

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aybintio 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml av konsentratet inneholder 25 mg bevacizumab*.

Hvert 4 ml hetteglass inneholder 100 mg bevacizumab.

Hvert 16 ml hetteglass inneholder 400 mg bevacizumab.

For anbefalinger vedrørende fortynning og annen håndtering, se pkt. 6.6.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til lett blakket, fargeløs til lysebrun væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Aybintio i kombinasjon med paklitaksel er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med metastatisk brystkreft. Se avsnitt 5.1 for mer informasjon om human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2) status.

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

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

Aybintio i kombinasjon med erlotinib er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-operabel avansert, metastatisk eller residiverende ikke-småcellet lungekreft av typen ikke-plateepitelkarsinom med aktiverende mutasjoner i epidermal vekstfaktor reseptor (EGFR) (se pkt. 5.1).

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

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

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ikke rist hetteglasset.

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

Dosering

Metastaserende kolorektalkreft (mCRC)

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

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

Metastatisk brystkreft (mBC)

Den anbefalte doseringen av Aybintio er 10 mg/kg kroppsvekt gitt som intravenøs infusjon én gang hver annen uke eller 15 mg/kg kroppsvekt gitt én gang hver tredje uke.

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

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Førstelinjebehandling av ikke-plateepitel NSCLC i kombinasjon med platina-basert kjemoterapi

Aybintio gis som tillegg til platina-basert kjemoterapi i opptil 6 behandlingssyklus. Deretter gis Aybintio som monoterapi inntil sykdomsprogresjon.

Den anbefalte doseringen for Aybintio er 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg kroppsvekt gitt som intravenøs infusjon én gang hver tredje uke.

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

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

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

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

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

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

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

Fremskreden og/eller metastatisk nyrecellekreft (mRCC)

Den anbefalte doseringen av Aybintio er 10 mg/kg kroppsvekt gitt som intravenøs infusjon én gang hver andre uke.

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

Epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft

Førstelinjebehandling

Aybintio administreres i tillegg til karboplatin og paklitaksel i opptil 6 behandlingssykler etterfulgt av fortsatt bruk av Aybintio som enkeltpreparat inntil sykdomsprogresjon eller i maksimalt 15 måneder eller inntil uakseptabel toksisitet, alt etter hva som inntreffer først. Anbefalt dose Aybintio er 15 mg/kg kroppsvekt, gitt en gang hver tredje uke som en intravenøs infusjon.

Behandling av residiverende platina-sensitiv sykdom

Aybintio administreres enten i kombinasjon med karboplatin og gemcitabin fra 6 behandlingssykler og opptil 10 behandlingssykler, eller i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel fra 6 behandlingssykluser og opptil 8 behandlingssykluser, etterfulgt av fortsatt bruk av Aybintio som enkeltpreparat inntil sykdomsprogresjon. Anbefalt dose Aybintio er 15 mg/kg kroppsvekt, gitt en gang hver tredje uke som en intravenøs infusjon.

Behandling av residiverende platina-resistent sykdom

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

Livmorhalskreft

Aybintio administreres i kombinasjon med ett av følgende kjemoterapi-regimer: paklitaksel og cisplatin eller paklitaksel og topotekan.

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Det er ikke nødvendig å justere dosen til pasienter ≥ 65 år.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

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

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

Administrasjonsmåte

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

Skal ikke gis som en intravenøs støtdose eller som bolus.

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

Forholdsregler for håndtering eller administrering av dette legemidlet

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6. Aybintio infusjonsoppløsning skal ikke gis sammen med eller blandes med glukoseoppløsninger. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

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

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

fått strålebehandling. Behandlingen skal seponeres permanent hos pasienter som utvikler GI perforasjon.

Gastrointestinale (GI)-vaginale fistler i studien GOG-0240

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

Ikke-gastrointestinale (GI) fistler (se pkt. 4.8)

Pasienter kan ha en økt risiko for utvikling av fistler ved behandling med bevacizumab. Seponer Aybintio permanent hos pasienter med trakeo-øsofagale (TE) fistler eller andre grad 4 fistler [US National Kreft Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.3)]. Det er begrenset informasjon tilgjengelig vedrørende fortsatt bruk av bevacizumab ved andre typer fistler. Ved tilfeller av indre fistler som ikke stammer fra gastrointestinaltraktus, bør seponering av Aybintio vurderes.

Sårtilheling (se pkt. 4.8)

Bevacizumab kan ha negativ effekt på sårtilhelingsprosessen. Det er rapportert tilfeller av alvorlige sårtilhelingskomplikasjoner, inkludert anastomotiske komplikasjoner, med dødelig utfall. Behandling bør ikke igangsettes de første 28 dagene etter større kirurgiske inngrep eller før operasjonssåret er grodd. Hos pasienter som opplever problemer i forbindelse med sårtilheling under behandling, bør behandlingen stoppes inntil såret er helt grodd. Aybintio bør ikke brukes før elektiv kirurgi.

Nekrotiserende fasciitt, inkludert fatale tilfeller, rapporteres sjelden hos pasienter som behandles med bevacizumab. Denne tilstanden er vanligvis sekundær i forhold til komplikasjoner ved sårtilheling, gastrointestinale perforasjoner eller utvikling av fistler. Aybintio-behandling bør avsluttes hos pasienter som utvikler nekrotiserende fasciitt, og adekvat behandling bør initieres snarest.

Hypertensjon (se pkt. 4.8)

Økt insidens av hypertensjon er observert hos bevacizumab-behandlede pasienter. Kliniske sikkerhetsdata indikerer at insidensen av hypertensjon sannsynligvis er doseavhengig. Eksisterende hypertensjon bør kontrolleres adekvat før behandling med Aybintio påbegynnes. Det finnes ingen informasjon om effekten av bevacizumab hos pasienter med ukontrollert hypertensjon ved oppstart av behandling.

Overvåking av blodtrykk anbefales under behandlingen.

I de fleste tilfeller ble hypertensjonen kontrollert adekvat med antihypertensiv behandling tilpasset pasientens individuelle situasjon. Bruk av diuretika for å håndtere hypertensjon anbefales ikke hos pasienter som får et cisplatin-basert kjemoterapiregime. Aybintio bør seponeres permanent hvis hypertensjon ikke lar seg kontrollere adekvat med antihypertensiv behandling, eller hvis pasienten utvikler hypertensiv krise eller hypertensiv encefalopati.

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

Det foreligger sjeldne rapporter fra tilfeller hvor bevacizumab-behandlede pasienter utviklet tegn og symptomer forenelig med PRES, en sjelden nevrologisk sykdom som blant annet viser seg ved følgende tegn og symptomer: kramper, hodepine, endret mentalstatus, synsforstyrrelser eller kortikal blindhet, med eller uten assosiert hypertensjon. Diagnosen PRES må bekreftes ved billeddiagnostikk av hjernen, fortrinnsvis magnettomografi (Magnetic Resonance Imaging, MRI). Hos pasienter som utvikler PRES, anbefales behandling av spesifikke symptomer inkl. hypertensjonskontroll, og seponering av Aybintio. Sikkerheten ved reintroduisering av bevacizumab hos pasienter som tidligere har hatt PRES, er ukjent.

Proteinuri (se pkt. 4.8)

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

Arteriell tromboemboli (se pkt. 4.8)

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

Pasienter som får bevacizumab pluss kjemoterapi, og som har arteriell tromboembolisme eller diabetes i anamnesen eller alder over 65 år, har økt risiko for utvikling av tromboemboliske reaksjoner under behandling. Forsiktighet bør utvises når disse pasientene behandles med Aybintio.

Behandlingen skal seponeres permanent hos pasienter som utvikler arterielle tromboemboliske hendelser.

Venøs tromboemboli (se pkt. 4.8)

Pasienter kan ha risiko for utvikling av venøse tromboemboliske reaksjoner, inkludert lungeemboli ved behandling med bevacizumab.

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

Aybintio skal seponeres hos pasienter med livstruende tromboemboliske reaksjoner, inkludert lungeemboli (grad 4) (NCI-CTCAE v.3). Pasienter med tromboembolisk reaksjon $\leq$ grad 3 må overvåkes nøye (NCI-CTCAE v.3).

Blødninger

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

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

Det foreligger ingen informasjon om sikkerhetsprofilen til bevacizumab hos pasienter med medfødte blødningstilstander, ervervede koagulasjonsforstyrrelser eller hos pasienter som behandles med antikoagulantia før behandlingsstart med bevacizumab, da disse pasientene ble ekskludert fra de kliniske studiene. Forsiktighet bør derfor utvises før forskrivning til disse pasientene. Antikoagulasjon med ordinær dose warfarin ved dyp venetrombose som oppsto under pågående bevacizumab-behandling, så ikke ut til å gi økt forekomst av blødninger grad 3 eller høyere (NCI-CTCAE v.3).

Lungeblødning/hemoptyse

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

Aneurismer og arteriedisseksjoner

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

Hjertesvikt (CHF) (se pkt. 4.8)

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

De fleste pasientene som opplevde å få CHF hadde metastatisk brystkreft og hadde tidligere vært behandlet med antracykliner, fått stråleterapi mot venstre thoraxhalvdel, eller hadde andre risikofaktorer for CHF.

Hos pasienter i AVF3694g studien, som fikk behandling med antracykliner og som ikke hadde fått antracykliner tidligere, ble ingen økt insidens av CHF observert i antracyklin + bevacizumabgruppen sammenlignet med behandling med antracykliner alene. Tilfeller av CHF grad 3 eller høyere var imidlertid noe mer hyppig blant pasienter som fikk bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi enn blant pasienter som fikk kjemoterapi alene. Dette er i overensstemmelse med resultater fra andre studier ved metastatisk brystkreft der pasientene ikke fikk samtidig antracyklinbehandling (se pkt. 4.8) (NCI-CTCAE v.3).

Nøytropeni og infeksjoner (se pkt. 4.8)

Økt frekvens av nøytropeni, febril nøytropeni eller infeksjon med eller uten alvorlig nøytropeni (inkludert fatale tilfeller) har vært observert hos pasienter som behandles med myelotoksiske kjemoterapiregimer pluss bevacizumab sammenlignet med kjemoterapi alene. Dette er hovedsakelig sett i kombinasjon med platina- eller taksan-basert terapi ved behandling av NSCLC, mBC og i kombinasjon med paklitaksel og topotekan ved vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft.

Hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert anafylaktisk sjokk)/infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.8)

Pasienter kan risikere utvikling av infusjons-/hypersensitivitets reaksjoner (inkludert anafylaktisk sjokk). Nøye observasjon av pasienten under og etter administrasjon av bevacizumab anbefales som for enhver infusjon av terapeutisk humant monoklonalt antistoff. Dersom en reaksjon oppstår, bør infusjonen avsluttes og egnet medisinsk behandling igangsettes. En systematisk premedisinering er ikke berettiget.

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

Tilfeller av osteonekrose i kjeven har vært rapportert hos kreftpasienter behandlet med bevacizumab, hovedsakelig hos pasienter som også behandles med, eller nylig har blitt behandlet med intravenøst bisfosfonat, hvor osteonekrose i kjeven er en kjent risiko. Forsiktighet bør utvises når bevacizumab og bisfosfonater administreres samtidig eller sekvensielt.

Større tanninngrep er identifisert som en tilleggsrisiko. Undersøkelse hos tannlege og nødvendig forebyggende tannbehandling bør vurderes før behandling med Aybintio startes. Pasienter som tidligere har blitt behandlet med eller behandles med bifosfonater bør unngå invasive tannbehandlinger hvis mulig.

Intravitreal bruk

Formuleringen av Aybintio egner seg ikke til intravitreal bruk.

Øyesykdommer

Enkeltilfeller og opphopinger av alvorlige okulære bivirkninger har blitt rapportert etter uautorisert intravitreal bruk av bevacizumab tilberedt fra hetteglass ment for intravenøs administrasjon til kreftpasienter. Disse bivirkningene inkluderer infeksjos endoftalmitt, intraokulær inflammasjon som steril endoftalmitt, uveitt og vitritt, netthinneavløsning, avløsning av retinal pigment epitel, økning i

intraokulært trykk, intraokulær blødning som vitreal blødning, retinal blødning eller konjunktival blødning. Noen av disse bivirkningstilfellene har resultert i varierende grad av synstap, inkludert permanent blindhet.

Systemiske effekter som følge av intravitreal bruk

En reduksjon i sirkulerende VEGF-konsentrasjon har blitt demonstrert etter intravitreal anti-VEGF-behandling. Systemiske bivirkninger, inkludert ikke-okulær blødning og arterielle tromboemboliske reaksjoner, har blitt rapportert etter intravitreal injeksjon av VEGF-inhibitorer.

Ovarialsvikt /fertilitet

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

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per hetteglass, og er så godt som 'natriumfritt'.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av antineoplastiske legemidler på farmakokinetikken til bevacizumab

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

Effekt av bevacizumab på farmakokinetikken til andre antineoplastiske legemidler

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

Kombinasjon av bevacizumab og sunitinibmaleat

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

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

Kombinasjon med platina- eller taksan-baserte midler (se pkt. 4.4 og 4.8)

Økt hyppighet av alvorlig nøytropeni, febril nøytropeni eller infeksjon med eller uten alvorlig nøytropeni (inkludert noen dødsfall) har blitt observert hovedsakelig hos pasienter behandlet med platina- eller taksan-baserte midler ved NSCLC og metastasert brystkreft.

Strålebehandling

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

EGFR monoklonale antistoffer i kombinasjon med kjemoterapiregimer som inneholder bevacizumab

Ingen interaksjonsstudier er utført. EGFR monoklonale antistoffer skal ikke gis i kombinasjon med bevacizumab og kjemoterapi ved behandling av metastaserende kolorektalkreft. Resultater fra randomiserte fase III studier, (PACCE og CAIRO-2), tyder på at bruk av anti-EGFR monoklonale antistoffer panitumumab og cetuximab, i kombinasjon med bevacizumab og kjemoterapi kan gi en lavere progresjonsfri overlevelse (PFS) og/eller total overlevelse (OS) i tillegg til økt av toksisitet sammenlignet med bevacizumab og kjemoterapi alene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under (og opptil 6 måneder etter) behandling.

Graviditet

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

Amming

Det er ukjent om bevacizumab utskilles i morsmelk hos mennesker. Da maternell IgG utskilles i morsmelk og bevacizumab kan skade barnets vekst og utvikling (se pkt. 5.3), må kvinner ikke amme under behandling eller i løpet av de første 6 måneder etter siste bevacizumab-dose.

Fertilitet

Toksitetsstudier med gjentatt dosering i dyr har vist at bevacizumab kan ha en ugunstig effekt på kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3). I en fase III studie med adjuvant behandling av pasienter med kolorektalkreft registrerte man nye tilfeller av ovarialsvikt i en undergruppe som bestod av premenopausale kvinner, og insidensen av ovarialsvikt var høyere hos de som fikk bevacizumab enn i kontrollgruppen. Etter seponering av bevacizumab ble ovariefunksjonen gjenopprettet hos majoriteten av pasientene. Langtidseffekten av behandling med bevacizumab på fertiliteten er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

De mest alvorlige bivirkningene var:

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

De vanligste bivirkningene hos pasienter som fikk bevacizumab i de kliniske studiene, var hypertensjon, kronisk tretthet, asteni, diaré og magesmerter.

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

Liste over bivirkninger i tabellform

Følgende betegnelser brukes for å rangere bivirkninger etter frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1 og 2 lister opp bivirkninger assosiert med bruk av bevacizumab i kombinasjon med forskjellige kjemoterapiregimer ved flere indikasjoner. Bivirkningene er oppført etter MedDRA organsystem.

Tabell 1 lister opp alle bivirkninger etter frekvens, som er antatt å ha en sannsynlig årsakssammenheng med bruk av bevacizumab ved

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

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

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

Bivirkningene er plassert i tilhørende frekvenskategori i tabellene under i henhold til høyeste forekomst sett i en av indikasjonene.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad. Noen av bivirkningene er reaksjoner som vanligvis sees med kjemoterapi, men det kan ikke utelukkes at bevacizumab-behandling i kombinasjon med kjemoterapautika forverrer disse reaksjonene. Eksempler inkluderer palmar-plantar erytrodysestesisyndrom med pegylert liposomal doksorubicin eller kapecitabin, perifer sensorisk nevropati med paklitaksel eller oksaliplatin, neglesykdom eller håravfall med paklitaksel og paronyki med erlotinib.

Tabell 1 Alle bivirkninger etter frekvens

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Sepsis Abscess ^{b, d} Cellulitt Infeksjon Urinveisinfeksjon		Nekrotiserende fasciitt ^a		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni Leukopeni Nøytropenia ^b Trombocytopeni	Anemi Lymfopeni				
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet, infusjonsreaksjoner ^{a, b, d}		Anafylaktisk sjokk		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi Hypomagnesiemi Hyponatremi	Dehydrering				
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropatia ^b Dysartri Hodepine Dysgeusi	Cerebrovaskulær hendelse Synkope Somnolens		Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom ^{a, b, d}	Hypertensiv encefalopati ^a	
Øyesykdommer	Øyesykdom Økt tåreflod					
Hjertesykdommer		Hjertesvikt ^{b, d} Supraventrikulær takykardi				
Karsykdommer	Hypertensjon ^{b, d} Tromboemboli (venøs) ^{b, d}	Tromboemboli (arteriell) ^{b, d} Blødning ^{b, d} Dyp venetrombose				Renal trombotisk mikroangiopati ^{a, b} Aneurismer og arterie-disseksjoner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné Rhinit Epistakse Hoste	Lungeblødning/hemoptyse ^{b, d} Lungeemboli Hypoksi Dysfoni ^a				Pulmonal hypertensjon ^a Perforasjon av neseseptum ^a
Gastrointestinale sykdommer	Rektal blødning Stomatitt Forstoppelse Diaré Kvalme Oppkast Abdominale smerter	Gastrointestinal perforasjon ^{b, d} Intestinal perforasjon Ileus Intestinal obstruksjon Rektovaginal fistel ^{d, e} Gastrointestinal sykdom Proktalgi				Gastrointestinalt magesår ^a
Sykdommer i lever og galleveier						Galleblære perforasjon ^{a, b}

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Hud- og underhuds sykdommer	Komplikasjoner ved sårtilheling ^{b,d} Eksfoliativ dermatitt Tørr hud Misfarging av huden	Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom				
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi Myalgi	Fistler ^{b,d} Muskelsvakhet Ryggsmerter				Osteonekrose i kjeven ^{a,b} Ikke-mandibulær osteonekrose ^{a,f}
Sykdommer i nyre og urinveier	Proteinuri ^{b,d}					
Sykdommer i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ovarialsvikt ^{b,c,d}	Bekkensmerter				
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer						Foster-skader ^{a,b}
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni Kronisk tretthet Pyreksi Smerte Mukosa-inflammasjon	Letargi				
Undersøkelser	Vekttap					

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

^aFor ytterligere informasjon, se tabell 3 'Bivirkninger rapportert etter markedsføring'

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

^cBasert på en undergruppe i NSABP C-08 bestående av 295 pasienter

^dFor ytterligere informasjon, se avsnittet nedenfor «Ytterligere informasjon om utvalgte alvorlige bivirkninger».

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

^fKun observert i pediatrik populasjon.

