een maagzweer, tumornecrose, diverticulitis, of chemotherapie geassocieerde colitis.

Een fatale afloop werd gemeld bij ongeveer een derde van de ernstige voorvallen van maagdarmperforaties, wat tussen de 0,2% – 1% is van alle met bevacizumab behandelde patiënten.

In klinische onderzoeken met bevacizumab zijn (alle graden van) fistels in het maagdarmsel gemeld met een incidentie tot 2% bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en ovariumcarcinoom, maar dit werd ook minder vaak gemeld bij patiënten met andere vormen van kanker.

Maagdarm-vaginale fistels in studie GOG-0240

In een onderzoek bij patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom, was de incidentie van maagdarm-vaginale fistels 8,3% bij patiënten behandeld met bevacizumab en 0,9% bij patiënten in de controlegroep en al deze patiënten hadden een voorgeschiedenis van voorafgaande bekkenbestraling. In de groep behandeld met bevacizumab+chemotherapie was de frequentie van maagdarm-vaginale fistels hoger bij patiënten met een recidief in het gebied van de voorafgaande bestraling (16,7%) vergeleken met patiënten zonder voorafgaande bestraling en/of zonder recidief in het gebied van de voorafgaande bestraling (3,6%). In de controlegroep behandeld met alleen chemotherapie was de frequentie respectievelijk 1,1% vs. 0,8%. Patiënten die maagdarm-vaginale fistels ontwikkelen kunnen ook darmobstructies hebben en een operatie nodig hebben en tevens een darmstoma.

Fistels buiten het maagdarmsel (zie rubriek 4.4)

Het gebruik van bevacizumab is geassocieerd met ernstige gevallen van fistels waaronder reacties die de dood tot gevolg hebben.

In een klinisch onderzoek bij patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom (studie GOG-0240), werd bij 1,8% van de patiënten behandeld met bevacizumab en bij 1,4% van de patiënten in de controlegroep vaginale, vesicale, of vrouwelijk geslachtsorgaanfistels buiten het maagdarmsel gemeld.

Soms ($\geq 0,1\%$ tot $< 1\%$) zijn fistels gemeld die voorkomen in delen van het lichaam buiten het maagdarmsel (bijv. bronchopleurale fistels of fistels in de galblaas) bij verschillende indicaties. Fistels zijn ook gemeld nadat het product in de handel is gebracht.

Gevalen van fistels zijn gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling, variërend van binnen 1 week tot meer dan 1 jaar na start van behandeling met bevacizumab. De meeste reacties kwamen voor binnen 6 maanden na aanvang van de behandeling.

Wondgenezing (zie rubriek 4.4)

Aangezien bevacizumab een nadelige invloed kan hebben op de wondgenezing, werden patiënten die minder dan 28 dagen ervoor een grote operatie hadden ondergaan, uitgesloten van deelname aan de fase III klinische onderzoeken.

In klinische studies bij gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom werd geen verhoogd risico op postoperatieve bloedingen of op complicaties van de wondgenezing waargenomen bij patiënten die 28-60 dagen voor het starten van de therapie met bevacizumab grote operaties hadden ondergaan. Een verhoogde incidentie van postoperatieve bloedingen of complicaties met wondgenezing optredend binnen 60 dagen na een grote operatie was waargenomen wanneer de patiënt behandeld was met bevacizumab op het moment van de operatie. De incidentie varieerde tussen 10% (4/40) en 20% (3/15).

Ernstige complicaties bij wondgenezing, waaronder anastomotische complicaties, zijn gemeld. Sommige van deze meldingen hadden een fatale afloop.

Bij lokaal recidiverend en gemetastaseerd borstkankeronderzoek zijn graad 3-5-complicaties met wondgenezing waargenomen bij 1,1% of minder van de patiënten in de bevacizumab armen vergeleken met 0,9% of minder van de patiënten in de controlearmen (NCI-CTCAE v.3).

In klinische studies bij ovariumcarcinoom zijn graad 3-5-wondhelingscomplicaties waargenomen bij 1,8% van de patiënten in de bevacizumab-arm ten opzichte van 0,1% in de controlearm (NCI-CTCAE v.3).

Hypertensie (zie rubriek 4.4)

In klinische onderzoeken, met uitzondering van onderzoek JO25567, varieerde de totale incidentie van hypertensie (alle graden) tot 42,1% in de bevacizumab bevattende behandelarmen vergeleken met tot 14% in de controlearmen. De totale incidentie van NCI-CTC graad 3- en 4-hypertensie bij patiënten die bevacizumab kregen, varieerde van 0,4% tot 17,9%. Graad 4-hypertensie (hypertensieve crisis) kwam voor bij tot 1,0% van de patiënten die behandeld zijn met bevacizumab en chemotherapie in vergelijking tot 0,2% van de patiënten die behandeld zijn met alleen dezelfde chemotherapie.

In onderzoek JO25567 werden alle graden hypertensie waargenomen bij 77,3% van de patiënten die behandeld zijn met bevacizumab in combinatie met erlotinib voor de eerstelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC met EGFR-activerende mutaties, vergeleken met 14,3% van de patiënten die behandeld zijn met erlotinib alleen. Graad 3-hypertensie kwam voor bij 60% van de patiënten die behandeld zijn met bevacizumab in combinatie met erlotinib, vergeleken met 11,7% van de patiënten die behandeld zijn met erlotinib alleen. Er waren geen voorvallen van graad 4- of 5-hypertensie.

Hypertensie werd in het algemeen adequaat onder controle gehouden met orale antihypertensiva zoals angiotensine convertering enzymremmers, diuretica en calciumkanaalblokkeerders. Dit resulteerde zelden in beëindiging van de behandeling met bevacizumab of ziekenhuisopname.

Er zijn zeer zeldzame gevallen van hypertensieve encefalopathie gemeld, waarvan enkele met fatale afloop.

De kans op bevacizumabgeassocieerde hypertensie had geen relatie met de uitgangskennmerken van de patiënt, onderliggende ziekte of comedicaatie.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (zie rubriek 4.4)

In zeldzame gevallen is bij patiënten die met bevacizumab behandeld werden melding gemaakt van het ontwikkelen van klachten en symptomen die overeenkomen met PRES, een zeldzame neurologische aandoening. De volgende symptomen kunnen zich voordoen: toevallen, hoofdpijn, veranderde gemoedstoestand, visuele verstoringen, of corticale blindheid, met of zonder daarmee verbonden hypertensie. De klinische presentatie van PRES is vaak niet specifiek en daarom is bevestiging van de diagnose door middel van beelden van de hersenen, bij voorkeur middels MRI, vereist.

Bij patiënten die PRES ontwikkelen, wordt vroegtijdige herkenning van de symptomen en snelle behandeling van de specifieke symptomen aanbevolen, waaronder controle van hypertensie (indien deze wordt geassocieerd met ernstige ongecontroleerde hypertensie), naast het discontinueren van de bevacizumabbehandeling. Symptomen verdwijnen of verbeteren over het algemeen binnen enkele dagen na het discontinueren van de behandeling, hoewel sommige patiënten enkele neurologische restverschijnselen hebben ervaren. Het is niet bekend of het veilig is om de bevacizumabbehandeling te hervatten bij patiënten die eerder PRES hebben ervaren.

Binnen de klinische studies zijn 8 gevallen van PRES gemeld. Twee van de acht gevallen werden niet radiologisch bevestigd door middel van MRI.

Proteïnurie (zie rubriek 4.4)

Proteïnurie is in klinisch onderzoek gemeld variërend van 0,7% tot 54,7% van de patiënten die met bevacizumab behandeld zijn.

Proteïnurie varieerde in ernst van klinisch asymptomatisch, voorbijgaand, spoor proteïnurie tot nefrotisch syndroom, met een aanzienlijke meerderheid graad 1-proteïnurie (NCI-CTCAE v.3). Graad 3-proteïnurie werd gemeld bij tot 10,9% van de behandelde patiënten. Graad 4-proteïnurie (nefrotisch syndroom) werd gezien bij tot 1,4% van de behandelde patiënten. Onderzoek naar proteïnurie voorafgaand aan de start van de behandeling met bevacizumab wordt aanbevolen. In de meeste klinische onderzoeken leidde proteïnewaarden van $\geq 2\text{g}/24$ uur tot onderbreken van de behandeling met bevacizumab tot herstel tot waarden $< 2\text{g}/24$ uur.

Bloedingen (zie rubriek 4.4)

In klinisch onderzoek bij alle indicaties varieerde de totale incidentie van NCI-CTCAE graad 3-5 bloedingen van 0,4% tot 6,9% bij patiënten behandeld met bevacizumab, in vergelijking met tot 4,5% van de patiënten in de chemotherapie controlegroep.

In een klinisch onderzoek bij patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom (studie GOG-0240), zijn graad 3-5 bloedingen gemeld bij tot 8,3% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met paclitaxel en topotecan vergeleken met tot 4,6% van de patiënten behandeld met paclitaxel en topotecan.

De bloedingen die waargenomen zijn in klinische studies waren hoofdzakelijk tumorgeassocieerde bloedingen (zie hieronder) en kleine slijmvliesbloedingen (bijv. epistaxis).

Tumorgeassocieerde bloedingen (zie rubriek 4.4)

Ernstige of grote pulmonaire hemorragie/hemoptyse is voornamelijk tijdens onderzoeken waargenomen bij patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC). Mogelijke risicofactoren zijn plaveiselcelhistologie, behandeling met antireumatica/ontstekingsremmende middelen, behandeling met anticoagulantia, voorafgaande radiotherapie, behandeling met bevacizumab, eerdere medische geschiedenis met arteriosclerose, centrale tumorlocatie en cavitatie van tumoren voorafgaande of tijdens behandeling. De enige variabelen die statistisch significante correlatie met bloedingen vertoonden zijn behandeling met bevacizumab en plaveiselcelhistologie. Patiënten met NSCLC met bekende plaveiselcelhistologie of met verschillende celtypen met overheersend plaveiselcelhistologie waren uitgesloten van deelname aan fase III-vervolgonderzoeken, terwijl patiënten met een onbekende tumorhistologie in het onderzoek werden opgenomen.

Bij patiënten met NSCLC, exclusief patiënten met overheersend plaveiselcelhistologie, werden alle graden bijwerkingen gezien met een frequentie tot 9,3% wanneer behandeld met bevacizumab plus chemotherapie in vergelijking met tot 5% bij patiënten behandeld met alleen chemotherapie. Graad 3-5-bijwerkingen zijn waargenomen bij tot 2,3% van de patiënten behandeld met bevacizumab plus chemotherapie in vergelijking tot $< 1\%$ bij behandeling met alleen chemotherapie (NCI-CTCAE v.3). Ernstige of grote pulmonaire hemorragie/hemoptyse kan plotseling optreden en tot twee derde van de ernstige pulmonaire bloedingen hadden een fataal verloop.

Gastro-intestinale bloedingen, waaronder rectale bloedingen en melaena, zijn gemeld bij patiënten met colorectaal carcinoom. Deze bloedingen zijn vastgesteld als tumorgeassocieerde bloedingen.

Tumorgeassocieerde bloedingen werden ook zelden gezien in andere tumor types en locaties, waaronder voorvallen van bloeding in het centrale zenuwstelsel (CZS) bij patiënten met CZS-metastasen (zie rubriek 4.4).

De incidentie van CZS-bloedingen bij patiënten met onbehandelde CZS-metastasen die bevacizumab kregen, is niet prospectief geëvalueerd in gerandomiseerde klinische studies. In een exploratieve retrospectieve analyse van gegevens van 13 afgeronde gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met verschillende tumorsoorten, kregen 3 van de 91 patiënten (3,3%) met hersenmetastasen die behandeld werden met bevacizumab, bloedingen in het CZS (allen graad 4), vergeleken met 1 geval (graad 5) op de 96 patiënten (1%) die niet werden blootgesteld aan bevacizumab. In twee opeenvolgende studies bij patiënten met behandelde hersenmetastasen (waarin ongeveer 800 patiënten waren geïncludeerd), werd tijdens de interim veiligheidsanalyse één geval gemeld van graad 2-bloedingen in het CZS op de 83 personen die waren behandeld met bevacizumab (1,2%) (NCI-CTCAE v.3).

In alle klinische studies werden bij 50% of minder van de patiënten die werden behandeld met bevacizumab, bloedingen van het slijmvlies gezien. De meest voorkomende waren NCI-CTCAE v.3 graad 1-neusbloedingen die minder dan 5 minuten duurden, zonder medisch ingrijpen herstelden en geen veranderingen in de behandeling met bevacizumab vereisten. Klinische veiligheidsgegevens suggereren dat de incidentie van kleine slijmvliesbloedingen (bijv. epistaxis) dosisafhankelijk kunnen zijn.

Er waren ook minder vaak voorkomende reacties van kleine slijmvliesbloedingen op andere locaties, zoals tandvleesbloedingen of vaginale bloedingen.

Trombo-embolieën (zie rubriek 4.4)

Arteriële trombo-embolieën

Een verhoogde incidentie van arteriële trombo-embolische reacties was waargenomen bij patiënten behandeld met bevacizumab met verschillende indicaties, waaronder cerebrovasculaire accidenten, myocardi infarct, transient ischemic attacks (TIA's) en andere trombo-embolische reacties.

In klinische onderzoeken varieerde de totale incidentie van arteriële trombo-embolische reacties tot 3,8% bij de armen behandeld met bevacizumab vergeleken met tot 2,1% in de controlearmen met chemotherapie. Fataal verloop was gemeld bij 0,8% van de patiënten die bevacizumab kregen in vergelijking tot 0,5% bij patiënten die alleen chemotherapie kregen. Cerebrovasculaire accidenten (waaronder TIA's) zijn gemeld bij tot 2,7% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met chemotherapie in vergelijking met tot 0,5% van de patiënten behandeld met chemotherapie alleen. Myocardi infarct was gemeld bij tot 1,4% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met chemotherapie in vergelijking met tot 0,7% van de patiënten behandeld met chemotherapie alleen.

In één klinisch onderzoek, waarbij bevacizumab in combinatie met 5-fluorouracil/folinezuur werd beoordeeld, AVF2192g, zijn patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom die geen kandidaten waren voor behandeling met irinotecan opgenomen. In dit onderzoek zijn arteriële trombo-embolische reacties waargenomen bij 11% (11/100) van de patiënten in vergelijking tot 5,8% (6/104) in de chemotherapie controlegroep.

Veneuze trombo-embolieën

De incidentie van veneuze trombo-embolische reacties tijdens klinisch onderzoek was gelijk bij patiënten die bevacizumab in combinatie met chemotherapie kregen en bij patiënten die alleen chemotherapie kregen. Veneuze trombo-embolische reacties omvatten diep veneuze trombose, pulmonaire embolie en tromboflebitis.

In klinisch onderzoek bij verschillende indicaties varieerde de totale incidentie van veneuze trombo-embolische reacties van 2,8% tot 17,3% bij patiënten behandeld met bevacizumab in vergelijking tot 3,2% tot 15,6% bij de controlearmen.

Graad 3-5 (NCI-CTCAE v.3) veneuze trombo-embolische reacties zijn gemeld bij tot 7,8% van de patiënten behandeld met chemotherapie plus bevacizumab, vergeleken met tot 4,9% van de patiënten behandeld met chemotherapie alleen (bij verschillende indicaties, uitgezonderd aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom).

In een klinisch onderzoek bij patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom (studie GOG-0240), zijn graad 3-5 veneuze trombo-embolische voorvallen gemeld bij tot 15,6% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met paclitaxel en cisplatine vergeleken met tot 7,0% van de patiënten behandeld met paclitaxel en cisplatine.

Patiënten bij wie een veneus trombo-embolische reactie is opgetreden kunnen mogelijk een hoger risico hebben op een recidief als zij bevacizumab krijgen in combinatie met chemotherapie versus chemotherapie alleen.

