

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lextemy 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.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hvert 4 ml hetteglass inneholder 4,196 mg natrium

Hvert 16 ml hetteglass inneholder 16,784 mg natrium

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til lett blakket, fargeløs til lysebrun væske med en pH på 5,70 til 6,40, en osmolalitet på 0,251–0,311 Osmol/kg og fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Lextemy i kombinasjon med paklitaxel 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.

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

Lextemy, 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.

Lextemy 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).

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

Lextemy, i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel, er indisert for førstelinjebehandling av voksne pasienter med fremskreden (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stadium III-B, III-C og IV) epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft (se pkt. 5.1.)

Lextemy 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

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

Dosering

Metastaserende kolorektalkreft (mCRC)

Den anbefalte doseringen av Lextemy 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 Lextemy 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

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

Den anbefalte doseringen for Lextemy 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 Lextemy 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 Lextemy 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 Lextemy i tillegg til erlotinib inntil sykdomsprogresjon.

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

Fremskreden og/eller metastatisk nyrecellekreft (mRCC)

Den anbefalte doseringen av Lextemy 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 og primær peritonealkreft

Førstelinjebehandling

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

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

Livmorhalskreft

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

Den anbefalte doseringen for Lextemy er 15 mg/kg kroppsvekt gitt som intravenøs infusjon én gang hver 3. uke.

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av bevacizumab hos barn 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 pediatrike populasjonen for behandling av kreft i kolon, rektum, bryst, lunge, ovarier, eggledere, peritoneum, livmorhals og nyrer.

Administrasjonsmåte

Lextemy 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.

Må 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.

Forhåndsregler for håndtering eller administrering av dette legemidlet

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6. Infusjonsoppløsningen må ikke gis sammen med eller blandes med glukoseoppløsninger. Lextemy 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 fra 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 Abevmy. Seponer bevacizumab permanent hos pasienter med trakeo-øsofagale (TE) fistler eller andre grad 4 fistler [US National Cancer 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 bevacizumab 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 behandlingen med bevacizumab, bør bevacizumab-behandlingen stoppes inntil såret er helt grodd. Bevacizumab 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. Bevacizumab-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 bevacizumab påbegynnes. Det finnes ingen informasjon om effekten av bevacizumab hos pasienter med ukontrollert hypertensjon ved oppstart av behandling med bevacizumab. 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. Bevacizumab 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 bevacizumab. 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 attack (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 bevacizumab.

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 paklitaksel og cisplatin kan ha økt risiko for venøse tromboemboliske hendelser.

Bevacizumab 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. Bevacizumab 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 bevacizumab-behandlingen må seponeres ved intrakranial blødning.

Det foreligger ingen informasjon om sikkerhetsprofilen hos pasienter med medfødte blødningstilstander, ervervede koagulasjonsforstyrrelser eller hos pasienter som behandles med antikoagulantia før behandlingsstart, 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 bevacizumab 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/infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.8)

Pasienter kan risikere utvikling av infusjons-/hypersensitivitets reaksjoner. Nøyte 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 bevacizumab startes. Pasienter som tidligere har blitt behandlet med eller behandles med bifosfonater bør unngå invasiv tannbehandling hvis mulig.

Intravitreal bruk

Formuleringen av bevacizumab egner seg ikke til intravitreal bruk.

Øyesykdommer

Enkelttilfeller 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 infeksøs 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 svekke 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.

Lextemy inneholder natrium.

Dette legemidlet inneholder 4,196 mg natrium i hvert 4 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,21 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 16,784 mg natrium i hvert 16 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,84 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av antineoplastiske legemidler på farmakokinetikken til bevacizumab

Basert på resultater fra populasjonsfarmakokinetiske analyser er det ikke observert noen klinisk relevante interaksjoner 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-paklitaxel, kapecitabin, doksorubicin 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

Toksisitetsstudier 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 fertilitet er ikke kjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bevacizumab har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. 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 anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

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 organklasseringsystem.

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.