Tabell 2: Alvorlige bivirkninger etter frekvens

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Sepsis Cellulitt Abscess ^{a, b} Infeksjon Urinveisinfeksjon				Nekrotiserende fasciitt ^c
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni Leukopeni Nøytropeni ^a Trombocytopeni	Anemi Lymfopeni				
Forstyrrelser i immun systemet		Hypersensitivitetsreaksjoner ^{a, b, c}		Anafylaktisk sjokk		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Dehydrering Hyponatremi				
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati ^a	Cerebrovaskulær hendelse Synkope Somnolens Hodepine				Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom ^{a, c, d} Hypertensiv encefalopati ^c
Hjertesykdommer		Hjertesvikt ^{a, b} Supraventrikulær takykardi				
Karsykdommer	Hypertensjon ^{a, b}	Tromboemboli arteriell ^{a, b} Blødning ^{a, b} Tromboemboli (venøs) ^{a, b} Dyp venetrombose				Renal trombotisk mikroangiopati ^{b, c} Aneurismer og arterie-disseksjoner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Lungeblødning/ Hemoptyse ^{a, b} Lungeemboli Epistakse Dyspné Hypoksi				Pulmonal hypertensjon ^c Perforasjon av neseseptum ^c
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Kvalme Oppkast Abdominale smerter	Intestinal perforasjon Ileus Intestinal obstruksjon Rektovaginal fistel ^{c, d} Gastrointestinal sykdom Stomatitt Proktalgi				Gastrointestinal perforasjon ^{a, b} Gastrointestinalt magesår ^c Rektalblødning
Sykdommer i lever og galleveier						Galleblære perforasjon ^{b, c}

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Hud- og underhuds sykdommer		Komplikasjoner ved sårtilheling ^{a, b} Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom				
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Fistler ^{a, b} Myalgi Artralgi Muskelsvakhet Ryggsmerter				Osteonekrose i kjeven ^{b, c}
Sykdommer i nyre og urinveier		Proteinuri ^{a, b}				
Sykdommer i kjønnsorganer og brystsykdommer		Bekkensmerter				Ovarialsvikt ^{a, b}
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer						Fosterskader ^{a, c}
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni Kronisk tretthet	Smerter Letargi Mukosa-inflammasjon				

Tabell 2 viser frekvensen av alvorlige bivirkninger. Alvorlige bivirkninger defineres som bivirkninger med en forskjell på minst 2 % sammenlignet med kontrollarmen i kliniske studier for NCI-CTCAE grad 3-5 bivirkninger. Tabell 2 inkluderer også bivirkninger som MT-innehaver har vurdert som klinisk signifikante eller alvorlige. Disse klinisk signifikante bivirkningene ble rapportert i kliniske studier, men grad 3-5 bivirkninger oppfylte ikke kravet på minst 2 % forskjell sammenlignet med kontrollarmen. Tabell 2 inneholder også klinisk signifikante bivirkninger som kun ble sett etter markedsføring, og derfor er hverken frekvensen eller NCI-CTCAE graden kjent. Disse klinisk signifikante bivirkningene er derfor inkludert i tabell 2 under kolonnen «Ikke kjent»

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

^bFor ytterligere informasjon, se avsnittet nedenfor «Ytterligere informasjon om utvalgte alvorlige bivirkninger».

^cFor ytterligere informasjon, se tabell 3 «Bivirkninger rapportert etter markedsføring»

^dRektovaginal fistel er den vanligste forekommende fistel i kategorien GI-vaginal fistel.

Beskrivelse av utvalgte alvorlige bivirkninger

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

Bevacizumab har blitt forbundet med alvorlige tilfeller av gastrointestinale perforasjoner.

Gastrointestinale (GI) perforasjoner har vært rapportert i kliniske studier med en insidens lavere enn 1 % hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen ikke-plateepitelkarsinom, opptil 1,3 % hos pasienter med metastatisk brystkreft, opptil 2,0 % hos pasienter med metastatisk nyrekreft eller pasienter med ovarialkreft, og opptil 2,7 % (inkludert gastrointestinal fistel og abscess) hos pasienter med metastatisk kolorektalkreft.

I en klinisk studie hos pasienter med vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft (studie GOG-0240) ble GI perforasjoner (alle grader) rapportert hos 3,2 % av pasientene, hvorav alle hadde en historie med tidligere strålebehandling av bekkenet.

Forekomsten av disse hendelsene varierte i type og alvorlighetsgrad, og varierte fra fri luft sett på ordinært røntgenbilde av abdomen og som ble bra uten behandling, til intestinal perforasjon av kolon med abdominal abscess og fatalt utfall. I noen tilfeller forekom underliggende intraabdominal inflammasjon, enten på grunn av gastrointestinal ulcussykdom, tumornekrose, divertikulitt eller kjemoterapi-relatert kolitt.

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

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

Gastrointestinale (GI)-vaginale fistler fra studien GOG-0240

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

Ikke-gastrointestinale (GI) fistler (se pkt. 4.4)

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

Fra en klinisk studie hos pasienter med vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft (studie GOG-240), ble 1,8 % av pasientene som ble behandlet med bevacizumab og 1,4 % av pasientene i kontrollgruppen rapportert til å ha ikke-gastrointestinal vaginal, vesikal eller kvinnelig genital traktfistel.

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

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

Sårtilheling (se pkt. 4.4)

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

I kliniske studier av metastaserende kolorektalkreft var det ingen økt risiko for post-operativ blødning eller komplikasjoner i forbindelse med sårtilheling hos pasienter som gjennomgikk større kirurgiske inngrep 28-60 dager før igangsetting med bevacizumab. En økt insidens av postoperativ blødning eller komplikasjoner med sårtilheling som forekom innen 60 dager etter større kirurgiske inngrep ble observert hos pasienter som ble behandlet med bevacizumab på det tidspunktet kirurgien ble utført. Insidensen var mellom 10 % (4/40) og 20 % (3/15).

Alvorlige komplikasjoner i forbindelse med sårtilheling, inkludert anastomotiske komplikasjoner, er rapportert. Noen av disse var fatale.

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

I kliniske studier av ovarialkreft ble sårtilhelingskomplikasjoner grad 3-5 observert i opptil 1,8 % av pasientene i bevacizumabarmen versus 0,1 % i kontrollarmen.

Hypertensjon (se pkt. 4.4)

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

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

Hypertensjon ble vanligvis adekvat kontrollert med orale antihypertensiva som ACE-hemmere, diuretika og kalsiumkanalblokkere. Hypertensjon resulterte sjelden i avbrutt bevacizumab-behandling eller innleggelse på sykehus.

Svært sjeldne tilfeller av hypertensiv encefalopati har vært rapportert, noen av disse var fatale.

Risikoen for hypertensjon relatert til bevacizumab korrelerte ikke med pasientenes individuelle karakteristika ved oppstart av behandlingen, underliggende sykdom eller annen samtidig behandling.

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

Det foreligger sjeldne rapporter fra tilfeller hvor bevacizumab-behandlede pasienter utviklet tegn og symptomer forenelig med PRES, en sjelden nevrologisk sykdom som blant annet viser seg ved følgende tegn og symptomer: kramper, hodepine, endret mentalstatus, synsforstyrrelser eller kortikal blindhet, med eller uten assosiert hypertensjon. Diagnosen PRES må bekreftes ved billeddiagnostikk av hjernen fortrinnsvis ved MRI da de kliniske tegnene på PRES ofte er ikke-spesifikke.

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

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

Proteinuri (se pkt. 4.4)

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

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

Blødninger (se pkt. 4.4)

I kliniske studier ved alle indikasjoner varierte totalinsidens av blødninger NCI-CTCAE v. 3 grad 3-5 fra 0,4 % til 6,9 % hos pasienter behandlet med bevacizumab, sammenlignet med opptil 4,5 % av pasientene i kontrollgruppen som bare fikk kjemoterapi.

Fra en klinisk studie hos pasienter med vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft (studie GOG-0240), har det blitt rapportert om blødningsreaksjoner grad 3-5 hos opptil 8,3 % av pasientene behandlet med bevacizumab i kombinasjon med paklitaksel og topotekan, sammenlignet med opptil 4,6 % hos pasienter behandlet med paklitaksel og topotekan.

Blødningene som ble observert i studiene, var hovedsakelig blødninger fra tumor (se under) og mindre mukokutane blødninger (f.eks. epistakse).

Tumorrelaterte blødninger (se pkt. 4.4)

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

Hos pasienter med NSCLC, unntatt de med hovedsakelig plateepitelhistologi, ble blødninger av alle grader sett med en frekvens på opptil 9,3 % ved behandling med bevacizumab pluss kjemoterapi, sammenlignet med opptil 5 % hos pasienter behandlet med kjemoterapi alene. Blødninger grad 3-5 ble observert hos opptil 2,3 % av pasientene behandlet med bevacizumab pluss kjemoterapi, sammenlignet med < 1 % ved kjemoterapi alene (NCI-CTCAE v.3). Betydelig eller massiv lungeblødning/hemoptyse kan forekomme plutselig og to tredjedeler av de alvorlige lungeblødningene var fatale.

Gastrointestinal blødning, inkludert rektal blødning og melena har vært rapportert hos pasienter med kolorektal kreft, og har vært vurdert som tumorrelaterte blødninger.

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

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

Alle kliniske studier med bevacizumab sett under ett, er mukokutane blødninger sett hos opptil 50 % av de pasientene som ble behandlet med bevacizumab. Dette var vanligvis neseblødning av NCI-CTCAE v. 3-grad 1 som varte mindre enn 5 minutter, stoppet uten medisinsk behandling og ikke krevde endring av behandlingsregimet med bevacizumab. Klinisk sikkerhetsdokumentasjon antyder at insidensen av mindre mukokutane blødninger (f.eks. neseblødning) kan være doseavhengig.

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

Tromboemboli (se pkt. 4.4)

Arteriell tromboemboli: En økt insidens av arterielle tromboemboliske reaksjoner er observert hos pasienter som behandles med bevacizumab ved alle indikasjoner, inkludert cerebrovaskulære

hendelser, myokardinfarkt, transitoriske iskemiske attack og andre arterielle tromboemboliske reaksjoner.

I kliniske studier varierte total insidensen av arterielle tromboemboliske reaksjoner med opptil 3,8 % i armene som inneholdt bevacizumab sammenlignet med opptil 2,1 % i kontrollarmene med kjemoterapi. Hos pasienter som ble behandlet med bevacizumab førte arterielle tromboemboliske hendelser til fatalt utfall hos 0,8 % av pasientene sammenlignet med 0,5 % hos pasienter som ble behandlet med kjemoterapi alene. Cerebrovaskulære hendelser (inkludert transitoriske iskemiske attack) forekom hos opptil 2,7 % av pasientene som fikk bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med opptil 0,5 % hos de som fikk kjemoterapi alene. Myokardinfarkt ble rapportert hos opptil 1,4 % av pasientene som fikk bevacizumab og kjemoterapi sammenlignet med opptil 0,7 % hos pasientene som kun fikk kjemoterapi alene.