Congestief hartfalen (CHF)

In klinische onderzoeken met bevacizumab was congestief hartfalen (CHF) waargenomen bij alle tot nu toe onderzochte kankerindicaties, maar het kwam vooral voor bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker. In vier fase III-onderzoeken (AVF2119g, E2100, BO17703 en AVF3694g) bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker werd CHF-graad 3 (NCI-CTCAE v.3) of hoger gemeld bij tot 3,5% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met chemotherapie vergeleken met tot 0,9% in de controlearm. Bij patiënten in studie AVF3694g die antracyclines samen met bevacizumab kregen, was de incidentie van CHF-graad 3 of hoger voor de bevacizumab- en controlearmen gelijk aan die in de andere studies bij gemetastaseerde borstkanker: 2,9% in de antracycline+bevacizumab-arm en 0% in de antracycline+placebo-arm. Daarbij waren in studie AVF3694g de incidenties van alle graden CHF gelijk tussen de antracycline+bevacizumab (6,2%) en de antracycline+placebo-armen (6,0%).

De meeste patiënten die CHF ontwikkelden tijdens de studie bij gemetastaseerde borstkanker vertoonden verbeterde symptomen en/of verbetering van linker ventrikelfunctie nadat zij de adequate medische therapie hadden gekregen.

Bij de meeste klinische onderzoeken met bevacizumab werden patiënten met reeds bestaand CHF (New York Heart Association II-IV) uitgesloten van deelname. Hierdoor is er geen informatie beschikbaar over het risico van CHF in deze populatie.

Eerdere blootstelling aan antracyclines en/of bestraling van de borstwand kunnen mogelijke risicofactoren zijn voor ontwikkeling van CHF.

In een klinische studie met patiënten met een diffuus grootcellig B-cellymfoom werd een verhoogde incidentie van CHF waargenomen wanneer patiënten bevacizumab met een cumulatieve dosis doxorubicine van meer dan 300 mg/m² kregen. Deze fase III klinische studie vergeleek rituximab/cyclofosfamide/doxorubicine/vincristine/prednison (R-CHOP) plus bevacizumab met R-CHOP zonder bevacizumab. Hoewel de incidentie van CHF in beide armen hoger lag dan eerder werd waargenomen bij behandeling met doxorubicine, was het percentage hoger in de R-CHOP plus bevacizumab-arm. Deze resultaten suggereren dat nauwe klinische observatie met geschikte cardiale beoordeling dient te worden overwogen bij patiënten die worden blootgesteld aan cumulatieve doses doxorubicine van meer dan 300 mg/m² in combinatie met bevacizumab.

Overgevoelighedsreacties/infusiereacties (zie rubriek 4.4 en Ervaring na op de markt komen hieronder)

In sommige klinische onderzoeken werden anafylactische en anafylactoïde reacties vaker gerapporteerd bij patiënten die bevacizumab in combinatie met chemotherapie kregen dan bij

patiënten die alleen chemotherapie kregen. De incidentie van deze reacties in sommige klinische onderzoeken met bevacizumab is vaak (tot 5% bij met bevacizumab behandelde patiënten).

Infecties

In een klinisch onderzoek bij patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom (studie GOG-0240), zijn graad 3-5 infecties gemeld bij tot 24% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met paclitaxel en topotecan vergeleken met tot 13% van de patiënten behandeld met paclitaxel en topotecan.

Ovariumfalen/vruchtbaarheid (zie rubrieken 4.4 en 4.6)

In NSABP C-08, een fase III-studie met bevacizumab bij adjuvante behandeling van patiënten met coloncarcinoom, is de incidentie van nieuwe gevallen van ovariumfalen, gedefinieerd als amenorroe die langer dan 3 maanden aanhoudt, FSH-spiegels ≥ 30 mIE/ml en een negatieve serum β -HCG-zwangerschapstest, geëvalueerd bij 295 premenopauzale vrouwen. Nieuwe gevallen van ovariumfalen werden gemeld bij 2,6% van de patiënten in de mFOLFOX-6-groep vergeleken met 39% in de mFOLFOX-6+bevacizumab-groep. Na staken van de bevacizumabbehandeling herstelde de ovariumfunctie bij 86,2% van deze evalueerbare vrouwen. Langetermijneffecten van de behandeling met bevacizumab op de vruchtbaarheid zijn niet bekend.

Laboratoriumafwijkingen

Een verminderd aantal neutrofielen, een verminderd aantal witte bloedcellen en de aanwezigheid van eiwitten in de urine kunnen in verband worden gebracht met behandeling met bevacizumab.

Tijdens verschillende klinische onderzoeken zijn de volgende graad 3 en 4 (NCI-CTCAE v.3) laboratoriumafwijkingen waargenomen bij patiënten behandeld met bevacizumab met ten minste 2% verschil in vergelijking tot de patiënten uit de bijbehorende controlegroepen: hyperglykemie, verlaagd hemoglobinegehalte, hypokaliëmie, hyponatriëmie, verlaagd aantal witte bloedcellen, verhoogde internationaal genormaliseerde ratio (INR).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat tijdelijke verhogingen van serumcreatinine (variërend van 1,5 - 1,9 keer de baselinewaarde), zowel met als zonder proteïnurie, geassocieerd zijn met het gebruik van bevacizumab. De waargenomen verhoging in serumcreatinine was niet geassocieerd met een hogere incidentie van klinische manifestaties van verminderde nierfunctie bij patiënten die werden behandeld met bevacizumab.

Andere speciale populaties

Ouderen

Tijdens gerandomiseerde klinische onderzoeken is een leeftijd >65 jaar geassocieerd met een verhoogd risico op het ontstaan van arteriële trombo-embolische reacties, inclusief cerebrovasculaire accidenten (CVA's), transient ischaemic attacks (TIA's) en myocard infarcten (MI's). Andere reacties die met een hogere frequentie gezien werden bij patiënten ouder dan 65 jaar waren graad 3-4-leukopenie en trombocytopenie (NCI-CTCAE v.3); en alle graden neutropenie, diarree, misselijkheid, hoofdpijn en vermoeidheid, in vergelijking tot patiënten met een leeftijd ≤ 65 jaar wanneer behandeld met bevacizumab (zie rubriek 4.4 en 4.8 onder *Trombo-embolieën*). In één klinische studie was de incidentie van hypertensie graad ≥ 3 tweemaal zo hoog bij patiënten van > 65 jaar dan bij de jongere leeftijdsgroep (< 65 jaar). In een studie bij patiënten met platinum-resistent recidiverend ovariumcarcinoom werden ook alopecia, slijmvliesontsteking, perifere sensorische neuropathie, proteïnurie en hypertensie gemeld. Deze reacties traden met een minstens 5% hogere frequentie op in de CT+BV-arm bij patiënten ≥ 65 jaar behandeld met bevacizumab vergeleken met patiënten < 65 jaar behandeld met bevacizumab.

Er werd geen verhoogde incidentie van andere bijwerkingen, inclusief gastro-intestinale perforatie, wondgenezingscomplicaties, congestief hartfalen en bloedingen waargenomen bij oudere patiënten (>65 jaar) met gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom die bevacizumab kregen in vergelijking tot patiënten met een leeftijd ≤ 65 jaar behandeld met bevacizumab.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bevacizumab bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

In onderzoek BO25041 waarbij bevacizumab werd toegevoegd aan postoperatieve radiotherapie (RT) gecombineerd met adjuvant temozolomide bij pediatrische patiënten met nieuw-gediagnosticeerd supratentoriaal, infratentoriaal, cerebellair, of pedunculair hooggradig glioom, was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat bij volwassenen met andere tumorsoorten die behandeld werden met bevacizumab.

In onderzoek BO20924 waarbij bevacizumab werd toegevoegd aan de standaardbehandeling van patiënten met gemetastaseerd rhabdomyosarcom of andere wekedelen sarcomen, was het veiligheidsprofiel van kinderen die behandeld werden met bevacizumab vergelijkbaar met dat bij volwassenen die behandeld werden met bevacizumab.

Bevacizumab is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen tot 18 jaar. In gepubliceerde wetenschappelijke artikelen zijn gevallen van niet-mandibulaire osteonecrose waargenomen bij kinderen tot 18 jaar behandeld met bevacizumab.

Ervaring na op de markt komen

Tabel 3: Bijwerkingen die zijn gemeld na op de markt komen

MedDRA-systeem/ orgaanklassen	Reacties (frequentie*)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Necrotiserende fasciitis, meestal secundair aan complicaties bij wondgenezing, maagdarmp perforatie of vorming van fistels (zelden) (zie ook rubriek 4.4)
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties en infusiereacties (niet bekend); met de volgende mogelijke co-manifestaties: dyspneu/moeite met ademen, blozen/roodheid/uitslag, hypotensie of hypertensie, verminderde zuurstofverzadiging, pijn op de borst, koortsrillingen en misselijkheid/braken (zie ook rubriek 4.4 en <i>Overgevoeligheidsreacties/infusiereacties</i> hierboven)
Zenuwstelselaandoeningen	Hypertensieve encefalopathie (zeer zelden) (zie ook rubriek 4.4 en <i>Hypertensie</i> in rubriek 4.8) Posterieur Reversibel Encefalopathie Syndroom (PRES) (zelden) (zie ook rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen	Renale trombotische microangiopathie, wat zich klinisch kan manifesteren als proteïnurie (niet bekend) met of zonder gelijktijdig gebruik van sunitinib. Voor meer informatie over proteïnurie, zie rubriek 4.4, en <i>Proteïnurie</i> in rubriek 4.8.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Nasale septumperforatie (niet bekend) Pulmonale hypertensie (niet bekend) Dysfonie (vaak)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Gastro-intestinale ulcer (niet bekend)
Lever- en galaandoeningen	Galblaasperforaties (niet bekend)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Gevallen van osteonecrose van de kaak (ONJ) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met bevacizumab. De meeste gevallen waren patiënten met aanwezige risicofactoren voor osteonecrose van de kaak, voornamelijk blootstelling aan intraveneuze bisfosfonaten en/of een voorgeschiedenis van tandheelkundige aandoeningen die invasieve tandheelkunde vereisten (zie ook rubriek 4.4).

MedDRA-systeem/ orgaanklassen	Reacties (frequentie*)
	Gevallen van niet-mandibulaire osteonecrose zijn waargenomen bij pediatrische patiënten behandeld met bevacizumab (zie rubriek 4.8, Pediatrische patiënten).
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Gevallen van foetale afwijkingen zijn waargenomen bij vrouwen behandeld met alleen bevacizumab of in combinatie met chemotherapeutica waarvan bekend is dat ze embryotoxisch zijn (zie rubriek 4.6).

* indien gespecificeerd, is de frequentie verkregen uit klinische studiegegevens

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De hoogste dosis getest bij mensen (20 mg/kg bw, intraveneus, elke 2 weken) werd in verband gebracht met ernstige migraine bij verschillende patiënten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen, antineoplastische middelen, andere antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01XC07

Lextemy is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Werkingsmechanisme

Bevacizumab bindt aan de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), de belangrijkste factor voor vasculogenese en angiogenese, en remt daardoor de binding van VEGF aan zijn receptoren, Flt-1 (VEGFR-1) en KDR (VEGFR-2), op het oppervlak van de endotheelcellen. Neutralisering van de biologische activiteit van VEGF verzwakt de vascularisatie van tumoren, normaliseert de achtergebleven tumorvasculatuur en remt de vorming van nieuwe tumorvasculatuur en daarmee de tumorgroei.

Farmacodynamische effecten

Toediening van bevacizumab of zijn parentale murine-antilichaam aan xenotransplant modellen van kanker in naakte muizen resulteerde in uitgebreide anti-tumoractiviteit in humane kankers, waaronder colon, borst, pancreas en prostaatkanker. Metastatische progressie van de aandoening werd geremd en microvasculaire doorlaatbaarheid werd verminderd.

Klinische werkzaamheid

Gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom (mCRC)

De veiligheid en werkzaamheid van de aanbevolen dosis (5 mg/kg bw elke 2 weken) bij gemetastaseerd carcinoom van het colon of rectum zijn onderzocht in drie gerandomiseerde, actief gecontroleerde klinische studies in combinatie met eerstelijnschemotherapie op basis van een fluoropyrimidine. Bevacizumab werd gecombineerd met twee chemotherapieregimes:

- AVF2107g: een wekelijks schema van irinotecan/bolus 5-fluorouracil/folinezuur (IFL) gedurende een totaal van 4 weken van iedere 6-weekse kuur (Saltz-regime).
- AVF0780g: in combinatie met bolus 5-fluorouracil/folinezuur (5-FU/FA) gedurende een totaal van 6 weken van iedere 8-weekse kuur (Roswell Park-regime).
- AVF2192g: in combinatie met bolus 5-FU/FA gedurende een totaal van 6 weken van iedere 8-weekse kuur (Roswell Park-regime) bij patiënten die geen optimale kandidaten waren voor eerstelijns irinotecanbehandeling.

Er zijn drie additionele studies met bevacizumab uitgevoerd bij mCRC-patiënten: eerstelijnsbehandeling (NO16966), tweedelijnsbehandeling zonder eerdere behandeling met bevacizumab (E3200) en tweedelijnsbehandeling, na eerdere behandeling met bevacizumab, na ziekteprogressie in de eerstelijnsbehandeling (ML18147). In deze studies werd bevacizumab toegediend in de volgende doseringsregimes in combinatie met FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatine), XELOX (capecitabine/oxaliplatine), en fluoropyrimidine/irinotecan en fluoropyrimidine/oxaliplatine:

- NO16966: Bevacizumab 7,5 mg/kg bw elke 3 weken in combinatie met oraal capecitabine en intraveneus oxaliplatine (XELOX) of bevacizumab 5 mg/kg elke 2 weken in combinatie met leucovorine plus 5-fluorouracil bolus, gevolgd door 5-fluorouracil infusie, met intraveneus oxaliplatine (FOLFOX-4).
- E3200: Bevacizumab 10 mg/kg bw elke 2 weken in combinatie met leucovorine en 5-fluorouracil bolus, gevolgd door 5-fluorouracil infusie, met intraveneus oxaliplatine (FOLFOX-4) bij bevacizumabnaïeve patiënten.
- ML18147: Bevacizumab 5,0 mg/kg bw elke 2 weken of bevacizumab 7,5 mg/kg bw elke 3 weken in combinatie met fluoropyrimidine/irinotecan of fluoropyrimidine/oxaliplatine, bij patiënten met ziekteprogressie na eerstelijnsbehandeling met bevacizumab. Het gebruik van een irinotecan- of oxaliplatine-bevattend regime werd gewisseld afhankelijk van het gebruik van oxaliplatine of irinotecan in de eerstelijnsbehandeling.

AVF2107g

Dit was een fase III gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd klinisch onderzoek naar bevacizumab in combinatie met IFL als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd carcinoom van het colon of rectum. Achthonderddertien patiënten werden gerandomiseerd om IFL+placebo (arm 1) of IFL+bevacizumab (5 mg/kg elke 2 weken, arm 2) te ontvangen. Een derde groep van 110 patiënten ontving bolus 5-FU/FA+bevacizumab (arm 3). Zodra de veiligheid van bevacizumab met het IFL-regime was vastgesteld en acceptabel werd gevonden, werd zoals vooraf vastgesteld, deelname in arm 3 gestopt. Alle behandelingen werden voortgezet tot ziekteprogressie werd waargenomen. De totale gemiddelde leeftijd was 59,4 jaar; 56,6% van de patiënten had een ECOG performance status van 0, 43% had een waarde van 1 en 0,4% had een waarde van 2. 15,5% was vooraf behandeld met radiotherapie en 28,4% met chemotherapie.

De primaire effectiviteitsvariabele van het onderzoek was totale overleving (OS). De toevoeging van bevacizumab aan IFL resulteerde in statistisch significante stijgingen van de OS, progressievrije overleving (PFS) en totaal responspercentage (ORR) (zie tabel 4). Het klinisch voordeel, gemeten als OS, werd gezien in alle vooraf gespecificeerde patiënten subgroepen, inclusief diegenen die gedefinieerd werden naar leeftijd, geslacht, performance status, locatie van oorspronkelijke tumor, aantal betrokken organen en de duur van de metastatische ziekte.

De werkzaamheidsresultaten van bevacizumab in combinatie met IFL-chemotherapie worden in tabel 4 weergegeven.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten van studie AVF2107g

	AVF2107g	
	Arm 1 IFL + placebo	Arm 2 IFL + bevacizumab ^a
Aantal patiënten	411	402
Totale overleving		
Mediane tijd (maanden)	15,6	20,3
95%-BI	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazardratio ^b	0,660 (p-waarde = 0,00004)	
Progressievrije overleving		
Mediane tijd (maanden)	6,2	10,6
Hazardratio	0,54 (p-waarde < 0,0001)	
Totaal responspercentage		
Percentage (%)	34,8	44,8
	(p-waarde = 0,0036)	

^a 5 mg/kg elke 2 weken

^b Relatief t.o.v. controlearm.

Onder de 110 patiënten gerandomiseerd voor Arm 3 (5-FU/FA+bevacizumab) voor het afbreken van deze arm, was de mediane OS 18,3 maanden en de mediane PFS was 8,8 maanden.

AVF2192g

Dit was een fase II gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd klinisch onderzoek dat de werkzaamheid en veiligheid evalueerde van bevacizumab in combinatie met 5-FU/FA als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom bij patiënten die geen optimale kandidaten waren voor eerstelijns irinotecanbehandeling. Honderd en vijf patiënten werden gerandomiseerd naar de 5-FU/FA+placebo-arm en 104 patiënten naar de 5-FU/FA+bevacizumab- (5 mg/kg elke 2 weken) arm. Alle behandelingen werden voortgezet tot ziekteprogressie werd waargenomen. De toevoeging van bevacizumab 5 mg/kg elke 2 weken aan 5-FU/FA resulteerde in hogere objectieve responspercentages, significant langere PFS en een neiging naar langere overleving in vergelijking met 5-FU/FA chemotherapie alleen.

AVF0780g

Dit was een fase II gerandomiseerd, actief gecontroleerd, open-label klinisch onderzoek waarin bevacizumab in combinatie met 5-FU/FA werd onderzocht als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom. De mediane leeftijd was 64 jaar. 19% van de patiënten was vooraf behandeld met chemotherapie en 14% met radiotherapie. 71 patiënten werden gerandomiseerd om bolus 5-FU/FA of 5-FU/FA+bevacizumab (5 mg/kg elke 2 weken) te ontvangen. Een derde groep van 33 patiënten ontving bolus 5-FU/FA+bevacizumab (10 mg/kg elke 2 weken). Patiënten werden behandeld tot ziekteprogressie optrad. De primaire eindpunten van het onderzoek waren objectief responspercentage en PFS. De toevoeging van bevacizumab 5 mg/kg elke 2 weken aan 5-FU/FA resulteerde in hogere objectieve responspercentages, langere PFS en een trend naar langere overleving, in vergelijking met 5-FU/FA chemotherapie alleen (zie tabel 5). Deze werkzaamheidsgegevens komen overeen met de resultaten van studies AVF2107g.

De werkzaamheidsgegevens van studies AVF0780g en AVF2192g waarin bevacizumab in combinatie met 5-FU/FA-chemotherapie werd onderzocht, zijn samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten van studies AVF0780g en AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Aantal patiënten	36	35	33	105	104
Totale overleving					
Mediane tijd (maanden)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95%-BI				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Hazardratio	-	0,52	1,01		0,79
p-waarde		0,073	0,978		0,16
Progressievrije overleving					
Mediane tijd (maanden)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Hazardratio		0,44	0,69		0,5
p-waarde	-	0,0049	0,217		0,0002
Totaal responspercentage					
Percentage (procent)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95%-BI	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
p-waarde		0,029	0,43		0,055
Responsduur					
Mediane tijd (maanden)	NB	9,3	5,0	6,8	9,2
25-75 percentiel (maanden)	5,5 – NB	6,1 – NB	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

^a 5 mg/kg elke 2 weken

^b 10 mg/kg elke 2 weken.

^c Relatief t.o.v. controlegroep.

NB = Niet bereikt.

NO16966

Dit was een fase III gerandomiseerd, dubbelblind (voor bevacizumab) klinisch onderzoek naar bevacizumab 7,5 mg/kg in combinatie met oraal capecitabine en intraveneuze oxaliplatine (XELOX), toegediend volgens een 3-wekelijks schema; met bevacizumab 5 mg/kg in combinatie met leucovorine met 5-fluorouracil bolus, gevolgd door 5-fluorouracil infusie, met intraveneuze oxaliplatine (FOLFOX-4), toegediend volgens een 2-wekelijks schema. Het onderzoek bestond uit twee delen: een initieel ongeblindeerd 2-armig deel (Deel I) waarbij patiënten gerandomiseerd waren naar twee verschillende behandelgroepen (XELOX en FOLFOX-4) en een daarop volgend 2 x 2 factoriaal 4-armig deel (Deel II) waarbij patiënten gerandomiseerd waren naar vier behandelgroepen (XELOX+placebo, FOLFOX-4+placebo, XELOX+bevacizumab, FOLFOX-4+bevacizumab). In Deel II was het toewijzen van de behandeling dubbelblind met betrekking tot bevacizumab.

Ongeveer 350 patiënten waren gerandomiseerd naar een van de 4 onderzoeksarmen in Deel II van het onderzoek.

Tabel 6: Behandelingsregimes in onderzoek NO16966 (mCRC)

	Behandeling	Start dosering	Schema
FOLFOX-4 of FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatine	85 mg/m ² intraveneus 2 u	Oxaliplatine op dag 1
	Leucovorine	200 mg/m ² intraveneus 2 u	Leucovorine op dag 1 en 2
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² intraveneuze bolus, 600 mg/m ² intraveneus 22 u	5-fluorouracil intraveneus bolusinfuus, beide op dag 1 en 2
	Placebo of bevacizumab	5 mg/kg intraveneus 30-90 min	Dag 1, voorafgaand aan FOLFOX-4, elke 2 weken
XELOX of XELOX + bevacizumab	Oxaliplatine	130 mg/ m2 intraveneus 2 u	Oxaliplatine op dag 1
	Capecitabine	1000 mg/m2 oraal tweemaal daags	Capecitabine oraal tweemaal daags gedurende 2 weken (gevolgd door 1 week behandelingsvrij)
	Placebo of bevacizumab	7,5 mg/kg intraveneus 30-90 min	Dag 1, voorafgaand aan XELOX, eenmaal per 3 weken
5-Fluorouracil: intraveneuze bolusinjectie direct na leucovorine			

De primaire werkzaamheidsparameter van het onderzoek was de duur van de PFS. Dit onderzoek had twee primaire doelstellingen: aantonen dat XELOX niet-inferieur was aan FOLFOX-4 en aantonen dat bevacizumab in combinatie met FOLFOX-4 of XELOX-chemotherapie superieur was aan chemotherapie alleen. Beide co-primaire doelstellingen zijn gehaald:

- Non-inferioriteit van de XELOX-armen in vergelijking met de FOLFOX-4-armen in de algehele vergelijking was aangetoond in termen van PFS en OS in de toegelaten per-protocol populatie.
- Superioriteit van de bevacizumab-armen versus de chemotherapie alleen armen in de algehele vergelijking was aangetoond in termen van PFS in de ITT-populatie (tabel 7).

Secundaire PFS-analyses, op basis van 'on-treatment'-gebaseerde responsbeoordelingen, bevestigde het significant superieure klinisch voordeel voor patiënten behandeld met bevacizumab (analyses zie tabel 7), consistent met het statistisch significant voordeel dat naar voren kwam uit de gepoolde analyse.

Tabel 7: Belangrijkste werkzaamheidsresultaten van de superioriteitsanalyse (ITT-populatie, onderzoek NO16966)

Eindpunt (maanden)	FOLFOX-4 of XELOX + placebo (n=701)	FOLFOX-4 of XELOX + bevacizumab (n=699)	P-waarde
Primair eindpunt			
Mediane PFS**	8,0	9,4	0,0023
Hazardratio (97,5%-BI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Secundair eindpunt			
Mediane PFS (on treatment)**	7,9	10,4	< 0,0001
Hazardratio (97,5%-BI)	0,63 (0,52-0,75)		
Totaal responspercentage (Onderz. beoordeling)**	49,2%	46,5%	
Mediane totale overleving*	19,9	21,2	0,0769
Hazardratio (97,5%-BI)	0,89 (0,76-1,03)		

* OS-analyse bij klinische cut-off 31 januari 2007

** Primaire analyse bij klinische cut-off 31 januari 2006

^a vergeleken met de controlearm

In de FOLFOX-arm was de mediane PFS 8,6 maanden voor placebo en 9,4 maanden voor de met bevacizumab behandelde patiënten, HR = 0,89; 97,5%-BI = [0,73; 1,08]; p-waarde = 0,1871. De overeenkomstige resultaten voor de XELOX-behandelarm zijn 7,4 vs. 9,3 maanden, HR= 0,77; 97,5%-BI = 0,63; 0,94]; p-waarde = 0,0026.

De mediane OS was 20,3 maanden voor de met placebo en 21,2 maanden voor de met bevacizumab behandelde patiënten in de FOLFOX-behandelarm, HR=0,94; 97,5%-BI = [0,75; 1,16]; p-waarde = 0,4937. De overeenkomstige resultaten voor de XELOX-behandelarm zijn 19,2 vs. 21,4 maanden, HR = 0,84; 97,5%-BI = [0,68; 1,04]; p-waarde = 0,0698.

ECOG E3200

Dit was een fase III gerandomiseerd, actief gecontroleerde, open-label onderzoek naar bevacizumab 10 mg/kg in combinatie met leucovorine met 5-fluorouracil bolus en vervolgens 5-fluorouracil per infusie, met intraveneuze oxaliplatine (FOLFOX-4), toegediend volgens een 2-wekelijks schema bij eerder behandelde patiënten (tweede lijn) met gevorderd colorectaal carcinoom. De FOLFOX-4-regimes in de chemotherapie-armen hebben dezelfde dosering en schema als weergegeven in tabel 6 voor onderzoek NO16966.

De primaire werkzaamheidsparameter van het onderzoek was OS, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot overlijden, onafhankelijk van de oorzaak. 829 patiënten waren gerandomiseerd (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab+FOLFOX-4 en 244 bevacizumab monotherapie). De toevoeging van bevacizumab aan FOLFOX-4 resulteerde in een statistisch significante verlenging van de overleving. Statistisch significante verbeteringen in PFS en objectief responspercentage zijn ook waargenomen (zie tabel 8).

Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten van studie E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab ^a
Aantal patiënten	292	293
Totale overleving		
Mediaan (maanden)	10,8	13,0
95%-BI	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Hazardratio ^b	0,751 (p-waarde = 0,0012)	
Progressievrije overleving		
Mediaan (maanden)	4,5	7,5
Hazardratio	0,518 (p-waarde < 0,0001)	
Objectief responspercentage		
Percentage	8,6%	22,2%
	(p-waarde < 0,0001)	

^a 10 mg/kg bw elke 2 weken

^b Vergeleken met de controlearm

Er werd geen significant verschil gezien in de duur van de OS tussen patiënten die bevacizumab monotherapie toegediend hadden gekregen en patiënten die behandeld waren met FOLFOX-4. De PFS en het objectief responspercentage waren slechter voor de bevacizumab monotherapie-arm in vergelijking met de FOLFOX-4-arm.

ML18147

Dit was een fase III gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label onderzoek naar bevacizumab 5,0 mg/kg elke 2 weken of 7,5 mg/kg elke 3 weken in combinatie met fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie versus fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie alleen bij patiënten met mCRC, die ziekteprogressie vertoonden na een bevacizumab bevattende eerstelijnsbehandeling.

Patiënten met histologisch bevestigde mCRC en ziekteprogressie werden binnen 3 maanden na het stoppen van de eerstelijnsbehandeling met bevacizumab 1:1 gerandomiseerd. Deze patiënten werden behandeld met fluoropyrimidine/oxaliplatine- of fluoropyrimidine/irinotecan-bevattende chemotherapie (chemotherapie wisselde afhankelijk van de eerstelijns-chemotherapie) met of zonder bevacizumab. De behandeling werd gegeven tot ziekteprogressie of tot onacceptabele toxiciteit optrad. Het primaire eindpunt was OS gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot aan overlijden door elke oorzaak.

In totaal werden 820 patiënten gerandomiseerd. De toevoeging van bevacizumab aan de fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie resulteerde in een statistisch significante verlenging van de overleving van patiënten met mCRC die ziekteprogressie vertoonden na een bevacizumab bevattende eerstelijnsbehandeling (ITT=819, zie tabel 9).

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten voor studie ML18147 (ITT-populatie)

	ML18147	
	fluoropyrimidine/irinotecan of fluoropyrimidine/oxaliplatine bevattende chemotherapie	fluoropyrimidine/irinotecan of fluoropyrimidine/oxaliplatine bevattende chemotherapie + bevacizumab ^a
Aantal patiënten	410	409
<u>Totale overleving</u>		
Mediaan (maanden)	9,8	11,2
Hazardratio (95% betrouwbaarheidsinterval)	0,81 (0,69; 0,94) (p-waarde = 0,0062)	
<u>Progressievrije overleving</u>		
Mediaan (maanden)	4,1	5,7
Hazardratio (95% betrouwbaarheidsinterval)	0,68 (0,59; 0,78) (p-waarde < 0,0001)	
<u>Objectief responspercentage (ORR)</u>		
Aantal patiënten in de analyse	406	404
Percentage	3,9%	5,4%
	(p-waarde = 0,3113)	

^a5,0 mg/kg elke 2 weken of 7,5 mg/kg elke 3 weken

Statistisch significante verbeteringen in PFS werden ook waargenomen. Het objectief responspercentage was laag in beide behandelarmen en het verschil was niet significant.

In studie E3200 werd een 5 mg/kg/week equivalente dosis bevacizumab bij bevacizumabnaïeve patiënten gebruikt, terwijl in studie ML18147 een 2,5 mg/kg/week equivalente dosis bevacizumab werd gebruikt bij patiënten die al eerder waren behandeld met bevacizumab. Vergelijking van de werkzaamheids- en veiligheidsgegevens uit deze studies is beperkt vanwege de verschillen tussen deze studies, voornamelijk in de patiëntpopulaties, eerdere behandeling met bevacizumab en chemotherapieregimes. Zowel de 5 mg/kg/week als de 2,5 mg/kg/week equivalente doses bevacizumab gaven een statistisch significant voordeel met betrekking tot de totale overleving (OS) (HR 0,751 in studie E3200; HR 0,81 in studie ML18147) en PFS (HR 0,518 in studie E3200; HR 0,68 in studie ML18147). Betreffende de veiligheid was er een hogere totale incidentie van graad 3-5 bijwerkingen in studie E3200 vergeleken met studie ML18147.

Gemetastaseerde borstkanker (mBC)

Twee grote fase III-studies werden ontworpen om de effecten van behandeling met bevacizumab in combinatie met twee individuele chemotherapiemiddelen te onderzoeken, gemeten als het primaire eindpunt PFS. Een klinisch betekenisvolle en statistisch significante verbetering in PFS werd gezien in beide studies.

Hieronder zijn alle PFS-resultaten voor de afzonderlijke chemotherapeutica binnen de indicatie samengevat:

- Studie E2100 (paclitaxel)
 - Mediane toename in PFS is 5,6 maanden, HR 0,421 (p < 0,0001, 95%-BI 0,343; 0,516)
- Studie AVF3694g (capecitabine)
 - Mediane toename in PFS is 2,9 maanden, HR 0,69 (p = 0,0002, 95%-BI 0,56; 0,84)

Hieronder vindt u meer informatie over elk onderzoek en de resultaten.