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

Venøs tromboemboli: Insidensen av venøse tromboemboliske reaksjoner i kliniske studier var lik hos pasienter som fikk bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med de som fikk kjemoterapi alene. Venøse tromboemboliske reaksjoner inkluderer dyp venetrombose, lungeemboli og tromboflebitt.

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

Venøse tromboemboliske reaksjoner grad 3-5 har vært rapportert hos opptil 7,8 % av pasientene behandlet med kjemoterapi pluss bevacizumab, sammenlignet med opptil 4,9 % hos pasienter behandlet med kjemoterapi alene (på tvers av indikasjoner, bortsett fra vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft).

Fra en klinisk studie hos pasienter med vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft (studie GOG-0240), har det blitt rapportert om venøse tromboembolytiske hendelser grad 3-5 hos opptil 15,6 % av pasientene behandlet med bevacizumab i kombinasjon med paklitaksel og cisplatin, sammenlignet med opptil 7,0 % hos pasienter behandlet med paklitaksel og cisplatin.

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

Hjertesvikt (CHF)

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

De fleste pasientene som utviklet CHF i metastatisk brystkreftstudier viste bedring i symptomer og/eller venstre ventrikkelfunksjon etter medisinsk behandling.

I de fleste kliniske studiene med bevacizumab ble pasienter med foreliggende hjertesvikt av NYHA (New York Heart Association) II-IV) ekskludert. Det er derfor ingen tilgjengelig informasjon om risiko for CHF i denne populasjonen.

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

En økning i insidensen av CHF har blitt observert i en klinisk studie hos pasienter med diffuse store B-celle lymfomer ved behandling med bevacizumab og en kumulativ dose av doksorubicin større enn 300 mg /m². Denne fase III studien sammenlignet rituximab/cyklofosfamid /vinkristine/prednison (R-CHOP) pluss bevacizumab med R-CHOP uten bevacizumab. Selv om insidensen av CHF var høyere i begge armene enn det som er vanlig under behandling med doksorubicin, var det relativt sett høyere forekomst hos de som fikk R-CHOP pluss bevacizumab. Disse resultatene tilsier at nøye klinisk oppfølging med relevante hjerteundersøkelser er aktuelt for pasienter som har fått høyere kumulativ dose av doksorubicin enn 300 mg /m² i kombinasjon med bevacizumab.

Hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert anafylaktisk sjokk)/infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.4 og Erfaring etter markedsføring nedenfor)

I noen kliniske studier har anafylaktiske og anafylaktoid-type reaksjoner blitt rapportert hyppigere for pasienter som får bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi enn med kjemoterapi alene. Insidensen for disse reaksjonene i noen kliniske studier med bevacizumab er vanlige (opptil 5 % i bevacizumab behandlede pasienter).

Infeksjoner

Fra en klinisk studie hos pasienter med vedvarende, residiverende eller metastatisk livmorhalskreft (studie GOG-0204), har det blitt rapportert om infeksjoner grad 3-5 hos opptil 24 % av pasientene behandlet med bevacizumab i kombinasjon med paklitaksel og topotekan, sammenlignet med opptil 13 % hos pasienter behandlet med paklitaksel og topotekan.

Ovarialsvikt/fertilitet (se pkt. 4.4 og 4.6)

I NSABP C-08, en fase III studie med bevacizumab i adjuvant behandling av pasienter med kolorektalkreft, ble forekomsten av nye tilfeller av ovarialsvikt evaluert hos 295 premenopausale kvinner. Ovarialsvikt ble definert som amenoré med en varighet på 3 måneder eller mer, FSH nivå $\geq$ 30 mIU/ml og negativ serum β -HCG graviditetstest. Nye tilfeller av ovarialsvikt ble rapportert hos 2,6 % av pasientene i mFOLFOX-6 gruppen sammenlignet med 39 % i mFOLFOX-6 + bevacizumab-gruppen. Etter seponering av bevacizumab ble ovariefunksjonen gjenopprettet hos 86,2 % av kvinnene. Langtidseffekten av behandling med bevacizumab på fertilitet er ikke kjent.

Unormale laboratoriefunn

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

I alle de kliniske studiene sett under ett, forekom følgende laboratoriefunn av grad 3 og 4 (NCI-CTCAE v.3) med en økt insidens på minst 2 % hos pasienter behandlet med bevacizumab sammenlignet med kontrollgruppene: hyperglykemi, nedsatt hemoglobin, hyperkalemi, hyponatremi, nedsatt antall hvite blodlegemer og økt INR (international normalised ratio).

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

Andre spesielle populasjoner

Eldre

I randomiserte kliniske studier var alder over 65 år assosiert med en økt risiko for utvikling av arterielle tromboemboliske reaksjoner inkludert cerebrovaskulære hendelser, transitoriske iskemiske angrep (TIA) og myokardinfarkt. Andre reaksjoner som ble observert med en høyere frekvens hos pasienter over 65 var grad 3-4 leukopeni og trombocytopeni (NCI-CTCAE v.3), og alle grader nøytropeni, diaré, kvalme, hodepine og kronisk tretthet, sammenliknet med alder under 65 år ved behandling med bevacizumab (se avsnitt 4.4 og 4.8 under *Tromboembolisme*). I en klinisk studie, var insidensen av hypertensjon grad ≥ 3 dobbelt så høy hos pasienter over 65 år enn i de yngre aldersgruppene (under 65 år). I en studie av pasienter med residiverende platina-resistent ovarialkreft, ble også hårfall, slimhinnebetennelse, perifer sensorisk nevropati, proteinuri og hypertensjon rapportert og forekom med en hyppighet minst 5 % høyere i CT+BV armen for bevacizumab-behandlede pasienter ≥ 65 år sammenliknet med bevacizumab-behandlede pasienter < 65 år. Det ble ikke sett økning i insidensen av andre reaksjoner, inkludert gastrointestinale perforasjoner, komplikasjoner med sårtilheling, hjertesvikt og blødning hos eldre pasienter (> 65 år) som fikk bevacizumab sammenliknet med de under eller lik 65 år som ble behandlet med bevacizumab.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt ved bruk av bevacizumab hos barn opp til 18 år har ikke blitt fastslått.

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

I bevacizumab-studien BO20924 med nåværende standardterapi ved metastatisk rhabdomyosarkom og non-rhabdomyosarkom bløtvevssarkom, var sikkerhetsprofilen hos barn behandlet med bevacizumab sammenlignbar med det som ble observert hos voksne behandlet med bevacizumab.

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

Tabell 3 Bivirkninger rapportert etter markedsføring

Organklasser	Bivirkninger (frekvens*)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nekrotiserende fascitt, vanligvis sekundært til sårttilhelingskomplikasjoner, gastrointestinale perforasjoner eller fisteldannelser (sjelden) (se også pkt. 4.4)
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitetsreaksjoner og infusjonsreaksjoner (vanlig); med følgende mulige tilleggsmåtevisjoner: dyspne/vanskeligheter med å puste, rødme/ rødhet/ utslett, hypotensjon eller hypertensjon, oksygen desaturasjon, brystmerter, rigor og kvalme/oppkast (se også pkt. 4.4 og <i>Hypersensitivitetsreaksjoner / infusjonsreaksjoner</i> ovenfor) Anafylaktisk sjokk (sjelden) (se også pkt. 4.4)
Nevrologiske sykdommer	Hypertensiv encefalopati (svært sjelden) (se også pkt. 4.4 og <i>Hypertensjon</i> i pkt. 4.8) Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES), (sjelden) (se også pkt. 4.4)
Karsykdommer	Renal trombotisk mikroangiopati, som kan være klinisk manifestert som proteinuri (ukjent) med og uten samtidig sunitinib bruk. For ytterligere informasjon om proteinuri, se pkt. 4.4 og <i>Proteinuri</i> i pkt. 4.8.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Perforasjon av neseseptum (ukjent) Pulmonal hypertoni (ukjent) Dysfoni (vanlig)
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinalt ulcus (ukjent)
Sykdommer i lever og galleveier	Galleblæreperforasjon (ukjent)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Tilfeller av osteonekrose i kjeven har vært rapportert hos pasienter behandlet med bevacizumab. De fleste tilfellene inntraff hos pasienter med identifiserte risikofaktorer for osteonekrose i kjeven, det gjelder spesielt behandling med intravenøse bifosfonater og / eller en sykdomshistorie med invasiv tannbehandling (se også pkt.4.4).
	Tilfeller av ikke-mandibulær osteonekrose har blitt observert hos pediatrike pasienter behandlet med bevacizumab (se pkt. 4.8, <i>Pediatrik populasjon</i>).
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	Det har blitt observert tilfeller av fosterskader hos kvinner behandlet med bevacizumab alene eller i kombinasjon med kjent embryotoksisk kjemoterapi (se pkt. 4.6)

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske og immunmodulerende midler, antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, ATC-kode: L01F G01

Aybintio er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

Administrering av bevacizumab eller dets parentale murine antistoff til kreft xenotransplantat-modeller i nakne mus, resulterte i utstrakt antitumoraktivitet i humane krefttyper som kolon-, bryst-, pankreas- og prostatakreft. Metastatisk sykdomsprogresjon ble inhibert og mikrovaskulær permeabilitet redusert.

Klinisk effekt og sikkerhet

Metastaserende kolorektalkreft (mCRC)

Sikkerhet og effekt av bevacizumab med anbefalte dosering (5 mg/kg kroppsvekt annenhver uke) i kombinasjon med fluoropyrimidin-basert kjemoterapi i førstelinje ved metastaserende kolorektalkreft, ble undersøkt i tre randomiserte, kontrollerte kliniske studier. Bevacizumab ble kombinert med to forskjellige kjemoterapiregimer:

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

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

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

AVF2107g

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

Studiens primære effektparameter var OS. Bevacizumab i tillegg til IFL ga en statistisk signifikant økning i OS, PFS og total responsrate (se tabell 4). Den kliniske nytteverdien av bevacizumab, målt som OS, ble sett i alle predefinerte undergrupper, inkludert alder, kjønn, funksjonsnivå, lokalisering av primær tumor, antall affiserte organer og varigheten av metastatisk sykdom.