ECOG E2100

Studie E2100 was een klinische open-label, gerandomiseerde, actief gecontroleerde, multicenter studie voor de evaluatie van bevacizumab in combinatie met paclitaxel voor lokaal recidiverende of gemetastaseerde borstkanker bij patiënten die niet eerder chemotherapie ontvangen hadden voor lokaal recidiverende of gemetastaseerde ziekte. Patiënten waren gerandomiseerd op paclitaxel-monotherapie (90 mg/m² i.v. gedurende 1 uur eenmaal per week voor drie van de vier weken) of in combinatie met bevacizumab (10 mg/kg i.v.-infusie eenmaal in de 2 weken). Voorafgaande hormonale therapie voor de behandeling van gemetastaseerde ziekte werd toegestaan. Adjuvante taxaantherapie was enkel toegestaan als deze ten minste 12 maanden voor inclusie in de studie was afgerond. De meerderheid van de 722 patiënten die deelnamen aan de studie had HER2-negatieve ziekte (90%), een klein aantal patiënten had een onbekende status (8%) of een bevestigde HER2-positieve status (2%) en was eerder behandeld met of ongeschikt geacht voor behandeling met trastuzumab. Daarnaast had 65% van de patiënten adjuvante behandeling met chemotherapie gekregen, waaronder 19% met taxanen en 49% met antracyclinen. Patiënten met centraal zenuwstelsel metastasen, waaronder eerder behandelende patiënten of patiënten met operatief verwijderde hersenlaesies, waren uitgesloten.

In studie E2100 werden patiënten behandeld tot ziekteprogressie. In situaties waarbij eerder staken met chemotherapie noodzakelijk was, werd behandeling met bevacizumab monotherapie voortgezet tot ziekteprogressie. De karakteristieken van patiënten waren vergelijkbaar tussen beide studie-armen. Het primaire eindpunt van de studie was PFS, gebaseerd op de beoordeling van de ziekteprogressie door de onderzoeksartsen. Daarnaast is ook een onafhankelijke beoordeling van het primaire eindpunt uitgevoerd. De resultaten van deze studie worden weergegeven in tabel 10.

Tabel 10: Werkzaamheidresultaten voor studie E2100

Progressievrije overleving				
	Beoordeling door onderzoeksartsen *		Beoordeling door IRF	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n=368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n=368)
Mediane PFS (maanden)	5,8	11,4	5,8	11,3
HR (95%-BI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-waarde	< 0,0001		< 0,0001	
Responspercentages (voor patiënten met meetbare ziekte)				
	Beoordeling door onderzoeksartsen		Beoordeling door IRF	
	Paclitaxel (n = 273)	Paclitaxel/ bevacizumab (n=252)	Paclitaxel (n = 243)	Paclitaxel/ bevacizumab (n=229)
% patiënten met objectieve respons	23,4	48,0	22,2	49,8
p-waarde	< 0,0001		< 0,0001	

* primaire analyse

Totale overleving		
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n=368)
Mediane OS (maanden)	24,8	26,5
HR (95%-BI)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-waarde	0,1374	

Het klinische voordeel van bevacizumab zoals bepaald aan de hand van de PFS is zichtbaar bij alle vooraf gespecificeerde subgroepen die onderzocht zijn (inclusief ziektevrije interval, aantal gemetastaseerde plekken, eerder ontvangen adjuvante chemotherapie en oestrogene receptor (ER) status).

AVF3694g

Studie AVF3694g was een fase III, multicenter, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie, ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van bevacizumab in combinatie met chemotherapie, vergeleken met chemotherapie plus placebo als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met HER2-negatieve gemetastaseerde of lokaal gerecidiveerde borstkanker.

De chemotherapie werd door de onderzoeker gekozen voorafgaand aan randomisatie in een ratio van 2:1 om chemotherapie plus bevacizumab of chemotherapie plus placebo te ontvangen. De keuze van chemotherapie bestond uit capecitabine, taxaan (aan proteïne gebonden paclitaxel, docetaxel) en antracyclinebevattende middelen (doxorubicine/cyclofosfamide, epirubicine/cyclofosfamide, 5-fluorouracil/doxorubicine/cyclofosfamide, 5-fluorouracil/epirubicine/cyclofosfamide) elke 3 weken gegeven (q3w). Bevacizumab of placebo werd toegediend in een dosering van 15 mg/kg q3w.

Deze studie had een geblindeerde behandelingsfase, een optionele open-label post-progressie fase en een overleving follow-up fase. Tijdens de geblindeerde behandelingsfase kregen patiënten elke 3 weken chemotherapie en geneesmiddel (bevacizumab of placebo) tot ziekteprogressie, behandelingsgelimiteerde toxiciteit of overlijden. Patiënten in de optionele open-label fase konden, bij gedocumenteerde ziekteprogressie, bevacizumab samen met een breed scala aan tweedelijnstherapieën krijgen.

Statistische analyses werden onafhankelijk uitgevoerd voor 1) patiënten die behandeling met capecitabine in combinatie met bevacizumab of placebo kregen, en 2) patiënten die behandeling met op taxanen of op antracycline gebaseerde chemotherapie in combinatie met bevacizumab of placebo kregen. Het primaire eindpunt van de studie was PFS op basis van beoordeling van de onderzoeker. Daarbij werd het primaire eindpunt ook door een onafhankelijke beoordelingscommissie beoordeeld.

De resultaten van deze studie uit de in het protocol gedefinieerde analyses voor PFS en responspercentages voor de onafhankelijk gepowerde capecitabine cohort van studie AVF3694g zijn weergegeven in tabel 11. Resultaten van een exploratieve analyse van OS, met een additionele follow up van 7 maanden zijn ook weergegeven. Het percentage patiënten dat bevacizumab in de open-label fase kreeg, was 62,1% in de capecitabine+placebo-arm en 49,9% in de capecitabine+bevacizumab-arm.

Tabel 11: Werkzaamheidsresultaten van studie AVF3694g: - capecitabine^a en bevacizumab/placebo (cap + bevacizumab/pl)

Progressievrije overleving ^b				
	Beoordeling door de onderzoeker		IRC-beoordeling	
	Cap + pl (n=206)	Cap + bevacizumab (n=409)	Cap + pl (n=206)	Cap + bevacizumab (n=409)
Mediane PFS (maanden)	5,7	8,6	6,2	9,8
Hazardratio vs placebo-arm (95%-BI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-waarde	0,0002		0,0011	
Responpercentages (voor patiënten met meetbare ziekte) ^b				
	Cap + pl (n= 161)		Cap + bevacizumab (n=325)	
% patiënten met objectieve respons	23,6		35,4	
p-waarde	0,0097			
Totale overleving ^b				
HR (95%-BI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-waarde (exploratief)	0,33			

^a1000 mg/m² oraal tweemaal daags gedurende 14 dagen, elke 3 weken toegediend

^b Gestratificeerde analyse betrof alle gevallen van progressie en overlijden, behalve die gevallen waar non-protocol therapie (NPT) was geïnitieerd voorafgaand aan de gedocumenteerde progressie; die patiënten werden buiten beschouwing gelaten bij de laatste tumorbeoordeling vlak voor de start van NPT.

Een niet-gestratificeerde PFS-analyse (door de onderzoeker geïnitieerd) werd uitgevoerd die non-protocol therapie vóór ziekteprogressie niet censureerde. De resultaten van deze analyses waren vergelijkbaar met de primaire PFS-resultaten.

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Eerstelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC in combinatie met platinumbevattende chemotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van bevacizumab, toegevoegd aan op platinum gebaseerde chemotherapie, bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met niet-plaveiselcel niet-kleincellige longkanker (NSCLC) is onderzocht in de onderzoeken E4599 en BO17704. Een OS-voordeel is aangetoond in onderzoek E4599 met een dosering van 15 mg/kg bevacizumab eenmaal per 3 weken. Onderzoek BO17704 heeft aangetoond dat zowel een dosering van 7,5 mg/kg eenmaal per 3 weken als een dosering van 15 mg/kg eenmaal per 3 weken de PFS en het responspercentage verhogen.

E4599

E4599 was een open-label, gerandomiseerd, actief-gecontroleerd, multicenter klinisch onderzoek waarin bevacizumab onderzocht werd als eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd (stadium IIIb met maligne pleurale effusie), gemetastaseerd of gerecidiveerd NSCLC anders dan predominant plaveiselcelhistologie.

Patiënten waren gerandomiseerd naar een op platinum gebaseerde chemotherapie (paclitaxel 200 mg/m²) en carboplatine AUC = 6,0; beide middels intraveneuze infusie (PC) op dag 1 van elke kuur van 3 weken tot aan 6 kuren of PC in combinatie met bevacizumab bij een dosering van 15 mg/kg intraveneuze infusie op dag 1 van elke kuur van 3 weken. Na afronding van 6 kuren met

carboplatine-paclitaxel-chemotherapie of na vroegtijdige afbreking van de chemotherapie bleven patiënten uit de bevacizumab+carboplatine-paclitaxel-arm elke 3 weken bevacizumab monotherapie ontvangen tot ziekteprogressie. Er waren 878 patiënten gerandomiseerd in de twee armen.

Gedurende het onderzoek ontving 32,2% (136/422) van de patiënten die onderzoeksmedicatie kreeg 7-12 toedieningen bevacizumab en 21,1% (89/422) van de patiënten kreeg meer dan 13 toedieningen met bevacizumab.

Het primaire eindpunt was overlevingsduur. Resultaten staan weergegeven in tabel 12.

Tabel 12: Werkzaamheidsresultaten van studie E4599

	Arm 1 Carboplatine/paclitaxel	Arm 2 Carboplatine/paclitaxel + bevacizumab 15 mg/kg q 3 weken
Aantal patiënten	444	434
Totale overleving		
Mediaan (maanden)	10,3	12,3
Hazardratio	0,80 (p=0,003) 95%-BI (0,69; 0,93)	
Progressievrije overleving		
Mediaan (maanden)	4,8	6,4
Hazardratio	0,65 (p<0,0001) 95%-BI (0,56; 0,76)	
Totaal responspercentage		
Percentage (procent)	12,9	29,0 (p<0,0001)

Uit een explorerende analyse blijkt dat de mate van voordeel van bevacizumab op de OS minder duidelijk was in de subgroep met patiënten die geen adenocarcinoomhistologie hadden.

BO17704

Onderzoek BO17704 was een gerandomiseerd, dubbelblind fase III-onderzoek met bevacizumab toegevoegd aan cisplatine en gemcitabine versus placebo, cisplatine en gemcitabine bij patiënten met lokaal gevorderd (stadium IIIb met supraclaviculaire lymfekliermetastasen of met maligne pleurale of pericardiale effusie), gemetastaseerd of gerecidiveerd niet-plaveiselcel NSCLC, die geen eerdere chemotherapie gekregen hadden. Het primaire eindpunt was PFS, de secundaire eindpunten voor de studie bevatten onder andere de duur van OS.

Patiënten waren gerandomiseerd naar op platinum gebaseerde chemotherapie, cisplatine 80 mg/m² intraveneuze infusie op dag 1 en gemcitabine 1250 mg/m² intraveneuze infusie op dag 1 en 8 van elke kuur van 3 weken tot aan 6 kuren (CG) met placebo of op CG met bevacizumab met een dosering van 7,5 of 15 mg/kg intraveneuze infusie op dag 1 van elke kuur van 3 weken. In de armen met bevacizumab konden patiënten bevacizumab monotherapie ontvangen elke 3 weken tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Onderzoeksresultaten tonen aan dat 94% (277 / 296) van de geschikte patiënten doorging met het ontvangen van bevacizumab monotherapie in kuur 7. Een groot gedeelte van de patiënten (ongeveer 62%) ging door met het ontvangen van een verscheidenheid aan niet-protocolspecifieke anti-kankertherapieën, die mogelijk de analyse van de OS hebben beïnvloed.

De werkzaamheidsresultaten staan weergegeven in tabel 13.

Tabel 13: Werkzaamheidsresultaten van studie BO17704

	Cisplatine/gemcitabine + placebo	Cisplatine/gemcitabine + bevacizumab 7,5 mg/kg q 3 weken	Cisplatine/gemcitabine + bevacizumab 15 mg/kg q 3 weken
Aantal patiënten	347	345	351
Progressievrije overleving			
Mediaan (maanden)	6,1	6,7 (p=0,0026)	6,5 (p=0,0301)
Hazardratio		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Beste totale responspercentage ^a	20,1%	34,1% (p<0,0001)	30,4% (p=0,0023)

^a patiënten met meetbare ziekte bij aanvang

Totale overleving			
Mediaan (maanden)	13,1	13,6 (p=0,4203)	13,4 (p=0,7613)
Hazardratio		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Eerstelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC met EGFR-activerende mutaties in combinatie met erlotinib

JO25567

Onderzoek JO25567 was een gerandomiseerd, open-label, multicenter, fase II-onderzoek dat werd uitgevoerd in Japan om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van bevacizumab wanneer dit gebruikt wordt met erlotinib bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC met EGFR-activerende mutaties (exon 19-deletie of exon 21 L858R-mutatie) die niet eerder systemische therapie voor fase IIIB/IV of gerecidiveerde ziekte hadden ontvangen.

Het primaire eindpunt was PFS gebaseerd op onafhankelijke beoordeling. Secundaire eindpunten omvatten OS, responspercentage, ziektecontrolepercentage, responsduur en veiligheid.

Voorafgaand aan de screening werd voor elke patiënt de EGFR-mutatiestatus bepaald en 154 patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met erlotinib + bevacizumab (dagelijks 150 mg erlotinib oraal + bevacizumab [15 mg/kg intraveneus eenmaal per 3 weken]) of erlotinib monotherapie (dagelijks 150 mg oraal) totdat progressie van de ziekte (PD) of onacceptabele toxiciteit optrad. Bij afwezigheid van PD leidde het stoppen van één van de componenten van de onderzoeksbehandelingsarm met erlotinib+ bevacizumab niet tot het stoppen van de andere component van de onderzoeksbehandeling, zoals gespecificeerd in het onderzoeksprotocol.

De werkzaamheidsresultaten van het onderzoek zijn weergegeven in tabel 14.

Tabel 14: Werkzaamheidsresultaten van studie JO25567

	Erlotinib n = 77[#]	Erlotinib + bevacizumab n = 75[#]
PFS[^] (maanden)		
Mediaan	9,7	16,0
HR (95%-BI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-waarde	0,0015	
Totale responspercentage		
Percentage (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
p-waarde	0,4951	
Totale overleving* (maanden)		
Mediaan	47,4	47,0
HR (95%-BI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-waarde	0,3267	

#In totaal werden 154 patiënten (ECOG-performance status 0 of 1) gerandomiseerd. Twee van de gerandomiseerde patiënten stopten echter met het onderzoek voordat zij de onderzoeksbehandeling kregen.

[^] Geblindeerd onafhankelijke analyse (protocol-gedefinieerde primaire analyse)

* Explorerende analyse; finale OS-analyse bij klinische cut-off op 31 oktober 2017, ongeveer 59% van de patiënten was overleden.

BI, betrouwbaarheidsinterval; HR, hazardratio van niet-gestratificeerde Cox regressieanalyse; NB, niet bereikt.

Gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker (mRCC)

Bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker (BO17705)

Dit was een gerandomiseerd, dubbelblind fase III-onderzoek dat uitgevoerd werd om de werkzaamheid en veiligheid van bevacizumab in combinatie met interferon (IFN) alfa-2a versus IFN alfa-2a-monotherapie als eerstelijnsbehandeling bij mRCC te beoordelen. De 649 gerandomiseerde patiënten (waarvan 641 behandeld) hadden een Karnofsky Performance Status (KPS) van $\geq 70\%$, geen CZS-metastasen en een adequate orgaanfunctie. Bij patiënten werd een nefrectomie uitgevoerd voor primaire niercelkanker. Elke 2 weken werd bevacizumab 10 mg/kg lichaamsgewicht toegediend tot ziekteprogressie. IFN alfa-2a werd toegediend tot 52 weken of tot ziekteprogressie met de aanbevolen startdosering van 9 miljoen IE drie keer per week, met mogelijkheid tot een verlaging van de dosering tot 3 miljoen IE drie keer per week in 2 stappen. Patiënten werden gestratificeerd naar land en Motzscore en de prognostische factoren bleken evenwichtig verdeeld over de behandelingsarmen.

Het primaire eindpunt was OS, met PFS als een van de secundaire eindpunten voor de studie. Het toevoegen van bevacizumab aan IFN alfa-2a zorgde voor een significante verhoging van de PFS en het objectief tumorresponspercentage. Deze resultaten zijn bevestigd middels een onafhankelijke radiologische beoordeling. De toename van het primaire eindpunt van OS met twee maanden, was echter niet significant (HR=0,91). Een groot deel van de patiënten (ongeveer 63% IFN/placebo; 55% bevacizumab/IFN) kreeg meerdere niet-gespecificeerde post- studie anti-kankertherapieën, waaronder antineoplastische middelen, die mogelijk invloed hebben gehad op de analyse van OS.

De werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 15

Tabel 15: Werkzaamheidsresultaten van studie BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Aantal patiënten	322	327
Progressievrije overleving Mediaan (maanden)	5,4	10,2
Hazardratio	0,63	
95%-BI	0,52; 0,75 (p-waarde < 0,0001)	
Objectief responspercentage (%) bij patiënten met meetbare ziekte		
N	289	306
Responspercentage	12,8%	31,4%
	(p-waarde < 0,0001)	

^aInterferon alfa-2a 9 miljoen IE 3x/week

^bBevacizumab 10 mg/kg q 2 wk

Totale overleving Mediaan (maanden)	21,3	23,3
Hazardratio	0,91	
95%-BI	0,76; 1,10 (p-waarde 0,3360)	

Een exploratief multivariabel Cox regressiemodel, waarbij gebruik gemaakt werd van retrospectieve selectie, liet zien dat de volgende bij aanvang voorspelde factoren sterk geassocieerd waren met overleving, onafhankelijk van de behandeling: geslacht, aantal witte bloedcellen, bloedplaatjes, gewichtsverlies in de 6 maanden voorafgaand aan deelname aan de studie, aantal metastasen, som van de langste diameter van de target laesies, Motzer-score. Aanpassing voor deze baseline factoren resulteerden in een behandeling hazardratio van 0,78 (95%-BI [0,63; 0,96], $p = 0,0219$), wat een vermindering van 22% gaf in het risico op overlijden van patiënten in de bevacizumab+IFN alfa-2a-arm, vergeleken met de IFN alfa-2a-arm.

97 patiënten in de IFN alfa-2a-arm en 131 patiënten in de bevacizumab-arm verlaagden de dosis van IFN alfa-2a van 9 miljoen IE tot ofwel 6 of 3 miljoen IE driemaal per week zoals vooraf aangegeven in het protocol. Dosisreductie van IFN alfa-2a leek geen invloed te hebben op de werkzaamheid van de combinatie van bevacizumab en IFN alfa-2a, gebaseerd op PFS gebeurtenisvrije aantallen in de tijd, zoals aangetoond in een subgroepanalyse. De 131 patiënten in de bevacizumab+IFN alfa-2a-arm die tijdens de studie de IFN alfa-2a-dosis op 6 of 3 miljoen IE verlaagden en hielden, lieten bij 6, 12 en 18 maanden gebeurtenisvrije aantallen zien van respectievelijk 73, 52 en 21%, vergeleken met 61, 43 en 17% in de totale populatie van patiënten die bevacizumab+IFN alfa-2a kregen.

AVF2938

Dit was een gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch fase III-onderzoek waarin gekeken werd naar bevacizumab 10 mg/kg, toegediend volgens een tweewekelijks schema en een gelijke dosis bevacizumab in combinatie met 150 mg erlotinib dagelijks, bij patiënten met gemetastaseerd clear cell RCC. In totaal zijn 104 patiënten gerandomiseerd voor behandeling in deze studie, waarvan 53 patiënten elke 2 weken bevacizumab 10 mg/kg plus placebo ontvingen en 51 patiënten elke 2 weken bevacizumab 10 mg/kg plus 150 mg erlotinib per dag. De analyse van de primaire eindpunten toonde geen verschil aan tussen de bevacizumab+placebo- en de bevacizumab+erlotinib-arm (mediane PFS 8,5 versus 9,9 maanden). Zeven patiënten uit iedere arm hadden een objectieve respons. Toevoeging van erlotinib aan bevacizumab resulteerde niet in een verbetering van de OS (HR = 1,764; $p=0,1789$), duur van de respons (6,7 vs. 9,1 maanden) of tijd tot symptoomprogressie (HR = 1,172, $p=0,5076$).

AVF0890

Dit was een gerandomiseerd fase II-onderzoek, uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van bevacizumab te vergelijken met die van placebo. Een totaal van 116 patiënten was gerandomiseerd voor het ontvangen van bevacizumab 3 mg/kg elke 2 weken (n=39), 10 mg/kg elke 2 weken (n=37), of placebo (n=40). Een interimanalyse toonde aan dat er een significante verlenging was van de tijd tot progressie van de ziekte in de groep van 10 mg/kg in vergelijking met de placebogroep (hazardratio 2,55; $p < 0,001$). Er was een klein verschil, van twijfelachtige significantie, tussen de tijd tot progressie van de ziekte in de 3 mg/kg groep en die in de placebogroep (hazardratio 1,26; $p = 0,053$). Vier patiënten hadden een objectieve (partiële) respons, en deze hadden allemaal de dosering van 10 mg/kg bevacizumab gekregen; de ORR voor de 10 mg/kg dosering was 10%.

Epitheliaal ovarium-, tuba- en primair peritoneaal carcinoom

Eerstelijnsbehandeling van ovariumcarcinoom

De veiligheid en werkzaamheid van bevacizumab bij eerstelijnsbehandeling van patiënten met epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom zijn onderzocht in twee fase III-studies (GOG-0218 en BO17707) waarin het effect van toevoeging van bevacizumab aan carboplatine en paclitaxel werd vergeleken met regimes met alleen chemotherapie.

GOG-0218

De GOG-0218-studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, driearmige multicenter fase III-studie waarin het effect van toevoeging van bevacizumab aan een goedgekeurd chemotherapieregime (carboplatine en paclitaxel) bij patiënten met gevorderd (stadia IIIB, IIIC en IV volgens de FIGO-stadia versie van 1988) epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom werd onderzocht.

Patiënten die eerder werden behandeld met bevacizumab of met een systemische antikankertherapie voor ovariumcarcinoom (bijv. chemotherapie, monoklonale antilichaambehandeling, behandeling met een tyrosinekinaseremmer of hormonale behandeling) of met radiotherapie van de buik of het bekken waren uitgesloten van de studie.

Een totaal aantal van 1873 patiënten werd gerandomiseerd in gelijke verhoudingen naar de volgende armen:

- CPP-arm: vijf cycli placebo (gestart bij cyclus 2) in combinatie met carboplatine (AUC 6) en paclitaxel (175 mg/m^2) gedurende 6 cycli, gevolgd door placebo alleen gedurende een totale periode van 15 maanden.
- CPB15-arm: vijf cycli bevacizumab (15 mg/kg eenmaal per 3 weken, gestart bij cyclus 2) in combinatie met 6 cycli carboplatine (AUC 6) en paclitaxel (175 mg/m^2), gevolgd door placebo alleen gedurende een totale periode van 15 maanden.
- CPB15+ -arm: vijf cycli bevacizumab (15 mg/kg eenmaal per 3 weken, gestart bij cyclus 2) in combinatie met 6 cycli carboplatine (AUC 6) en paclitaxel (175 mg/m^2), gevolgd door gebruik van bevacizumab (15 mg/kg eenmaal per 3 weken) als monotherapie gedurende een totale periode van 15 maanden.

De meerderheid van de geïncludeerde patiënten in de studie was blank (87% in alle drie de armen); de mediane leeftijd was 60 jaar in de CPP- en de CPB15-arm en 59 jaar in de CPB15+-arm; 29% van de patiënten in de CPP- of de CPB15-arm en 26% in de CPB15+-arm waren ouder dan 65 jaar. In totaal had ongeveer 50% van de patiënten een GOG PS-score van 0 op baseline, 43% een GOG PS-score van 1 en 7% een GOG PS-score van 2. De meeste patiënten hadden EOC (82% in CPP en CPB15 en 85% in CPB15+) gevolgd door PPC (16% in CPP, 15% in CPB15 en 13% in CPB15+) en FTC (1% in CPP, 3% in CPB15 en 2% in CPB15+). De meerderheid van de patiënten had een sereus adenocarcinoomhistologie-type (85% in CPP and CPB15, 86% in CPB15+). In het totaal had ongeveer 34% van de patiënten FIGO-stadium III met optimale debulking en met macroscopische residuele ziekte, 40% stadium III met suboptimale debulking en 26% had stadium IV.

Het primaire eindpunt was PFS, waarbij ziekteprogressie werd vastgesteld door de onderzoeker op basis van radiologische scans of CA125-spiegels of symptomatische achteruitgang per protocol. Daarnaast werd een vooraf gespecificeerde analyse uitgevoerd op de gegevens waarbij gevallen van CA125-progressie werden uitgesloten, als ook een onafhankelijke beoordeling van de PFS middels radiologische scans.

De studie heeft het primaire eindpunt, verbetering van de PFS, bereikt. Vergeleken met patiënten die met chemotherapie alleen werden behandeld (carboplatine en paclitaxel) in de eerstelijnssetting, hadden patiënten die bevacizumab in een dosis van 15 mg/kg eenmaal per 3 weken kregen in combinatie met chemotherapie en gevolgd door bevacizumab alleen (CPB15+), een klinisch relevante en statistisch significante verbetering van de PFS.

Bij patiënten die alleen bevacizumab in combinatie met chemotherapie kregen en vervolgens geen bevacizumab als monotherapie ontvingen (CPB15), werd geen klinisch belangrijk voordeel voor de PFS waargenomen.

De resultaten van deze studie zijn samengevat in tabel 16.

Tabel 16: Werkzaamheidsresultaten van studie GOG-0218

Progressievrije overleving (PFS) ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Mediane PFS (maanden)	10,6	11,6	14,7
Hazardratio (95%-BI) ²		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-waarde ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Objectief responspercentage ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% patiënten met objectieve respons	63,4	66,2	66,0
p-waarde		0,2341	0,2041
Totale overleving (OS) ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Mediane OS (maanden)	40,6	38,8	43,8
Hazardratio (95%-BI) ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p-waarde ³		0,2197	0,0641

¹ Door de onderzoeker bepaalde PFS-analyse conform GOG-protocol (zonder uitsluiting van CA125-progressies of NPT voorafgaand aan ziekteprogressie) met data cut-off datum 25 februari 2010.

² Ten opzichte van de controlearm; hazardratio gestratificeerd.

³ Eenzijdige log-rank p-waarde

⁴ Afhankelijk van een p-waardegrens van 0,0116.

⁵ Patiënten met meetbare ziekte op baseline.

⁶ Definitieve OS-analyse uitgevoerd op het moment dat 46,9% van de patiënten was overleden.

Er zijn vooraf gespecificeerde PFS-analyses uitgevoerd, allemaal met cut-off datum van 29 september 2009. De resultaten van deze vooraf gespecificeerde analyses zijn als volgt:

- De protocolspecifieke analyse van de door de onderzoeker bepaalde PFS (zonder uitsluiting van CA125-progressie of non-protocoltherapie [NPT]) laat een gestratificeerde hazardratio zien van 0,71 (95%-BI: 0,61-0,83, 1-zijdige log-rank p-waarde < 0,0001) wanneer CPB15+ wordt vergeleken met CPP met een mediane PFS van 10,4 maanden in de CPP-arm en 14,1 maanden in de CPB15+-arm.

- De primaire analyse van de door de onderzoeker bepaalde PFS (met uitsluiting van CA125-progressies en NPT) laat een gestratificeerde hazardratio zien van 0,62 (95%-BI: 0,52-0,75, 1-zijdige log-rank p-waarde < 0,0001) wanneer CPB15+ wordt vergeleken met CPP met een mediane PFS van 12,0 maanden in de CPP-arm en 18,2 maanden in de CPB15+-arm.
- De analyse van PFS zoals bepaald door een onafhankelijke beoordelingscommissie (met uitsluiting van NPT) laat een gestratificeerde hazardratio zien van 0,62 (95%-BI: 0,50-0,77, 1-zijdige log-rank p-waarde < 0,0001) wanneer CPB15+ wordt vergeleken met CPP met een mediane PFS van 13,1 in de CPP-arm en 19,1 maanden in de CPB15+-arm.

PFS-subgroep analyses naar stadium van de ziekte en debulking status zijn in tabel 17 samengevat. Deze resultaten laten de degelijkheid van de analyse van de PFS zien zoals in tabel 16 is weergegeven.

Tabel 17: PFS-resultaten¹ naar ziektestadium en debulking-status van studie GOG-0218

Gerandomiseerde patiënten met stadium III-ziekte, optimale debulking ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Mediane PFS (maanden)	12,4	14,3	17,5
Hazardratio (95%-BI) ⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Gerandomiseerde patiënten met stadium III-ziekte, suboptimale debulking ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Mediane PFS (maanden)	10,1	10,9	13,9
Hazardratio (95%-BI) ⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Gerandomiseerde patiënten met stadium IV-ziekte			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Mediane PFS (maanden)	9,5	10,4	12,8
Hazardratio (95%-BI) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

¹Door de onderzoeker bepaalde PFS-analyse conform GOG-protocol (zonder uitsluiting van CA125-progressies of NPT voorafgaand aan ziekteprogressie) met data cut-off datum 25 februari 2010

²Met macroscopisch residuele ziekte.

³3,7% van de totale gerandomiseerde patiëntenpopulatie was in stadium IIIB.

⁴Ten opzichte van de controlearm.

BO17707 (ICON7)

BO17707 was een tweearmige, multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label, fase III-studie die het effect van de toevoeging van bevacizumab aan carboplatine en paclitaxel bij patiënten met FIGO-stadium I of IIA (graad 3 of clear cell histologie alleen; n=142), of FIGO-stadium IIB-IV (alle graden en alle histologische types, n = 1386) epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom volgend op chirurgie vergeleek (NCI-CTCAE v.3). Voor dit onderzoek werd de FIGO-stadia versie van 1988 gebruikt.

Patiënten die eerder werden behandeld met bevacizumab of met een systemische antikankertherapie voor ovariumcarcinoom (bijv. chemotherapie, monoklonale antilichaambehandeling, behandeling met een tyrosinekinaserepmer of hormonale behandeling) of met radiotherapie van de buik of het bekken waren uitgesloten van de studie.

Een totaal aantal van 1528 patiënten werd gerandomiseerd in gelijke verhoudingen naar de volgende twee armen:

- CP-arm: 6 cycli carboplatine (AUC 6) en paclitaxel (175 mg/m²) van 3 weken
- CPB7,5+-arm: 6 cycli carboplatine (AUC 6) en paclitaxel (175 mg/m²) van 3 weken plus bevacizumab (7,5 mg/kg eenmaal per 3 weken) tot een totale behandelduur van 12 maanden

(bevacizumab werd gestart op cyclus 2 van de chemotherapie als de behandeling binnen 4 weken na chirurgie was gestart of op cyclus 1 als de behandeling was geïnitieerd na meer dan 4 weken na chirurgie).

De meerderheid van de patiënten die in de studie werd geïncludeerd was blank (96%), de mediane leeftijd was 57 jaar in beide behandelingsarmen, 25% van de patiënten was 65 jaar of ouder in beide behandelingsarmen, en ongeveer 50% van de patiënten had een ECOG PS van 1; 7% van de patiënten in iedere behandelingsarm had een ECOG PS van 2. De meerderheid van de patiënten had EOC (87,7%) gevolgd door PPC (6,9%) en FTC (3,7%) of een mengeling van de drie soorten (1,7%). De meeste patiënten zaten in FIGO-stadium III (beide armen 68%) gevolgd door FIGO-stadium IV (13% en 14%), FIGO-stadium II (10% en 11%) en FIGO-stadium I (9% en 7%). De meerderheid van de patiënten in iedere behandelingsarm (74% en 71%) had een slecht gedifferentieerde (graad 3) primaire tumor op baseline. De incidentie van elk histologisch subtype van EOC was binnen de twee behandelingsarmen vergelijkbaar; 69% van de patiënten in elke behandelingsarm had een serous adenocarcinoomhistologie-type.

Het primaire eindpunt was PFS zoals door de onderzoeker bepaald middels RECIST.