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

Tabell 4 Effektresultater for studie AVF2107g

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

^a5 mg/kg annenhver uke

^b Relatert til kontrollarmen

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

AVF2192g

Dette var en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert klinisk fase II studie, der bevacizumab i kombinasjon med 5-FU/FA ble undersøkt som førstelinjebehandling av kolorektalkreft hos pasienter hvor førstelinjebehandling med irinotekan ikke var indisert. 105 pasienter ble randomisert til bolus 5 FU/FA + placebo og 104 pasienter til 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg annenhver uke).

Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon. Tillegg av bevacizumab 5 mg/kg annenhver uke til 5-FU/FA behandling, resulterte i høyere objektiv responsrate, lengre PFS og en trend mot lengre overlevelse, sammenlignet med 5-FU/FA alene.

AVF0780g

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

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

Tabell 5 Effekresultater for studie AVF0780g og AVF2192g

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

^a 5 mg/kg annenhver uke

^b 10 mg/kg annenhver uke

^c Relatert til kontrollarmen

NR=not reached, ikke oppnådd

NO16966

Dette var en randomisert, dobbeltblindet (for bevacizumab), klinisk fase III studie hvor man undersøkte bevacizumab 7,5 mg/kg kroppsvekt i kombinasjon med oralt kapecitabin og intravenøst oksaliplatin (XELOX) administrert som en kur over 3 uker; eller bevacizumab 5 mg/kg i kombinasjon med leukovorin med 5-fluorouracil-bolus etterfulgt av 5-fluorouracil-infusjon sammen med oksaliplatin intravenøst (FOLFOX-4), administrert hver andre uke. Studien besto av to deler: en initial ublindert 2-armet del (del I) hvor pasientene ble randomisert til to forskjellige behandlingsgrupper (XELOX og FOLFOX-4), og en påfølgende 2x2 faktoriell 4-armet del (del II) hvor pasientene ble randomisert til fire behandlingsgrupper (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). I del II var behandlingen dobbeltblindet med hensyn på bevacizumab.

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

Tabell 6 Behandlingsregimer i studie NO16966 (mCRC)

	Behandling	Start dose	Skjema
FOLFOX-4 eller FOLFOX-4 + bevacizumab	Oksaliplatin	85 mg/m ² intravenøst 2 timer	Oksaliplatin på dag 1
	Leucovorin	200 mg/m ² intravenøst 2 timer	Leucovorin på dag 1 og 2
	5-fluorouracil	400 mg/m ² intravenøs bolus, 600 mg/m ² intravenøst 22 timer	5-fluorouracil intravenøs bolus/infusjon, hver på dag 1 og 2
	Placebo eller bevacizumab	5 mg/kg intravenøst 30-90 min	Dag 1, før FOLFOX-4, hver andre uke
XELOX eller XELOX+ bevacizumab	Oksaliplatin	130 mg/m ² intravenøst 2 timer	Oksaliplatin på dag 1
	Kapecitabin	1000 mg/m ² oralt bid	Kapecitabin oralt bid i 2 uker (etterfulgt av 1 uke opphold)
	Placebo eller bevacizumab	7,5 mg/kg intravenøst 30-90 min	Dag 1, før XELOX, hver tredje uke
5-fluorouracil: intravenøs bolus injeksjon umiddelbart etter leucovorin			

Det primære endepunktet i studien var varighet av PFS. I denne studien er det to primære målsetninger: å vise at XELOX ikke var dårligere enn FOLFOX-4 (non-inferiority) og å vise at bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi med FOLFOX-4 eller XELOX var bedre enn kjemoterapi alene (superiority). Begge de to primære målsetningene ble oppnådd:

- I den totale sammenligningen ble det påvist "non-inferiority" for XELOX armen sammenlignet med FOLFOX-4 armen med hensyn på PFS og OS i den målbare per-protokoll populasjonen
- I den totale sammenligningen ble det påvist "superiority" for armene som inneholdt bevacizumab versus armene med kun kjemoterapi, med hensyn på PFS i ITT-populasjonen (tabell 7)

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

Tabell 7 De viktigste effektresultater for superiority-analysen (ITT-populasjon, studie NO16966)

Endepunkt (måneder)	FOLFOX-4 eller XELOX + placebo (n=701)	FOLFOX-4 eller XELOX + bevacizumab (n=699)	p-verdi
Primært endepunkt			
Median PFS**	8,0	9,4	0,0023
Hasardratio (97,5 % KI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Sekundært endepunkt			
Median PFS (on treatment)**	7,9	10,4	< 0,0001
Hasardratio (97,5 % KI)	0,63 (0,52-0,75)		
Total responsrate (måling av utprøver)**	49,2%	46,5%	
Median OS*	19,9	21,2	0,0769
Hasardratio (97,5 % KI)	0,89 (0,76-1,03)		

* OS-analyse ved klinisk “cut-off” 31. januar 2007

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

^a relativ til kontrollarmen

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

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

ECOG E3200

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

Det primære endepunktet i studien var OS, definert som tid fra randomisering til død uansett årsak. Åttehundreogtjue pasienter ble randomisert (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 og 244 bevacizumab som monoterapi). Tillegg av bevacizumab til FOLFOX-4 resulterte i statistisk signifikant forlengelse av overlevelse. Statistisk signifikant økning i PFS og objektiv responsrate ble også observert (se tabell 8).

Tabell 8 Effekresultater for studie E3200

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

a 10 mg/kg annenhver uke

b Relativ til kontrollarmen

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

ML18147

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

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

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

Tabell 9 Effekresultater for studie ML18147 (ITT populasjon)

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

^a 5.0 mg/kg hver 2. uke eller 7,5 mg/kg hver 3. uke

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

Studie E3200 brukte en 5 mg/kg/uke ekvivalent dose bevacizumab hos pasienter som ikke tidligere hadde fått bevacizumab, mens studie ML18147 brukte en 2,5 mg/kg /uke ekvivalent dose bevacizumab hos pasienter som tidligere hadde fått bevacizumab-behandling. En kryssammenligning av effekt og sikkerhetsdata mellom disse studiene begrenses av forskjeller mellom studiene, særlig i pasientpopulasjonene, tidligere behandling med bevacizumab og kjemoterapibehandling. Både 5 mg/kg /uke og 2,5 mg/ kg / uke ekvivalente doser av bevacizumab gav statistisk signifikant OS (HR 0,751 i studie E3200; HR 0,81 i studie ML18147) og PFS (HR 0,518 i studie E3200; HR 0,68 i studie ML18147). Med hensyn på sikkerhet, var det en høyere total insidens av uheldige hendelser grad 3-5 i studie E3200 sammenlignet med studie ML18147.

Metastatisk brystkreft (mBC)

To store fase III studier var utformet for å undersøke behandlingseffekten av bevacizumab i kombinasjon med to ulike former for kjemoterapi, hvor PFS var det primære endepunktet. En klinisk meningsfull og statistisk signifikant forbedring i PFS ble observert i begge studier.

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

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

Flere detaljer om hver studie og resultatene finnes under.

ECOG E2100

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

I studie E2100 ble pasientene behandlet til sykdomsprogresjon. I situasjoner hvor det var påkrevd med tidlig seponering av kjemoterapi, ble behandling med bevacizumab som monoterapi fortsatt til sykdomsprogresjon. Pasientkarakteristika var like i begge studiearmer. Primært endepunkt i denne studien var PFS, basert på utprøvers vurdering av sykdomsprogresjon. I tillegg ble det også foretatt en uavhengig vurdering av primært endepunkt. Resultatene fra denne studien er presentert i tabell 10.

Tabell 10 Effekresultater fra studie E2100

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

*primær analyse

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

Klinisk nytteverdi for bevacizumab målt som PFS ble observert i alle pre-spesifiserte undergrupper som ble testet (inkludert sykdomsfritt intervall, antall metastaser, tidligere adjuvant behandling og østrogenreseptor (ER) status).

AVF3694g

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

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

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

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

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

Tabell 11 Effekresultater for studie AVF3694g: – Kapecitabin^a og bevacizumab/Placebo (Cap+ bevacizumab/PI)

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

^a1000 mg/m² oralt 2 ganger daglig i 14 dager i 3 uker

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

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

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Førstelinjehandling av ikke-plateepitel NSCLC i kombinasjon med platina-basert kjemoterapi

Sikkerhet og effekt av bevacizumab, som tillegg til platina-basert kjemoterapi ved førstelinjehandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom, ble undersøkt i studiene E4599 og BO17704. En OS-fordel ble vist i studie E4599, der dosen av bevacizumab var 15 mg/kg hver 3. uke. Studie BO17704 viste at både dosen med bevacizumab på 7,5 mg/kg hver 3. uke og 15 mg/kg hver 3. uke økte PFS og responstrate.

E4599

E4599 var en åpen, randomisert, aktivt kontrollert, multisenterstudie som evaluerte bevacizumab som førstelinjehandling hos pasienter med lokalt fremskreden (stadium IIIB med malign pleural effusjon), metastatisk eller residiverende NSCLC unntatt de med hovedsakelig plateepitelhistologi.

Pasientene ble randomisert til platina-basert kjemoterapi (paklitaksel 200 mg/m² og karboplatin AUC=6,0, begge ved intravenøs infusjon) (PC) på dag 1 i hver 3-ukers syklus i opptil seks sykluser, eller PC i kombinasjon med bevacizumab med dosering 15 mg/kg som intravenøs infusjon på dag 1 i hver 3-ukers syklus. Etter fullføring av seks sykler med kjemoterapi med karboplatin-paklitaksel eller ved prematur seponering av kjemoterapi, fortsatte pasienter i bevacizumab + karboplatin-paklitaksel armen å få bevacizumab som monoterapi hver 3. uke til sykdomsprogresjon. 878 pasienter ble randomisert til de to armene.

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

Det primære endepunktet var overlevelse. Resultatene er presentert i tabell 12.

Tabell 12 Effektrresultater for studie E4599

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

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

BO17704

Studie BO17704 var en randomisert, dobbeltblindet fase III studie med bevacizumab som tillegg til cisplatin og gemcitabin versus placebo, hos pasienter med lokalt fremskreden (stadium IIb med supraklavikulære lymfeknutemetastaser eller med malign pleural eller perikardial effusjon), metastatisk eller residiverende ikke-plateepitel NSCLC, som tidligere ikke hadde fått kjemoterapi. Primært endepunkt var PFS, varighet av OS inngikk som sekundært endepunkt i studien.