De studie heeft het primaire eindpunt, verbetering van de PFS, bereikt. Vergelijken met de patiënten die chemotherapie alleen (carboplatine en paclitaxel) kregen in de eerstelijnssetting, hadden de patiënten die bevacizumab in een dosis van 7,5 mg/kg eenmaal per 3 weken kregen in combinatie met chemotherapie gevolgd door bevacizumab als monotherapie tot een maximum van 18 kuren, een statistisch significante verbetering van de PFS.

De resultaten van deze studie zijn samengevat in tabel 18.

Tabel 18: Werkzaamheidsresultaten van studie BO17707 (ICON7)

Progressievrije overleving (PFS)		
Mediane PFS (maanden) ²	CP (n = 764) 16,9	CPB7.5+ (n = 764) 19,3
Hazardratio[95%-BI] ²	0,86 [0,75; 0,98] (p-waarde = 0,0185)	
Objectief responspercentage ¹		
Responspercentage	CP (n = 277) 54,9%	CPB7.5+ (n = 272) 64,7%
	(p-waarde = 0,0188)	
Totale overleving (OS) ³		
Mediaan (maanden)	CP (n = 764) 58,0	CPB7.5+ (n = 764) 57,4
Hazardratio [95%-BI]	0,99 [0, 85; 1. 15] (p-waarde = 0, 8910)	

¹Bij patiënten met meetbare ziekte op baseline.

²Door de onderzoeker bepaalde PFS-analyse met data cut-off datum 30 november 2010.

³De finale OS-analyse werd uitgevoerd toen 46,7% van de patiënten overleden was, met een cut-off datum van 31 maart 2013.

De primaire analyse van de door de onderzoeker bepaalde PFS met een cut-off datum van 28 februari 2010 laat een ongestratificeerde hazardratio zien van 0,79 (95%-BI: 0,68-0,91, 2-zijdige log-rank p-waarde 0,0010) met een mediane PFS van 16,0 maanden in de CP-arm en 18,3 maanden in de CPB7,5+-arm.

PFS-subgroepanalyses naar stadium van de ziekte en debulking status zijn in tabel 19 samengevat. Deze resultaten laten de degelijkheid van de primaire analyse van de PFS zien zoals in tabel 18 is weergegeven.

Tabel 19: PFS-resultaten¹ naar ziektestadium en debulking-status van studie BO17707 (ICON7)

Gerandomiseerde patiënten met stadium III-ziekte, optimale debulking ^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Mediane PFS (maanden)	17,7	19,3
Hazardratio (95%-BI) ⁴		0,89 (0,74; 1,07)
Gerandomiseerde patiënten met stadium III-ziekte, suboptimale debulking ³		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Mediane PFS (maanden)	10,1	16,9
Hazardratio (95%-BI) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
Gerandomiseerde patiënten met stadium IV-ziekte		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Mediane PFS (maanden)	10,1	13,5
Hazardratio (95%-BI) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

¹Door de onderzoeker bepaalde PFS-analyse met data cut-off datum 30 november 2010.

²Met of zonder macroscopisch residuele ziekte.

³5,8% van de totale gerandomiseerde patiëntenpopulatie was in stadium IIIB.

⁴Ten opzichte van de controlearm.

Cervixcarcinoom

GOG-0240

De werkzaamheid en veiligheid van bevacizumab werden onderzocht in combinatie met chemotherapie (paclitaxel en cisplatine of paclitaxel en topotecan) bij de behandeling van patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom in studie GOG-0240, een gerandomiseerd, vierarmig, open-label, multicenter fase III-onderzoek.

Een totaal van 452 patiënten werd gerandomiseerd naar een van de volgende behandelingen:

- Paclitaxel 135 mg/m² intraveneus gedurende 24 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² intraveneus op dag 2, elke 3 weken (q3w); of
Paclitaxel 175 mg/m² intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² intraveneus op dag 2 (q3w); of
Paclitaxel 175 mg/m² intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² intraveneus op dag 1 (q3w)
- Paclitaxel 135 mg/m² intraveneus gedurende 24 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² intraveneus op dag 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intraveneus op dag 2 (q3w); of
Paclitaxel 175 mg/m² intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² intraveneus op dag 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intraveneus op dag 2 (q3w); of
Paclitaxel 175 mg/m² intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² intraveneus op dag 1 plus bevacizumab 15 mg/kg intraveneus op dag 1 (q3w)
- Paclitaxel 175 mg/m² intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en topotecan 0,75 mg/m² intraveneus gedurende 30 minuten op dag 1-3 (q3w)

- Paclitaxel 175 mg/m² intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en topotecan 0,75 mg/m² intraveneus gedurende 30 minuten op dag 1-3 plus bevacizumab 15 mg/kg intraveneus op dag 1 (q3w)

Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname hadden een aanhoudend, recidiverend of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom, adenosquameuscarcinoom, of adenocarcinoom van de cervix dat niet in aanmerking kwam voor curatieve behandeling door middel van een operatie en/of bestralingstherapie en die niet eerder waren behandeld met bevacizumab of andere VEGF-inhibitoren of middelen die aan de VEGF-receptor binden.

De mediane leeftijd van de patiënten in de chemotherapie-arm was 46,0 (bereik: 20-83) jaar en in de chemotherapie+bevacizumab-arm 48,0 (bereik: 22-85) jaar. In totaal waren 9,3% van de patiënten in de chemotherapie-arm en 7,5% van de patiënten in de chemotherapie+bevacizumab-arm ouder dan 65 jaar.

Van de 452 op baseline gerandomiseerde patiënten was de meerderheid blank (80,0% in de chemotherapie-arm en 75,3% in de chemotherapie+bevacizumab-arm), hadden plaveiselcelcarcinoom (67,1% in de chemotherapie-arm en 69,6% in de chemotherapie+bevacizumab-arm), hadden aanhoudende/recidiverende ziekte (83,6% in de chemotherapie-arm en 82,8% in de chemotherapie+bevacizumab-arm), hadden 1-2 metastasen (72,0% in de chemotherapie-arm en 76,2% in de chemotherapie+bevacizumab-arm), waren de lymfeklieren betrokken (50,2% in de chemotherapie-arm en 56,4% in de chemotherapie+bevacizumab-arm) en hadden een platinumvrij interval van ≥ 6 maanden (72,5% in de chemotherapie-arm en 64,4% in de chemotherapie+bevacizumab-arm).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was OS. Secundaire werkzaamheidseindpunten waren PFS en objectief responspercentage. De resultaten van de primaire analyse en de follow-up analyse worden respectievelijk weergegeven in tabel 25 en tabel 26 naar bevacizumabbehandeling en onderzoeksbehandeling.

Tabel 20: Werkzaamheidsresultaten van studie GOG-0240 naar bevacizumabbehandeling

	Chemotherapie (n = 225)	Chemotherapie+bevacizumab (n = 227)
Primair eindpunt		
Totale overleving – Primaire analyse⁶		
Mediaan (maanden) ¹	12,9	16,8
Hazardratio [95%-BI]	0,74 [0,58; 0,94] (p-waarde ⁵ = 0,0132)	
Totale overleving – Follow-up analyse⁷		
Mediaan (maanden) ¹	13,3	16,8
Hazardratio [95%-BI]	0,76 [0,62; 0,94] (p-waarde ^{5,8} = 0,0126)	
Secundaire eindpunten		
Progressievrije overleving– Primaire analyse⁶		
Mediane progressievrije overleving (maanden) ¹	6,0	8,3
Hazardratio [95%-BI]	0,66 [0,54; 0,81] (p-waarde ⁵ < 0,0001)	
Beste totale respons– Primaire analyse⁶		
Responders (Responpercentage ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95%-BI voor responpercentages ³	[27,6% - 40,4%]	[38,8% - 52,1%]
Verskil in responpercentages	11,60%	
95%-BI voor verschil in responpercentages ⁴	[2,4% - 20,8%]	
p-waarde (Chi-kwadraattest)	0,0117	

¹Kaplan-Meierschattingen

²Patiënten en percentage van patiënten met de beste totale respons of bevestigde complete respons of partiële respons; percentage berekend bij patiënten met meetbare ziekte bij baseline

³95%-BI voor een binomiaal voorbeeld volgens de Pearson-Clopper methode

⁴Ongeveer 95%-BI voor verschil van twee waarden volgens de Hauck-Anderson methode

⁵Log-rank test (gestratificeerd)

⁶Primaire analyse werd uitgevoerd met data cut-off datum van 12 december 2012 en wordt beschouwd als de finale analyse

⁷Follow-up analyse werd uitgevoerd met data cut-off datum van 7 maart 2014

⁸p-waarde enkel weergegeven voor beschrijvend doeleinde

Tabel 21: Totale overlevingsresultaten van studie GOG-0240 naar onderzoeksbehandeling

Behandelingsvergelijking	Andere factor	Totale overleving – Primaire analyse ¹ Hazardratio (95%-BI)	Totale overleving- Follow-up analyse ² Hazardratio (95%-BI)
Bevacizumab vs. geen bevacizumab	Cisplatine+ paclitaxel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 vs. 14,3 maanden; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 vs. 15,0 maanden; p = 0,0584)
	Topotecan+ paclitaxel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 vs. 11,9 maanden; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 vs. 12,0 maanden; p = 0,1342)
Topotecan+ paclitaxel vs. cisplatine+ paclitaxel	Bevacizumab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 vs. 17,5 maanden; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 vs. 17,5 maanden; p = 0,3769)
	Geen bevacizumab	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 vs. 14,3 maanden; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 vs. 15,0 maanden; p = 0,6267)

¹Primaire analyse werd uitgevoerd met data cut-off datum van 12 december 2012 en wordt beschouwd als de finale analyse

²Follow-up analyse werd uitgevoerd met data cut-off datum van 7 maart 2014, alle p-waarden zijn enkel weergegeven voor beschrijvend doeleinde

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat bevacizumab bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstkanker, adenocarcinoom van het colon en het rectum, longkanker (kleincellig en niet-kleincellig carcinoom), nier- en nierbekkenkanker (met uitzondering van nefroblastoom, nefroblastomatose, clear cell sarcoom, mesoblastisch nefroom, renaal medullair carcinoom en rabdoïde niertumor), ovariumcarcinoom (rabdomyosarcoom en kiemceltumoren uitgezonderd), tubacarcinoom (rabdomyosarcoom en kiemceltumoren uitgezonderd), peritoneaal carcinoom (blastomen en sarcomen uitgezonderd) en cervix- en corpus uteri-carcinoom.

Hooggradig glioom

Bij 2 eerdere studies met een totaal van 30 kinderen van > 3 jaar oud met recidiverend of progressief hooggradig glioom werd geen anti-tumoractiviteit waargenomen na behandeling met bevacizumab en irinotecan (CPT-11). Er is te weinig informatie om de veiligheid en werkzaamheid van bevacizumab bij kinderen met nieuw-gediagnosticeerd hooggradig glioom te bepalen.

- In een studie zonder controlegroep (PBTC-022) werden 18 kinderen met recidiverend of progressief niet-pontien hooggradig glioom (waaronder 8 met glioblastoom [WHO-graad 4], 9 met anaplastisch astrocytoom [graad 3] en 1 met anaplastisch oligodendroglioom [graad 3]) behandeld met bevacizumab (10 mg/kg) met een tussenpoos van 2 weken. Na de eerste behandeling werden de kinderen behandeld met bevacizumab in combinatie met CPT-11 (125-350 mg/m²) eenmaal per 2 weken tot aan ziekteprogressie. Er waren geen objectieve (partiële of complete) radiologische responsen (Macdonald-criteria). Zowel arteriële hypertensie en vermoeidheid als CZS-ischemie met acute neurologische uitval werden als toxiciteit en bijwerkingen waargenomen.
- In een retrospectieve serie van een enkel instituut werden 12 opeenvolgende (2005 tot 2008) kinderen met recidiverend of progressief hooggradig glioom (3 met WHO-graad 4, 9 met graad 3) elke 2 weken behandeld met bevacizumab (10 mg/kg) en irinotecan (125 mg/m²). Er waren geen complete responsen en 2 partiële responsen (Macdonald-criteria).

In een gerandomiseerd fase II-onderzoek (BO25041) werden in totaal 121 patiënten in de leeftijd van ≥ 3 jaar tot < 18 jaar met nieuw-gediagnosticeerd supratentoriaal of infratentoriaal cerebellair, of pedunculair hooggradig glioom (HGG), behandeld met postoperatieve radiotherapie (RT) en adjuvant temozolomide (T) met en zonder bevacizumab: intraveneus, 10 mg/kg elke 2 weken.

Het onderzoek heeft niet het primaire eindpunt gehaald om significante verbetering van voorvalvrije overleving (EFS) aan te tonen (beoordeeld door de centrale radiologische beoordelingscommissie (CRRC)) wanneer bevacizumab werd toegevoegd aan de RT/T-arm vergeleken met RT/T alleen (HR = 1,44; 95%-BI: 0,90, 2,30). Deze resultaten waren vergelijkbaar met die van verschillende sensitiviteitsanalyses en voor klinisch relevante subgroepen. De resultaten van alle secundaire eindpunten (EFS beoordeeld door de onderzoeker, ORR en OS) waren vergelijkbaar en lieten geen verbetering zien wanneer bevacizumab werd toegevoegd aan de RT/T-arm vergeleken met de RT/T-arm alleen.

De toevoeging van bevacizumab aan RT/T leverde geen klinisch voordeel op in onderzoek BO25041 bij 60 evalueerbare kinderen met nieuw-gediagnosticeerd supratentoriaal of infratentoriaal cerebellair, of pedunculair hooggradig glioom (HGG) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Wekedelensarcoom

In een gerandomiseerd fase II-onderzoek (BO20924) werden in totaal 154 patiënten in de leeftijd van ≥ 6 maanden tot < 18 jaar met nieuw-gediagnosticeerd gemetastaseerd rabdomyosarcoom of andere wekedelen sarcomen behandeld met de standaardbehandeling (een inductiefase met ifosfamide+vincristine+ actinomycine+doxorubicine (IVADo)/ifosfamide+vincristine+ actinomycine (IVA) +/- lokale behandeling gevolgd door een onderhoudsfase met vinorelbine en cyclofosfamide) met of zonder bevacizumab (2,5 mg/kg/week) gedurende een totale periode van ongeveer 18 maanden. Op het moment van de finale primaire analyse werd er door de onafhankelijke beoordelingscommissie

geen statistisch significant verschil gevonden tussen de beide behandelarmen in het primaire eindpunt voorvalvrije overleving (EFS), met een hazardratio van 0,93 (95%-BI: 0,61; 1,41; p-waarde = 0,72). Het verschil in objectief responspercentage (ORR) tussen de twee behandelarmen was volgens de onafhankelijke beoordelingscommissie 18% (BI: 0,6%; 35,3%) bij de weinige patiënten die een evalueerbare tumor hadden bij baseline en een bevestigde respons voordat enige lokale therapie werd gegeven: 27/75 patiënten (36%, 95%-BI: 25,2%; 47,9%) voor de behandelarm met chemotherapie en 34/63 patiënten (54%, 95%-BI: 40,9%; 66,6%) voor de behandelarm met bevacizumab+chemotherapie. De finale analyses van de totale overleving (OS) toonden geen significant klinisch voordeel aan van de toevoeging van bevacizumab aan de chemotherapie bij deze patiëntenpopulatie.

De toevoeging van bevacizumab aan de standaardbehandeling leverde geen klinisch voordeel op in klinisch onderzoek BO20924 bij 71 evalueerbare kinderen (in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar) met gemetastaseerd rhabdomyosaroom of andere wekedelen sarcomen (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij pediatrische patiënten).

De incidentie van bijwerkingen, waaronder bijwerkingen van graad ≥ 3 en ernstige bijwerkingen, was vergelijkbaar in beide behandelarmen. In geen van beide behandelarmen kwam een fatale bijwerking voor; alle overlijdensgevallen waren te wijten aan ziekteprogressie. Toevoeging van bevacizumab aan de multimodale standaardbehandeling leek goed getolereerd te worden in deze pediatrische populatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische gegevens voor bevacizumab zijn beschikbaar uit tien klinische onderzoeken bij patiënten met solide tumoren. In alle klinische onderzoeken werd bevacizumab toegediend als een intraveneuze infusie. De infusiesnelheid was gebaseerd op verdraagzaamheid, met een initiële infusieduur van 90 minuten. De farmacokinetiek van bevacizumab was lineair bij doseringen van 1 tot 10 mg/kg.

Distributie

De standaardwaarde voor centraal volume (V_c) was respectievelijk 2,73 l en 3,28 l voor vrouwelijke en mannelijke patiënten, wat binnen het bereik valt zoals beschreven voor IgGs en andere monoklonale antilichamen. De standaardwaarde voor perifeer volume (V_p) was respectievelijk 1,69 l en 2,35 l voor vrouwelijke en mannelijke patiënten, indien bevacizumab gelijktijdig werd toegediend met antineoplastische middelen. Na correctie voor lichaamsgewicht, hadden mannelijke patiënten een groter V_c (+ 20%) dan vrouwelijke patiënten.

Biotransformatie

Beoordeling van het bevacizumab metabolisme in konijnen na een enkele intraveneuze dosis van ^{125}I - bevacizumab gaf aan dat het metabole profiel gelijk was aan wat verwacht werd voor een natuurlijk IgG-molecuul dat zich niet bindt aan VEGF. Het metabolisme en de eliminatie van bevacizumab zijn vergelijkbaar met dat van endogeen IgG, d.w.z. hoofdzakelijk via proteolytische katabolisme door het gehele lichaam, inclusief endotheelcellen en is niet hoofdzakelijk afhankelijk van eliminatie door de nieren en de lever. Het binden van IgG aan de FcRn-receptor resulteert in een bescherming van cellulair metabolisme en een lange terminale halfwaardetijd.

Eliminatie

De waarde voor klaring is, gemiddeld, gelijk aan respectievelijk 0,188 en 0,220 l/dag voor vrouwelijke en mannelijke patiënten. Na correctie voor lichaamsgewicht, hadden mannelijke patiënten een hogere klaring van bevacizumab (+ 17%) dan vrouwen. Volgens het twee-compartimentenmodel, is de eliminatiehalfwaardetijd 18 dagen voor een standaard vrouwelijke patiënt en 20 dagen voor een standaard mannelijke patiënt.

Lage albumine en hoge tumorlast kunnen in het algemeen een indicatie zijn voor de ernst van de ziekte. De klaring van bevacizumab was ongeveer 30% sneller bij patiënten met lage serum

albuminewaarden en 7% sneller bij personen met hoge tumorlast in vergelijking met een standaardpatiënt met mediane waarden voor albumine en tumorlast.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

De populatie farmacokinetiek bij volwassen en pediatrische patiënten werd geanalyseerd om de effecten van demografische karakteristieken te evalueren. Bij volwassenen gaven de resultaten geen significante verschillen in de farmacokinetiek van bevacizumab aan in relatie tot leeftijd.

Verminderde nierfunctie

Er zijn geen studies uitgevoerd om de farmacokinetiek van bevacizumab te onderzoeken bij patiënten met een verminderde nierfunctie, omdat de nieren niet de voornaamste organen zijn voor het metaboliseren van bevacizumab of voor de excretie.

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen studies uitgevoerd om de farmacokinetiek van bevacizumab te onderzoeken bij patiënten met een verminderde leverfunctie, omdat de lever niet het voornaamste orgaan is voor het metaboliseren van bevacizumab of voor de excretie.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van bevacizumab werd geëvalueerd door middel van een populatie-farmacokinetisch model bij 152 kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (7 maanden tot 21 jaar; 5,9 kg tot 125 kg) uit 4 klinische onderzoeken die uitgevoerd werden bij pediatrische patiënten. De farmacokinetische gegevens tonen aan dat de klaring en het distributievolume van bevacizumab vergelijkbaar zijn bij pediatrische patiënten en jongvolwassenen na standaardisatie naar lichaamsgewicht, met een trend tot lagere blootstelling bij een lager lichaamsgewicht. De farmacokinetiek van bevacizumab was niet leeftijdsafhankelijk wanneer rekening werd gehouden met lichaamsgewicht.

De farmacokinetiek van bevacizumab werd goed gekarakteriseerd met het pediatrische populatie-farmacokinetisch model bij 70 patiënten in onderzoek BO20924 (1,4 tot 17,6 jaar; 11,6 kg tot 77,5 kg) en 59 patiënten in onderzoek BO25041 (1 tot 17 jaar; 11,2 kg tot 82,3 kg). In onderzoek BO20924 was de blootstelling aan bevacizumab over het algemeen lager dan bij een typische volwassen patiënt die behandeld werd met dezelfde dosis. In onderzoek BO25041 was de blootstelling aan bevacizumab vergelijkbaar met een typische volwassen patiënt die behandeld werd met dezelfde dosis. Beide onderzoeken lieten een trend zien waarbij de blootstelling aan bevacizumab lager werd bij een lager lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies met een duur tot 26 weken bij cynomolgus-ape, werd fysieke dysplasie waargenomen bij jonge dieren met open groeischijven, bij gemiddelde bevacizumab serumconcentraties onder de verwachte humane therapeutische gemiddelde serumconcentraties. Bij konijnen, werd gezien dat bevacizumab de wondgenezing remt bij doses die lager zijn dan de voorgestelde klinische dosis. Effecten op wondgenezing bleken volledig reversibel te zijn.

Er zijn geen studies uitgevoerd om het mutagene en carcinogene vermogen van bevacizumab te beoordelen.

Er zijn geen specifieke dierproeven uitgevoerd om het effect op de vruchtbaarheid te evalueren. Een nadelig effect op de vruchtbaarheid bij vrouwen kan echter verwacht worden daar herhaalde doses toxiciteitstudies bij dieren verandering van de rijping van ovariumfollikels en een vermindering/afwezigheid van corpora lutea en daarmee in verband staande vermindering in gewicht van ovaria en uterus als ook een vermindering in het aantal menstruele cycli, hebben laten zien.

Bevacizumab blijkt embryotoxisch en teratogeen te zijn wanneer het wordt toegediend aan konijnen. Waargenomen effecten omvatten verminderingen in lichaamsgewicht van moeder en foetus, een

toegenomen aantal foetale resorpties en een verhoogde incidentie van specifiek grove en skeletachtige foetale misvormingen. Nadelige effecten op de foetus zijn waargenomen bij alle geteste doseringen, waarvan de laagste dosis resulteerde in gemiddelde serumconcentraties ongeveer 3 maal groter dan bij mensen die 5 mg/kg elke 2 weken kregen. Informatie over foetale misvormingen, waargenomen na het op de markt komen, wordt weergegeven in rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding en rubriek 4.8 Bijwerkingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumfosfaat (E339)
 α , α - trehalosedihydraat
Polysorbaat 20 (E432)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

2 jaar

Verdund geneesmiddel

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 48 uur bij 2°C tot 30°C in 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie. Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Wanneer het niet direct gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd en condities tijdens gebruik en deze zullen gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaats gevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

4 ml concentraat in een flacon (Type I helder glas) met een 20 mm stop van chlorobutyl en een filmlaag van flurotec, afgedicht met een aluminium afdichting met plastic flip-offdop, bevat 100 mg bevacizumab. De flacons zijn verpakt in verpakkingen van 1 of 5 flacons.

16 ml concentraat in een flacon (Type I helder glas) met een 20 mm stop van chlorobutyl en een filmlaag van flurotec, afgedicht met een aluminium afdichting met plastic flip-offdop, bevat 400 mg bevacizumab. De flacons zijn verpakt in verpakkingen van 1, 2 of 3 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Lextemy moet door een medisch deskundige op aseptische wijze bereid worden om de steriliteit van de bereide oplossing te garanderen. Een steriele naald en spuit moeten gebruikt worden om Lextemy te bereiden.

De benodigde hoeveelheid bevacizumab dient te worden opgezogen en verdund tot het benodigde toedieningsvolume met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. De concentratie van de uiteindelijke bevacizumab-oplossing dient tussen de 1,4 mg/ml en de 16,5 mg/ml te liggen. In de meeste gevallen kan de benodigde hoeveelheid Lextemy worden verdund met 0,9% natriumchloride-oplossing voor injectie tot een totaal volume van 100 ml.

Voorafgaand aan gebruik dienen parenterale oplossingen visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring.

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen Lextemy en polyvinylchloride of polyolefine zakken of infusiesets.

Lextemy kan slechts eenmalig worden gebruikt, omdat het middel geen conserveermiddel bevat.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin, 13
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1516/001
EU/1/20/1516/002
EU/1/20/1516/003
EU/1/20/1516/004
EU/1/20/1516/005

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. **FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. **ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologische werkzame stof

Biocon Biologics India Limited
Special Economic Zone
Plot No.: 2, 3, 4 & 5, Phase- IV
Bommasandra-Jigani Link Road
Bommasandra Post
Bengaluru
Karnataka - 560099
India

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court
Northern Cross
Malahide Road
Dublin 17
Ierland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Duitsland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in de module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lextemy 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
bevacizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 100 mg bevacizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumfosfaat (E339), α , α -trehalosedihydraat, polysorbaat 20 (E432), water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie.

1 flacon van 4 ml
5 flacons van 4 ml

100 mg/4 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin, 13
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1516/001 – 1 flacon
EU/1/20/1516/002 – 5 flacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Lextemy 25 mg/ml steriel concentraat
bevacizumab
Voor i.v. gebruik na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg/4 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lextemy 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
bevacizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 400 mg bevacizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumfosfaat (E339), α , α -trehalosedihydraat, polysorbaat 20 (E432), water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie.

1 flacon van 16 ml
2 flacons van 16 ml
3 flacons van 16 ml

400 mg/16 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin, 13
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1516/003 – 1 flacon
EU/1/20/1516/004 – 2 flacons
EU/1/20/1516/005 – 3 flacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Lextemy 25 mg/ml steriel concentraat
bevacizumab
Voor i.v. gebruik na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

400 mg/16 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Lextemy 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bevacizumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lextemy en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lextemy en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Lextemy bevat de werkzame stof bevacizumab, een humaan monoklonaal antilichaam (een type eiwit dat normaal geproduceerd wordt door het immuunsysteem om het lichaam te helpen zich te beschermen tegen infectie en kanker). Bevacizumab bindt selectief aan een eiwit dat vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) wordt genoemd. VEGF wordt aangetroffen aan de binnenkant van bloed- en lymfevaten in het lichaam. Het VEGF-eiwit zorgt ervoor dat bloedvaten binnen tumoren groeien; deze bloedvaten leveren voedingsstoffen en zuurstof aan de tumor. Wanneer bevacizumab eenmaal gebonden is aan VEGF, wordt tumorgroei voorkomen door het blokkeren van de groei van bloedvaten die voedingsstoffen en zuurstof naar de tumor brengen.

Lextemy is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde kanker van de dikke darm, d.w.z. van het colon (de karteldarm) of het rectum (de endeldarm). Lextemy wordt gebruikt in combinatie met behandeling met chemotherapie die een geneesmiddel bevat dat fluoropyrimidine heet.

Lextemy wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde borstkanker. Wanneer het wordt gebruikt bij patiënten met borstkanker, wordt het toegediend in combinatie met een chemotherapiegeneesmiddel dat paclitaxel of capecitabine heet.

Lextemy wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker. Lextemy zal toegediend worden in combinatie met een platinumbevattende chemotherapiekuur.

Lextemy wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker wanneer de kankercellen bepaalde veranderingen (mutaties) hebben van het eiwit dat epidermale groeifactorreceptor (EGFR) heet. Lextemy zal toegediend worden in combinatie met erlotinib.

Lextemy wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde nierkanker. Wanneer het wordt gebruikt bij patiënten met nierkanker, zal het worden toegediend met een ander type geneesmiddel dat interferon heet.

Lextemy wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker. Wanneer het wordt gebruikt bij patiënten met epitheliale eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, zal het worden toegediend in combinatie met carboplatine en paclitaxel.

Lextemy wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met aanhoudende, teruggekomen of gevorderde baarmoederhalskanker. Lextemy zal worden toegediend in combinatie met paclitaxel en cisplatine, of anders met paclitaxel en topotecan, bij patiënten die geen platinumbevattende behandeling kunnen ontvangen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor Chinese hamster ovarium (CHO) celproducten of andere recombinante humane of gehumaniseerde antilichamen.
- U bent zwanger.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend.

- Het is mogelijk dat Lextemy het risico op het ontwikkelen van gaten in de darmwand verhoogt. Wanneer u een aandoening heeft die een ontsteking in de buik veroorzaakt (bijv. diverticulitis, maagzweren, colitis in verband met chemotherapie), bespreek dit met uw arts.
- Lextemy kan het risico op het ontwikkelen van ongewone verbindingen of gangen tussen twee organen of vaten verhogen. Het risico op het ontwikkelen van verbindingen tussen de vagina en andere delen van de darm kan verhoogd zijn als u aanhoudende, teruggekomen of gevorderde baarmoederhalskanker heeft.
- Dit middel kan het risico op bloedingen of het risico op problemen met wondgenezing na een operatie verhogen. Wanneer u een operatie moet ondergaan of wanneer u een zware operatie heeft ondergaan in de laatste 28 dagen of wanneer u nog steeds een ongenezen wond heeft als gevolg van een operatie mag u Lextemy niet toegediend krijgen.
- Lextemy kan het risico op het ontwikkelen van ernstige infecties van de huid of diepere huidlagen verhogen, vooral als u gaten in de darmwand of problemen met wondgenezing heeft gehad.
- Lextemy kan het risico op hoge bloeddruk verhogen. Raadpleeg uw arts wanneer u een hoge bloeddruk heeft die niet goed onder controle is met bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Het is belangrijk om ervoor te zorgen dat uw bloeddruk onder controle is voordat de behandeling met Lextemy gestart wordt.
- Als u een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie) heeft of heeft gehad.
- Dit middel verhoogt het risico op eiwit in uw urine, in het bijzonder wanneer u al een hoge bloeddruk heeft.
- Het risico op het ontwikkelen van bloedstolsels in uw arteriën (een type bloedvat) kan verhoogd zijn als u ouder bent dan 65 jaar, als u diabetes heeft, of als u in het verleden bloedstolsels in uw arteriën heeft gehad. Raadpleeg dan uw arts, aangezien bloedstolsels tot een hartaanval of beroerte kunnen leiden.
- Lextemy kan ook het risico op het ontwikkelen van bloedstolsels in uw aders (een type bloedvat) verhogen.

- Dit middel kan bloedingen veroorzaken, in het bijzonder tumorgerelateerde bloedingen. Raadpleeg uw arts wanneer u of uw familie de neiging tot bloedingsproblemen heeft of wanneer u bloedverdunnende geneesmiddelen gebruikt om welke reden dan ook.
- Het is mogelijk dat Lextemy bloedingen in en rondom uw hersenen kan veroorzaken. Bespreek dit met uw arts wanneer u uitzaaiingen van uw kanker heeft die uw hersenen aantasten.
- Het is mogelijk dat Lextemy het risico op bloedingen in uw longen, waaronder ophoesten of spugen van bloed, verhoogt. Bespreek dit met uw arts als u dit in het verleden heeft meegemaakt.
- Lextemy kan het risico op het ontwikkelen van een zwak hart verhogen. Het is belangrijk dat uw arts het weet als u ooit anthracyclines heeft gebruikt (bijvoorbeeld doxorubicine, een bepaald type chemotherapie dat gebruikt wordt voor de behandeling van sommige vormen van kanker) of radiotherapie op uw borst heeft gehad of een hartaandoening heeft gehad.
- Dit middel kan infecties en een afname van het aantal neutrofielen (een soort bloedcel die belangrijk is bij de bescherming tegen bacteriën) veroorzaken.
- Het is mogelijk dat Lextemy overgevoeligheid en/of infusiereacties (reacties die gerelateerd zijn aan de injectie van uw geneesmiddel) kan veroorzaken. Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u in het verleden problemen heeft ervaren na injecties, zoals duizeligheid/gevoel van flauwvallen, benauwdheid, zwellingen of huiduitslag.
- Een zeldzame neurologische bijwerking genaamd posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) is in verband gebracht met Lextemybehandeling. Raadpleeg uw arts wanneer u hoofdpijn, veranderingen in het zicht, verwardheid of een toeval met of zonder hoge bloeddruk heeft.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt, zelfs wanneer de bovengenoemde punten alleen in het verleden op u van toepassing waren.