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

Effektrresultatene er presentert i tabell 13.

Tabell 13 Effekresultater for studie BO17704

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

^a pasienter med målbar sykdom ved baseline

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

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

JO25567

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

Det primære endepunktet var PFS basert på en uavhengig vurdering. Sekundære endepunkter inkluderte OS, responsrate, sykdomskontrollrate, varighet av respons og sikkerhet.

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

Effekresultatene av studien er presentert i tabell 14.

Tabell 14 Effekresultater for studie JO25567

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

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

[^] Blindet uavhengig vurdering (protokoll-definert primæranalyse)

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

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

Fremskreden og/eller metastatisk nyrecellekreft (mRCC)

Bevacizumab i kombinasjon med interferon alfa-2a som førstelinjebehandling ved fremskreden og/eller metastatisk nyrecellekreft (BO17705)

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

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

Effektresultatene er presentert i tabell 15.

Tabell 15 Effektresultater for studie BO17705

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

a Interferon alfa-2a 9 mill IE x3 pr uke

b Bevacizumab 10 mg/kg annenhver uke

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

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

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

AVF2938

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

AVF0890

Dette var en randomisert fase II studie gjennomført for å sammenligne effekt og sikkerhet av bevacizumab versus placebo. Totalt 116 pasienter ble randomisert til bevacizumab 3 mg/kg hver annen uke (n=39), 10 mg/kg hver annen uke (n=37), eller placebo (n=40). En interimsanalyse viste at det var signifikant forlengelse av tid til sykdomsprogresjon i gruppen som fikk 10 mg/kg sammenlignet med placebogruppen (hasardratio, 2,55; $p < 0,001$). Det var en liten differanse, på grensen til signifikant, i tid til sykdomsprogresjon, mellom gruppen som fikk 3 mg/kg og placebogruppen (hasardratio, 1,26; $p=0,053$). Fire pasienter hadde en objektiv (partiell) respons, og alle disse hadde fått 10 mg/kg dosen med bevacizumab; ORR for 10 mg/kg dosen var 10 %.

Epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder og primær peritonealkreft

Førstelinjebehandling av ovarialkreft

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

GOG-0218

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

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

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

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

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

Det primære endepunktet var PFS basert på utprøvernes vurdering av sykdomsprogresjon basert på radiologisk stadfesting eller CA 125 nivå, eller symptomatisk forverring. I tillegg ble det gjort

prespesifisert analyse av data statistisk sensurert for progresjonshendelser som kun var basert på CA-125 stigning, så vel som en uavhengig gjennomgang av de radiologiske bildene som lå til grunn for bestemmelsen av PFS.

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

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

Resultatene av denne studien er oppsummert i tabell 16.

Tabell 16 Effekresultater for studie GOG-0218

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

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

² Forholdsmessig til kontrollarmen; stratifisert hasardratio.

³ En-sidet log-rank p-verdi.

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

⁵ Pasienter med en målbar sykdom i utgangspunktet.

⁶ OS-analyse utført når 46,9 % av pasientene hadde død.

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

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

- Analysene av PFS som fastsatt av den uavhengige vurderingskomiteen (sensurert for NPT) viser en stratifisert hasardratio på 0,62 (95 % KI: 0,50-0,77, en-sidet log-rank p-verdi < 0,0001) når CPB15+ er sammenlignet med CPP, med en median PFS på 13,1 i CPP armen og 19,1 måneder i CPB15+ armen.

PFS undergruppeanalyser avhengig av sykdomsstadium og “debulking” status er sammenfattet i tabell 17. Disse resultatene viser i hvilken grad PFS-analysen i tabell 16 er robust.

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

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

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

² Med gjenværende makroskopisk tumorvev

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

⁴ Relativt i forhold til kontrollarmen

BO17707 (ICON7)

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

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

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

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

Flertallet av pasientene inkludert i studien var hvite (96 %), median alder var 57 år i begge armene, 25 % av pasientene i hver arm var 65 år eller mer og tilnærmet 50 % av pasientene hadde en

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

Det primære endepunktet var PFS, vurdert av utprøver ved bruk av RECIST.

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

Resultatene av denne studien er oppsummert i tabell 18.

Tabell 18 Effekresultater for studie BO17707 (ICON7)

Progresjonsfri overlevelse		
Median PFS (måneder) ² Hasardratio [95% KI] ²	CP (n = 764) 16,9	CPB7.5+ (n = 764) 19,3 0,86 [0.75; 0.98] (p-verdi = 0,0185)
Objektiv responsrate ¹		
Responsrate	CP (n = 277) 54,9 %	CPB7.5+ (n = 272) 64,7 % (p-verdi = 0,0188)
Total overlevelse ³		
Median (måneder) Hasardratio [95% KI]	CP (n = 764) 58,0	CPB7.5+ (n = 764) 57,4 0,99 [0,85; 1,15] (p-verdi = 0,8910)

¹ Hos pasienter med en målbar sykdom i utgangspunktet.

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

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

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

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

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

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

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

² Med eller uten gjenværende makroskopisk tumorvev

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

⁴ Relativt til kontrollarmen

Residiverende ovarialkreft

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

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

AVF4095g

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

Bare pasienter med histologisk dokumentert epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft som hadde hatt tilbakefall > 6 måneder etter platina-basert kjemoterapi og som ikke tidligere hadde blitt behandlet med kjemoterapi ved tilbakefall, og ikke tidligere fått bevacizumab eller andre VEGF-hemmere eller VEGF-reseptor-bindende preparater var inkludert i studien.

Til sammen 484 pasienter med målbar sykdom ble randomisert 1:1 til enten:

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

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

Resultatene av denne studien er oppsummert i tabell 20.

Tabell 20 Effekresultater for studie AVF4095g

Table 20. Efficacy results for stage IVF-4000

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

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

Tabell 21 Progresjonsfri overlevelse fra siste platina-behandling til tilbakefall

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

GOG-0213

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

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

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

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

Det primære effektendepunktet var OS. Det viktigste sekundære effektendepunktet var PFS. Resultatene er presentert i tabell 22.

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

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

¹ Endelig analyse² Tumor vurderinger og respons evalueringer ble estimert fra utprøvere ved hjelp av GOG RECIST retningslinjer (Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

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

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

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

MO22224

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

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

- CT armen (kjemoterapi alene):
 - Paklitaksel 80 mg/m² som en 1-timers intravenøs infusjon på dag 1, 8, 15 og 22, hver fjerde uke.
 - Topotekan 4 mg/m² som en 30-minutters intravenøs infusjon på dag 1, 8 og 15, hver fjerde uke.
- Alternativt kunne en dose på 1,25 mg/m² bli administrert over 30 minutter på dag 1-5 hver tredje uke.

- PLD 40 mg/m² som en 1 mg/min intravenøs infusjon kun på dag 1 hver fjerde uke. Etter syklus 1 kunne legemidlet administreres som en 1-timers infusjon.
- CT+BV-armen (kjemoterapi pluss bevacizumab):
 - Den valgte kjemoterapi ble kombinert med bevacizumab 10 mg/kg intravenøst hver annen uke (eller bevacizumab 15 mg/kg hver tredje uke dersom brukt i kombinasjon med topotekan 1,25 mg/m² på dag 1-5 hver tredje uke).

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

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

Tabell 23 Effektrresultater for studie MO22224

Table 25: Efficacy results for study M02224

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

Alle analysene som presenteres i denne tabellen er stratifiserte analyser.

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

**Randomiserte pasienter med målbar sykdom ved baseline.

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

Studien møtte det primære endepunktet med hensyn til forbedret PFS. Sammenlignet med pasienter behandlet med kjemoterapi alene (paklitaksel, topotekan, eller PLD), i residiverende platina-resistent sammenheng, hadde pasienter som fikk bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi statistisk signifikant forbedret PFS. Disse pasientene fikk bevacizumab i en dose på 10 mg/kg hver annen uke (eller 15 mg/kg hver tredje uke dersom brukt i kombinasjon med topotekan 1,25 mg/m² på dag 1-5 hver tredje uke) og fortsatte å få bevacizumab frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Eksplorative analyser av PFS og OS av kohort som fikk kjemoterapi viste forbedring i alle kohortene (paklitaksel, topotekan og PLD) med tillegg av bevacizumab. Resultatene er sammenfattet i tabell 24.

Tabell 24: Eksplorative analyser av PFS og OS av kohort med kjemoterapi

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

Livmorhalskreft

GOG-0240

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

Totalt 452 pasienter ble randomisert til å motta enten:

- Paklitaksel 135 mg/m² intravenøst over 24 timer på dag 1 og cisplatin 50 mg/m² intravenøst på dag 2, hver tredje uke, eller
Paklitaksel 175 mg/m² intravenøst over 3 timer på dag 1 og cisplatin 50 mg/m² intravenøst på dag 2 hver tredje uke, eller
Paklitaksel 175 mg/m² intravenøst over 3 timer på dag 1 og cisplatin 50 mg/m² intravenøst på dag 1 hver tredje uke

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

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

Median alder var 46,0 år (i området: 20-83) i gruppen kjemoterapi-alene og 48,0 år (i området: 22-85) i kjemoterapi + bevacizumab gruppen, hvorav 9,3 % av pasientene i gruppen kjemoterapi-alene og 7,5 % i kjemoterapi + bevacizumab gruppen var over 65 år.

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

Det primære endepunktet for effekt var OS. Sekundært endepunkt for effekt inkluderte PFS og objektiv responsrate. Resultatene fra primær analyse og oppfølgingsanalyse er presentert for henholdsvis bevacizumab-behandling og studiebehandling i tabell 25 og tabell 26.