Voordat u Lextemy krijgt of tijdens uw behandeling met Lextemy:

- als u pijn heeft, of pijn heeft gehad in uw mond, tanden en/of kaak, zwelling of zweren in de mond heeft, een verdoofd of zwaar gevoel in de kaak heeft, of als een van de tanden loszit, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts en tandarts.
- als u een invasieve tandheelkundige ingreep of een tandheelkundige operatie moet ondergaan, vertel uw tandarts dan dat u wordt behandeld met Lextemy, vooral als u ook bisfosfonaten per injectie in uw bloed krijgt, of heeft gekregen.

U kunt geadviseerd worden om een tandheelkundig onderzoek te ondergaan voordat u start met de behandeling met Lextemy.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Lextemy bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aanbevolen omdat de veiligheid en het voordeel niet zijn vastgesteld in deze patiëntenpopulatie.

Het afsterven van botweefsel (osteonecrose) in andere botten dan de kaak is gemeld bij kinderen tot 18 jaar die werden behandeld met Lextemy.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lextemy nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Combinatie van Lextemy met een ander geneesmiddel, genaamd sunitinibmalaat (wordt voorgeschreven bij nier- en maagdarmkanker) kan ernstige bijwerkingen veroorzaken. Bespreek dit met uw arts om er zeker van te zijn dat u deze combinatie van geneesmiddelen niet gebruikt.

Vertel het uw arts als u platinum- of taxaanbevattende behandelingen gebruikt voor long- of gemetastaseerde borstkanker. Deze behandelingen kunnen in combinatie met Lextemy het risico op ernstige bijwerkingen verhogen.

Vertel het uw arts indien u recentelijk radiotherapie heeft gekregen, of nog steeds krijgt.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

U mag Lextemy niet gebruiken wanneer u zwanger bent. Lextemy kan schade aan uw ongeboren baby veroorzaken omdat het de vorming van nieuwe bloedvaten kan remmen. Uw arts moet u adviseren over anticonceptie tijdens behandeling met Lextemy en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis van Lextemy.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent, zwanger wordt tijdens de behandeling met dit middel, of op korte termijn zwanger wilt worden.

U mag geen borstvoeding geven aan uw baby tijdens de behandeling met Lextemy en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis Lextemy omdat Lextemy de groei en ontwikkeling van uw baby kan verstoren.

Lextemy kan de vruchtbaarheid van de vrouw aantasten. Raadpleeg uw arts voor meer informatie.

Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige om advies voordat u begint met het gebruik van een geneesmiddel.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet aangetoond dat Lextemy uw vermogen om te rijden of machines te gebruiken vermindert. Echter, slaperigheid en flauwvallen zijn gemeld na het gebruik van Lextemy. Wanneer u symptomen krijgt die invloed hebben op uw zicht of concentratie, of op uw reactievermogen, rij dan niet en gebruik geen machines totdat de symptomen zijn verdwenen.

Lextemy bevat natrium.

Dit geneesmiddel bevat 4,196 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout/tafelzout) per 4 ml flacon. Dit komt overeen met 0,21% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 16,784 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout/tafelzout) per 16 ml flacon. Dit komt overeen met 0,84% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Dosering en frequentie van toediening

De dosis Lextemy die nodig is, hangt af van uw lichaamsgewicht en het soort kanker dat behandeld wordt. De aanbevolen dosis is 5 mg, 7,5 mg, 10 mg of 15 mg per kilogram van uw lichaamsgewicht. Uw arts zal u een dosis voorschrijven die goed is voor u. U zult eenmaal per twee of eenmaal per 3 weken behandeld worden met Lextemy. Het aantal infusies dat u ontvangt, zal afhankelijk zijn van de manier waarop u op de behandeling reageert; u moet doorgaan met het gebruik van dit geneesmiddel totdat Lextemy de groei van uw tumor niet meer remt. Uw arts zal dit met u bespreken.

Wijze van toediening en toedieningsweg

Lextemy is een concentraat voor oplossing voor infusie. Afhankelijk van de aan u voorgeschreven dosis, zal vóór gebruik een gedeelte of de gehele inhoud van de flacon met Lextemy opgelost worden in een natriumchloride-oplossing. Een arts of verpleegkundige zal u deze verdunde Lextemy-oplossing toedienen via intraveneuze infusie (een infuus in uw bloedvat). De eerste infusie zal gedurende 90 minuten worden gegeven. Wanneer dit goed verdragen wordt, zal de tweede infusie gedurende 60 minuten worden gegeven. Latere infusies kunnen gedurende 30 minuten worden toegediend.

De toediening van Lextemy dient tijdelijk onderbroken te worden:

- wanneer u ernstig hoge bloeddruk krijgt, die behandeld moet worden met bloeddrukgeneesmiddelen,
- wanneer u problemen heeft met wondgenezing na een operatie,
- wanneer u een operatie ondergaat.

De toediening van Lextemy dient permanent gestopt te worden wanneer u het volgende ontwikkelt:

- ernstig hoge bloeddruk die niet onder controle gebracht kan worden met bloeddrukgeneesmiddelen; of een plotselinge ernstige stijging in bloeddruk,
- aanwezigheid van eiwit in uw urine, gepaard gaande met zwelling van uw lichaam,
- een gat in uw darmwand,
- een ongewone buisvormige verbinding of doorgang tussen de luchtpijp en de slokdarm, tussen inwendige organen en huid, tussen de vagina en delen van de darm of tussen andere weefsels die normaal gesproken niet verbonden zijn (fistels) en die door uw arts ernstig gevonden worden,
- ernstige infecties van de huid of van diepere huidlagen,
- een bloedstolsel in uw aderen,
- een bloedstolsel in de bloedvaten van uw longen,
- elke ernstige bloeding.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

- U kunt een ernstige migraine ontwikkelen. Wanneer dit gebeurt, bespreek dit dan onmiddellijk met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Heeft u een toediening gemist?

- Uw arts zal beslissen wanneer uw volgende dosis Lextemy gegeven moet worden. U zult dit met uw arts moeten bespreken.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stoppen met de behandeling met Lextemy kan het effect op de tumorgroei beëindigen. Stop niet met de behandeling met Lextemy tenzij u dit met uw arts heeft overlegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

De hieronder beschreven bijwerkingen zijn waargenomen wanneer Lextemy gegeven werd samen met chemotherapie. Dit betekent niet noodzakelijk dat deze bijwerkingen per se veroorzaakt werden door Lextemy.

Allergische reacties

Als bij u een allergische reactie optreedt, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts of aan iemand van de medische staf. De kenmerken kunnen zijn: moeite met ademen of pijn op de borst. U kunt ook roodheid van de huid, blozen of huiduitslag, rillingen en beven, misselijkheid of braken ervaren.

U moet onmiddellijk hulp zoeken wanneer u één van onderstaande bijwerkingen ondervindt.

Ernstige bijwerkingen die **zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) kunnen voorkomen, omvatten:

- hoge bloeddruk,
- gevoelloosheid van of tintelingen in de handen en voeten,
- verlaagd aantal bloedcellen, waaronder witte bloedcellen die helpen bij het bestrijden van infecties (wat samen kan gaan met koorts) en cellen die helpen om het bloed te laten stollen,
- zich zwak voelen en geen energie hebben,
- vermoeidheid,
- diarree, misselijkheid, braken en buikpijn.

Ernstige bijwerkingen die **vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) kunnen voorkomen, omvatten:

- perforatie van de darm,
- bloedingen, waaronder bloedingen in de longen bij patiënten met niet-kleincellige longkanker,
- verstopping van de slagaders door een bloedstolsel,
- verstopping van de aders door een bloedstolsel,
- verstopping van de bloedvaten van de longen door een bloedstolsel,
- verstopping van de aders van de benen door een bloedstolsel,
- hartfalen,
- problemen met wondgenezing na een operatie,
- roodheid, vervellen, gevoeligheid, pijn of blaarvorming op de vingers of voeten,
- verlaagd aantal rode bloedcellen in het bloed,
- gebrek aan energie,
- maag- en darmaandoening,
- spier- en gewrichtspijn, spierzwakte,
- droge mond in combinatie met dorst en/of minder of donkere urine,
- ontstekingsreactie van de slijmvliezen van de mond, darm, longen en luchtwegen, voortplantingsorganen en urinewegen,
- zweren in de mond en de buis van de mond naar de maag, die pijnlijk kunnen zijn en problemen geven met slikken,
- pijn, waaronder hoofdpijn, rugpijn en pijn in het bekken en anale gebied,
- plaatselijke pusophoping,
- infectie, voornamelijk infectie in het bloed of in de blaas,
- verminderde bloedtoevoer naar de hersenen of een beroerte,
- slaperigheid,
- neusbloedingen,
- verhoogde hartslag,
- darmverstopping,
- afwijking bij urinetest (eiwit in de urine),
- kortademigheid of een laag zuurstofniveau in het bloed,
- infecties van de huid of van diepere huidlagen,
- fistels: ongewone buisvormige verbinding tussen inwendige organen en huid of andere weefsels die normaal gesproken niet verbonden zijn, inclusief verbindingen tussen de vagina en de darm bij patiënten met baarmoederhalskanker.

Ernstige bijwerkingen waarvan de frequentie **niet bekend** is (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald), omvatten:

- ernstige infecties van de huid of van onderhuidse lagen, met name als u perforaties had in de darmwand of problemen heeft gehad met wondgenezing,
- allergische reacties (de verschijnselen kunnen zijn: moeite met ademen, roodheid van het gezicht, uitslag, lage bloeddruk of hoge bloeddruk, lage zuurstofspiegels in het bloed, pijn op de borst, of misselijkheid/braken),
- een negatief effect op de mogelijkheid van een vrouw om kinderen te krijgen (zie de paragrafen onder de lijst met bijwerkingen voor aanbevelingen),
- een hersenaandoening met verschijnselen als toevallen, hoofdpijn, verwardheid en veranderingen in het zicht (posterieur reversibel encefalopathiesyndroom of PRES),

- verschijnselen die duiden op veranderingen in normale hersenfunctie (hoofdpijn, veranderingen in het zicht, verwardheid of toevallen) en hoge bloeddruk,
- een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie),
- verstopping van kleine bloedvaatjes in de nieren,
- abnormaal hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen waardoor de rechterzijde van het hart harder moet werken dan normaal,
- een gat in het kraakbeen van het tussenschotje in de neus,
- een gat in de maag of darmen,
- een open zweer of gat in de slijmvliezen van de maag of dunne darm (verschijnselen kunnen buikpijn, een opgeblazen gevoel, zwarte teerachtige ontlasting of bloed in de ontlasting of bloed in uw braaksel zijn),
- bloedingen van het onderste deel van de dikke darm,
- zweren van het tandvlees met blootliggend kaakbot wat niet geneest en gepaard kan gaan met pijn en ontsteking van het omliggende weefsel (zie de paragrafen onder de lijst met bijwerkingen voor aanbevelingen),
- perforatie van de galblaas (verschijnselen kunnen buikpijn, koorts en misselijkheid/braken zijn).

U moet zo snel mogelijk hulp zoeken wanneer u één van onderstaande bijwerkingen ondervindt.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) voorkomende bijwerkingen die niet ernstig zijn, omvatten:

- obstipatie,
- verlies van eetlust,
- koorts,
- oogproblemen (inclusief een verhoogde traanproductie),
- veranderingen in spraak,
- veranderingen in smaakbeleving,
- loopneus,
- droge huid, schilferen en ontsteking van de huid, kleurveranderingen van de huid,
- gewichtsverlies,
- neusbloedingen.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) voorkomende bijwerkingen die niet ernstig zijn, omvatten:

- veranderingen in stem en heesheid.

Patiënten ouder dan 65 jaar hebben een verhoogd risico op de volgende bijwerkingen:

- bloedstolsel in de slagaders, wat kan leiden tot een hersenbloeding of een hartaanval,
- vermindering van het aantal witte bloedcellen in het bloed en van cellen die helpen het bloed te stollen,
- diarree,
- misselijkheid,
- hoofdpijn,
- vermoeidheid,
- hoge bloeddruk.

Lextemy kan ook veranderingen veroorzaken in laboratoriumtesten uitgevoerd door uw arts. Hiertoe behoren een verminderd aantal witte bloedcellen, met name van het aantal neutrofielen (één soort witte bloedcellen die helpen bij de bescherming tegen infecties) in het bloed; aanwezigheid van eiwit in de urine; verlaagd kalium-, natrium- of fosforgehalte in het bloed (mineralen); verhoogd bloedsuiker; verhoogd alkalisch fosfatase in het bloed (een enzym); verhoogd serumcreatinine (een eiwit dat met een bloedtest wordt gemeten om te bepalen hoe goed uw nieren werken); verminderd hemoglobine (bevindt zich in rode bloedcellen, die zuurstof dragen), dat ernstig zou kunnen zijn.

Pijn in de mond, tanden en/of kaak, zwelling of zweren in de mond, verdoofd of zwaar gevoel van de kaak, of het loszitten van een tand. Dit kunnen signalen en symptomen van beschadiging van het

kaakbot (osteonecrose) zijn. Vertel het uw arts en tandarts onmiddellijk als u een van deze symptomen ervaart.

Premenopauzale vrouwen (vrouwen die een menstruatiecyclus hebben) kunnen merken dat hun menstruatie onregelmatig wordt of niet optreedt en kunnen een verstoorde vruchtbaarheid ervaren. Heeft u een kinderwens, overleg dit dan met uw arts voordat uw behandeling start.

Lextemy is ontwikkeld en gemaakt om kanker te behandelen door het in de bloedbaan te injecteren. Het is niet ontwikkeld of gemaakt voor injectie in het oog. Het is daarom niet toegestaan om het op deze manier te gebruiken. Wanneer Lextemy direct in het oog wordt geïnjecteerd (dit gebruik is niet goedgekeurd), kunnen de volgende bijwerkingen optreden:

- infectie of ontsteking van de oogbol,
- roodheid van het oog, kleine deeltjes of vlekjes in uw zicht ("drijvers"), oogpijn,
- lichtflitsen en "drijvers" zien, wat zich kan ontwikkelen tot gedeeltelijk verlies van uw zicht,
- verhoogde oogdruk,
- bloedingen in het oog.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de buitenverpakking en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C– 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Infusieoplossingen dienen onmiddellijk na verdunning te worden gebruikt. Gebruik Lextemy niet als u vóór toediening fijne neerslag of verkleuring opmerkt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is bevacizumab. Elke ml concentraat bevat 25 mg bevacizumab, wat overeenkomt met 1,4 tot 16,5 mg/ml wanneer het wordt opgelost zoals aanbevolen. Elke 4 ml flacon bevat 100 mg bevacizumab, wat overeenkomt met 1,4 mg/ml wanneer het wordt opgelost zoals aanbevolen. Elke 16 ml flacon bevat 400 mg bevacizumab, wat overeenkomt met 16,5 mg/ml wanneer het wordt opgelost zoals aanbevolen.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumfosfaat (E339), α , α -trehalosedihydraat, polysorbaat 20 (E432) en water voor injecties. Zie rubriek 2 'Lextemy bevat natrium.'

Hoe ziet Lextemy eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lextemy is een concentraat voor oplossing voor infusie. Het concentraat is een heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtbruine vloeistof en vrij van zichtbare deeltjes. Het zit in een glazen flacon met rubberen stop. De 4 ml flacons zijn beschikbaar in verpakkingen van 1 of 5 flacons. De 16 ml flacons zijn beschikbaar in verpakkingen van 1, 2 of 3 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin, 13
Ierland

Fabrikanten

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court
Northern Cross
Malahide Road
Dublin 17
Ierland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Mylan EPD bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: + 45 28116932

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0) 2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0) 20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 9891 777

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S.
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

c/o Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +386 1 236 31 80

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.