Tabell 25 Effektnesultater for studie GOG-0240 ved bevacizumab-behandling

	Kjemoterapi (n=225)	Kjemoterapi + <u>bevacizumab</u> (n=227)
Primære endepunkt		
Total overlevelse – primær analyse ⁶		
Median (måneder) ¹	12,9	16,8
Hasardratio [95% KI]	0,74 [0,58, 0,94] (p-verdi ⁵ = 0,0132)	
Total overlevelse – oppfølgingsanalyse ⁷		
Median (måneder) ¹	13,3	16,8
Hasardratio [95% KI]	0,76 [0,62, 0,94] (p-verdi ^{5,8} = 0,0126)	
Sekundære endepunkt		
Progressjonsfri overlevelse – primær analyse ⁶		
Median PFS (måneder) ¹	6,0	8,3
Hasardratio [95% KI]	0,66 [0,54, 0,81] (p-verdi ⁵ < 0,0001)	
Beste totalrespons – primær analyse ⁶		
Respondenter (Responstrate ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95% KI for responstrate ³	[27,6%, 40,4%]	[38,8%, 52,1%]
Forskjell i responstrate	11,60 %	
95% KI for forskjell i responstrate ⁴	[2,4%, 20,8%]	
p-verdi (Chi-kvadrat test)	0,0117	

¹ Kaplan-Meier estimat² Pasienter og prosentandel av pasienter med best totalrespons på bekreftet CR eller PR; prosentandel beregnet for pasienter med målbar sykdom ved *baseline*³ 95% KI for *one sample binomial* ved bruk av Pearson-Clopper metoden⁴ Omtrent 95% KI for forskjeller mellom to rater ved bruk av Hauck-Anderson metoden⁵ log-rank test (stratifisert)⁶ Primær analyse ble utført ved data «cut-off» 12. desember 2012 og er ansett som den endelige analysen⁷ Oppfølgingsanalyse ble utført ved data «cut-off» 7. mars 2014⁸ p-verdi er kun oppført for beskrivende formål**Tabell 26 Total overlevelsesresultater for studie GOG-0240 ved studiebehandling**

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

¹ Primær analyse ble utført ved data «cut-off» 12. desember 2012 og er ansett som den endelige analysen.

² Oppfølgingsanalysen ble utført ved data «cut-off» 7. mars 2014; alle p-verdier er kun oppført for beskrivende formål

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med bevacizumab i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved brystkreft, adenokarsinom, kreft i tykktarm og endetarm, lungekreft (småcellet og ikke-småcellet), kreft i nyre og nyrebekken (unntatt nefroblastom, nefroblastomatose, klarcellekarsinom, mesoblastisk nefrom, medullært nyrekarsinom og rhabdoid nyretumor), ovarialkreft (unntatt rhabdomyosarkom og germinalcelle svulster), kreft i eggleder (unntatt rhabdomyosarkom og germinalcelle svulster), primær peritonealkreft (unntatt blastom og sarkom) og kreft i livmorhals og livmor.

Høygradig gliom

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

I en en-armet studie (PBTC-022), ble 18 barn med residiverende eller progredierende ikke-pontin høygradig gliom (8 med glioblastom [WHO grad IV], 9 med anaplastisk astrocytom [grad III] og 1 med anaplastisk oligodendrogliom [grad III]) behandlet med bevacizumab (10 mg/kg) med to ukers mellomrom og deretter med bevacizumab i kombinasjon med irinotekan (125-350 mg/m²) hver andre uke til progresjon. Det var ingen objektiv (partiell eller komplett) radiologisk respons (MacDonald kriterier). Bivirkningene inkluderte hypertensjon og kronisk tretthet i tillegg til CNS iskemi med akutte nevrologiske utfall.

I en restrospektiv gjennomgang av pasientkasus ble 12 påfølgende tilfeller (2005 til 2008) av barn med residiverende eller progredierende høygradig gliom (3 med WHO grad IV, 9 med grad III) behandlet med bevacizumab (10 mg/kg) og irinotekan (125 mg/m²) hver andre uke. Det var ingen komplett respons og 2 med partiell respons (MacDonald kriterier).

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

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

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

Bløtvevssarkom

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

ORR ved uavhengig sentral gjennomgang var 18 % (KI: 0,6 %, 35,3 %) mellom de to behandlingsarmene hos de få pasientene som hadde tumor som kunne vurderes ved baseline og hadde en bekreftet respons før de ble gitt en lokal behandling: 27/75 pasienter (36,0 %, 95 % KI: 25,2 %, 47,9 %) i kjemoterapi armen og 34/63 pasienter (54,0 %, 95 % KI: 40,9 %, 66,6 %) i bevacizumab + kjemoterapi armen. De endelige OS-analysene viste ingen signifikant klinisk nytteverdi av tillegg av bevacizumab til kjemoterapi i denne pasientpopulasjonen.

Tillegg av bevacizumab til standardterapi viste ingen klinisk nytte i kliniske studie BO20924, hos 71 pediatriske pasienter som kunne vurderes (fra 6 måneder opp til 18 år) med metastatisk rhabdomyosarkom og non-rhabdomyosarkom bløtvevssarkom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Forekomsten av bivirkninger inkludert bivirkninger grad ≥ 3 og alvorlige bivirkninger, var tilsvarende mellom de to behandlingsarmene. Ingen bivirkninger som medførte død forekom i noen av behandlingsarmene; alle dødsfall var relatert til sykdomsprogresjon. Tillegg av bevacizumab til multimodal standardterapi så ut til å bli tolerert i denne pediatriske populasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

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

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til bevacizumab er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ettersom nyrene ikke er hovedorgan for metabolisme og ekskresjon av bevacizumab.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til bevacizumab er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon ettersom leveren ikke er hovedorgan for metabolisme og ekskresjon av bevacizumab.

Pediatrisk populasjon

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Trehalosedihydrat
Natriumacetattri-hydrat
Eddiksyre
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Fortynning med glukoseoppløsning (5 %) ga en konsentrasjonsavhengig nedbrytningsprofil for bevacizumab.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Uåpnet hetteglass kan oppbevares ved en temperatur som ikke overstiger 30 °C i opptil 35 dager. Hetteglasset skal kastes dersom det ikke brukes innen 35 dager etter uttak fra kjøleskap, selv om det har blitt satt tilbake i kjøleskap i denne perioden.

Fortynnet legemiddel

Kjemisk og fysisk stabilitet av ferdig tilberedt legemiddel i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning er dokumentert til opptil 45 dager ved 2 °C til 8 °C pluss ytterligere 72 timer ved en temperatur som ikke overstiger 30 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis infusjonsoppløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold brukerens ansvar. Normalt bør ikke oppbevaringstiden overskride 24 timer ved 2 °C til 8 °C, om ikke fortynningen er foretatt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser for uåpnet hetteglass utenfor kjøleskap, se pkt. 6.3.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

4 ml oppløsning i hetteglass (type I) med propp (butylgummi) inneholder 100 mg bevacizumab.

16 ml oppløsning i hetteglass (type I) med propp (butylgummi) inneholder 400 mg bevacizumab.

Pakning med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke rist hetteglasset.

Aybintio skal tilberedes av helsepersonell under aseptiske forhold for å sikre at den ferdige oppløsningen er steril. En steril nål og sprøyte skal brukes til tilberedning av Aybintio.

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

Legemidler til parenteralt bruk bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før administrering.

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. august 2020

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

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

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

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

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

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

Aybintio 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
bevacizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg bevacizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Trehalosedihydrat, natriumacetattrihydrat, eddiksyre, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1454/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

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

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg/4 ml

6. ANNET

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

Aybintio 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
bevacizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 400 mg bevacizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Trehalosedihydrat, natriumacetattrihydrat, eddiksyre, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1454/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

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

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

400 mg/16 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Aybintio 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning bevacizumab

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er inkludert i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Aybintio er og hva det brukes mot

Aybintio inneholder virkestoffet bevacizumab, som er et humanisert monoklonalt antistoff (et protein som normalt lages av immunsystemet for å beskytte kroppen mot infeksjoner og kreft). Bevacizumab binder seg spesielt til et protein som heter human vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF), som finnes på innsiden av blodårer og lymfeårer i kroppen. VEGF proteinet gjør at blodårer vokser inn i kreftsvulster og gir næring og oksygen til svulsten. Når bevacizumab er bundet til VEGF hemmes veksten av kreftsvulster, ved å hindre vekst av blodårer som gir næring og oksygen til svulsten.

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

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

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

Aybintio brukes også til behandling av voksne pasienter med fremskreden ikke-småcellet lungekreft når kreftcellene har spesifikke mutasjoner av et protein som kalles epidermal vekstfaktor reseptor (EGFR). Aybintio vil bli gitt sammen med erlotinib.

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

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

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

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Aybintio

Bruk ikke Aybintio

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Aybintio.

- Aybintio kan øke risikoen for utvikling av hull i tarmveggen. Hvis du har en tilstand som forårsaker betennelsesreaksjon i magen (f.eks. divertikulitt, magesår, tykktarmsbetennelse i forbindelse med kjemoterapi), bør du snakke med legen din om dette.
- Aybintio kan øke risikoen for å utvikle en unormal forbindelse eller passasje mellom to organer eller blodårer. Risikoen for å utvikle forbindelser mellom vagina og tarmen kan øke hvis du har vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft.
- Denne medisinen kan øke risikoen for blødninger eller øke risikoen for at operasjonssår gror saktere etter operasjon. Hvis du skal gjennomgå en operasjon, har hatt en større operasjon de siste 28 dagene eller hvis du fremdeles har operasjonssår som ikke er grodd, skal du ikke få dette legemidlet.
- Aybintio kan øke risikoen for å utvikle alvorlige infeksjoner i huden eller i de dypere lagene under huden, spesielt hvis du har hatt hull i bukveggen eller problemer med sårtilheling.
- Aybintio kan gi økt forekomst av høyt blodtrykk. Hvis du har høyt blodtrykk som ikke er godt kontrollert med blodtrykksmedisin, snakk med legen din. Det er viktig at blodtrykket ditt er under kontroll før oppstart av behandling med Aybintio.
- Dersom du har eller har hatt en aneurisme (utvidelse og svekkelse i blodåreveggen) eller en rift i blodåreveggen.
- Denne medisinen øker risikoen for protein i urinen, særlig hvis du allerede har høyt blodtrykk.
- Risikoen for å utvikle blodpropp i arteriene (en type blodårer) kan øke hvis du er over 65 år, har diabetes eller tidligere har hatt blodpropp i arteriene. Snakk med legen din ettersom blodpropp kan føre til hjerteinfarkt og slag.
- Aybintio kan også øke risikoen for å utvikle blodpropp i venene (en type blodårer).
- Denne medisinen kan forårsake blødninger, særlig relatert til kreftsvulster. Snakk med legen din hvis du eller noen i familien lider av blødningsforstyrrelser, eller hvis du bruker blodfortynnende legemidler.

- Det er mulig Aybintio kan forårsake blødninger i og rundt hjernen. Snakk med legen din om dette dersom du har spredning av kreft som påvirker hjernen din.
- Det er mulig at Aybintio kan øke risikoen for blødning i lungene, inkludert blodig hoste eller spytt. Snakk med legen din dersom du har lagt merke til dette tidligere.
- Aybintio kan øke risikoen for å utvikle et svakt hjerte. Det er viktig at legen din vet hvis du noen gang har blitt behandlet med antracykliner (f.eks. doksorubicin, en spesiell type kjemoterapi brukt til behandling av noen krefttyper) eller har fått stråleterapi mot brystet, eller hvis du har hjertesykdom.
- Denne medisinen kan forårsake infeksjoner og nedgang i antallet nøytrofiler (en type blodceller som er viktige for beskyttelse mot bakterier).
- Det er mulig at Aybintio kan forårsake overfølsomhets- (inkludert anafylaktisk sjokk) og/eller infusjonsreaksjoner (reaksjoner i forbindelse med injeksjon av medisinen). Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du tidligere har opplevd problemer etter injeksjoner slik som svimmelhet/følelsen av å besvime, tungpustethet, opphovning eller hudutslett.
- En sjelden nevrologisk bivirkning som kalles posterior reversibelt leukoencefalopatisk syndrom (PRES) har blitt forbundet med behandling med Aybintio. Hvis du opplever hodepine, synsforstyrrelser, forvirring eller kramper med eller uten høyt blodtrykk, kontakt legen din.

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

Før du tar Aybintio eller mens du behandles med Aybintio:

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

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

Barn og ungdom

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

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

Andre legemidler og Aybintio

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

Når Aybintio brukes sammen med en medisin kalt sunitinibmaleat (brukes mot kreft i nyrene og mage-tarm-kanalen), kan føre til alvorlige bivirkninger. Snakk med legen din for å være sikker på at du ikke tar disse medisinene samtidig.

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

Si ifra til legen din hvis du nylig har fått eller får stråleterapi.

Graviditet, amming og fertilitet

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

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid.

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

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

Spør lege, apotek eller sykepleier før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Aybintio inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium i hvert hetteglass, og er så godt som 'natriumfritt'.

3. Hvordan du bruker Aybintio

Dose og hvor ofte legemidlet skal tas

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

Hvordan Aybintio gis

Ikke rist hetteglasset. Aybintio er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Avhengig av dosen som er forskrevet for deg, blir noe eller alt innholdet i hetteglasset med Aybintio fortynnet med natriumklorid oppløsning før bruk. En lege eller sykepleier vil gi deg den fortynnede Aybintio oppløsningen som en intravenøs infusjon (et drypp i en blodåre). Den første infusjonen blir gitt over 90 minutter. Hvis dette tolereres godt, så blir den andre dosen gitt over 60 minutter. Senere infusjoner kan gis over 30 minutter.

Behandlingen med Aybintio bør midlertidig stoppes

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

Behandlingen med Aybintio skal stoppes permanent hvis du utvikler

- alvorlig høyt blodtrykk som ikke kan kontrolleres med legemidler, eller hvis du får en plutselig og alvorlig økning i blodtrykket
- protein i urinen og dermed hevelse i kroppen
- hull i tarmveggen
- en unormal rørliknende forbindelse eller passasje mellom luftrøret og spiserøret, mellom indre organer og huden, mellom vagina og tarmen, eller mellom annet vev som normalt ikke forbindes med hverandre (fistler), og som vurderes av legen din som alvorlig

- alvorlig infeksjoner i huden eller i de dypere lagene under huden
- blodpropp i en arterie
- blodpropp i blodårene i lungene
- en alvorlig blødning

Dersom du får for mye Aybintio

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

Dersom du ikke har fått din vanlige dose Aybintio

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

Dersom du avbryter behandling med Aybintio

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

Allergiske reaksjoner

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

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

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

- høyt blodtrykk
- følelse av nummenhet eller kribling i hender og føtter
- redusert antall blodceller, inkludert hvite blodceller som hjelper til å bekjempe infeksjoner (dette kan ledsages av feber), og celler som hjelper blodet å levere seg
- svakhet og mangel på energi
- kronisk tretthet
- diaré, kvalme, oppkast og magesmerter.

Alvorlige bivirkninger, som kan være **vanlige** (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter) er:

- hull (perforasjon) i tarmen
- blødninger, inkludert blødning i lungene hos pasienter med ikke små-cellet lungekreft
- blokkering av arterier forårsaket av blodpropp
- blokkering av vener forårsaket av blodpropp
- blokkering av blodårene i lungene forårsaket av blodpropp
- blokkering av vener i bena forårsaket av blodpropp
- hjertesvikt
- problemer med at sår etter operasjoner ikke gror

- rødhet, hudavskalling, ømhet, smerter eller blemmer på fingrer eller føtter
- redusert antall røde blodceller
- mangel på energi
- mage- og tarm-lidelser
- muskel- og ledd smerter, muskelsvakhet
- tørr munn kombinert med tørste og/eller redusert eller mørk urin
- betennelse i slimhinnen i munn og tarm, lunger og luftveier, indre kjønnsorganer og urinveier
- sår i munnen og i spiserøret som kan være smertefulle og gjøre det vanskelig å svelge
- smerter, inkludert hodepine, rygg smerter, smerter i bekkenet og endetarmsområdet
- lokale verkebyller
- infeksjon, og spesielt infeksjon i blodet eller i urinblæren
- redusert blodtilførsel til hjernen eller hjerneslag
- søvnighet
- neseblødning
- økt hjerterefrekvens (puls)
- blokkering av tarmen
- unormal urinprøve (protein i urin)
- kortpustethet eller lavt nivå av oksygen i blodet
- infeksjoner i huden eller i dypere lag under huden
- fistel: unormal, rørlignende forbindelse mellom indre organer eller hud og andre vev som normalt ikke er forbundet med hverandre, inkludert forbindelser mellom vagina og tarm hos pasienter med livmorhalskreft.
- allergiske reaksjoner (symptomer kan være pustevansker, ansiktsrødme, utslett, lavt blodtrykk eller høyt blodtrykk, lavt oksygeninnhold i blodet, bryst smerter, eller kvalme/oppkast).

Alvorlige bivirkninger, som kan være **sjeldne** (kan påvirke opptil 1 av 1000 pasienter) er:

- plutselig alvorlig allergisk reaksjon med pustevansker, hevelse, svimmelhet, rask hjerterytme, svetting og tap av bevissthet (anafylaktisk sjokk).

Mulige alvorlige bivirkninger av **ikke kjent** hyppighet (påvirker et ukjent antall pasienter) er:

- alvorlige infeksjoner i huden eller i de dypere lagene under huden, spesielt hvis du har hatt hull i tarmveggen eller problemer med sårtilheling
- nedsatt evne til å få barn for kvinner (se avsnitt nedenfor listen med bivirkninger for videre anbefalinger)
- en hjernetilstand med symptomer som inkluderer kramper (anfall), hodepine, forvirring og synsforstyrrelser (Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom - PRES)
- symptomer som kan skyldes forandringer i normal hjernefunksjon (hodepine, synsforstyrrelser, forvirring eller anfall) og høyt blodtrykk
- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner)
- blodpropp i en svært liten blodåre(r) i nyrene
- unormalt høyt blodtrykk i blodårene i lungene, som gjør at den høyre siden av hjertet jobber hardere enn normalt
- hull i neseskillevæggen (benplaten som skiller de to neseborene)
- hull i magesekken eller tarmene
- et åpent sår eller hull i magesekken eller tynntarmen (symptomer kan være magesmerter, oppblåsthet, svart tjærelignende avføring eller blod i avføringen eller blod i oppkast)
- blødning fra nedre del av tykktarmen
- sår på tannkjøttet, hvor kjevebenet er avdekket, som ikke leges, sammen med smerter og betennelse i omkringliggende vev (se nedenfor for videre anbefalinger)
- perforering av galleblæren (symptomer og tegn kan være smerter i buken, feber og kvalme/oppkast)

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

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

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

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter), som ikke er alvorlige er:

- forandringer i stemmen og heshet

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

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

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

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

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

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

- Infeksjon eller inflammasjon av øyeeplet
- Røde øyne, små partikler eller prikker i synsfeltet (flåttører), smerter i øyet
- Lysglimt sees sammen med flåttører, kan føre til noe redusert syn
- Økning av trykket i øyet
- Blødning i øyet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Aybintio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Aybintio etter utløpsdatoen som er angitt på ytterkartongen og på hetteglasset etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Uåpnet hetteglass kan oppbevares ved en temperatur som ikke overstiger 30 °C i opptil 35 dager. Hetteglasset skal kastes dersom det ikke brukes innen 35 dager etter uttak fra kjøleskap, selv om det har blitt satt tilbake i kjøleskap i denne perioden.

Infusjonsvæsken bør brukes umiddelbart etter fortynning. Hvis den ikke brukes umiddelbart, vil oppbevaringstider og forhold før bruk være brukerens eget ansvar. Holdbarheten vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre infusjonsvæsken er fortynnet under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Når fortynning er foretatt i et sterilt miljø, er Aybintio stabilt i 45 dager ved 2 °C til 8 °C pluss ytterligere 72 timer ved en temperatur som ikke overstiger 30 °C.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aybintio

- Virkestoffet er bevacizumab. Hver ml konsentrat inneholder 25 mg bevacizumab. Hvert 4 ml hetteglass inneholder 100 mg bevacizumab, tilsvarende 1,4 mg/ml når fortynnet som anbefalt. Hvert 16 ml hetteglass inneholder 400 mg bevacizumab, tilsvarende 16,5 mg/ml når fortynnet som anbefalt.
- Andre innholdsstoffer er trehalosedihydrat, natriumacetattrihydrat, eddiksyre, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2).

Hvordan Aybintio ser ut og innholdet i pakningen

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nederland

bioepis.mi@medinformation.co.uk

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).