Noen av bivirkningene er reaksjoner som vanligvis sees med kjemoterapi, men det kan ikke utelukkes at bevacizumab-behandling i kombinasjon med kjemoterapeutika 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: Bivirkninger etter frekvens

Organklasser	Svært vanlige	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 nøyttropeni, leukopeni, nøyttropenia ^b , trombocytopeni	Anemi, lymfopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet, infusjonsreaksjoner ^{a,b,d}			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi, hypomagnesemi, hyponatremi	Dehydrering			
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati ^b , dysartri, hodepine, dysgeusi	Cerebrovaskulær hendelse, synkope, somnolens	Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom ^{a,b,d}	Hypertensiv encefalopati ^a	

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
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 arteriedisseksjoner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné, rhinitt, epistakse, hoste	Lungeblødning/hemoptyse ^{b,d} , lungeemboli, hypoksi, dysfoni ^a			Pulmonal hypertensjon ^a , perforasjon av neseseptum ^a
Gastrointestinale sykdommer	Rektal blødning, stomatitt, forstoppelse, diaré, kvalme, oppkast, 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					Galleblæreperforasjon ^{a,b}
Hud- og underhudssykdommer	Komplikasjoner ved sårtilheling ^{b,d} , eksfoliativ dermatitt, tørr hud, misfarging av huden	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, myalgi	Fistler ^{b,d} , muskelsvakheter, ryggsmarter			Osteonekrose i kjeven ^{a,b} , ikke-mandibulær osteonekrose ^{a,f}
Sykdommer i nyre og urinveier	Proteinuri ^{b,d}				

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ovarialsvikt ^{b,c,d}	Bekkensmerter			
Medfødt, familiær og genetisk sykdom					Fosterskader ^{a,b}
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, kronisk tretthet, pyreksi, smerte, mukosainflammasjon	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 behandlingslengde.

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

^b Termene dekker et større utvalg av bivirkninger, og ikke en enkelt tilstand eller foretrukne termer i henhold til MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). 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).

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

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

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

^f Kun observert i pediatrik populasjon.

Tabell 2: Alvorlige bivirkninger etter frekvens

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Sepsis, cellulitt, abscess ^{a,b} , infeksjon, urinveisinfeksjon	Nekrotiserende fasciitt ^c
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøyttropeni, leukopeni, nøyttropenia ^a , trombocytopeni	Anemi, lymfopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet, infusjonsreaksjoner ^{a,b,c}
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Dehydrering, hyponatremi	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati ^a	Cerebrovaskulær hendelse, synkope, somnolens, hodepine	Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom ^{a,b,c} hypertensiv encefalopati ^c

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent
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 arteriedisseksjoner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Lungeblødning/ hemoptyse ^{a,b} , lungeemboli, epistakse, dyspné, hypoksi	Pulmonal hypertensjon ^c , perforasjon av neseseptum ^a
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, kvalme, oppkast, abdominale smerter	Intestinal perforasjon, ileus, intestinal obstruksjon, rektovaginal fistel ^{c,d} , gastrointestinal sykdom, stomatitt, proktalgi	Gastrointestinal perforasjon ^{a,b} , gastrointestinale magesår ^c , rektalblødning
Sykdommer i lever og galleveier			Galleblæreperforasjon ^{b,c}
Hud- og underhudssykdommer		Komplikasjoner ved sårtilheling ^{a,b} , palmar- plantar erytrodysestesisyndrom	
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}
Medfødt, familær og genetisk sykdom			Fosterskader ^{a,c}
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, fatigue	Smerte, letargi, mukosainflammasjon	

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.»

^A Termene 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).

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

^c For ytterligere informasjon, se tabell 3 «Bivirkninger rapportert etter markedsføring.»

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

Beskrivelse av utvalgte alvorlige bivirkninger

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

Bevacizumab har 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-plateepitelkarzinom, 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. Den viser seg blant annet ved 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 reintrodusering 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 cellyper 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 angrep 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 angrep) 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/infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.8 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-0240), 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)

INSABP 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 amenorré 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 attack (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, sammenlignet 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 $\geq$ 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 håravfall, slimhinnebetennelse, perifer sensorisk nevropati, proteinuri og hypertensjon rapportert og forekom med en hyppighet minst 5 % høyere i CT+BV armen for bevacizumab-behandlede pasienter $\geq$ 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 sammenlignet med de under eller lik 65 år som ble behandlet med bevacizumab.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av bevacizumab hos barn under 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. I følge publiserte litteraturreporter har tilfeller av ikke-mandibulær osteonekrose blitt observert hos pasienter under 18 år behandlet med bevacizumab.

Erfaring etter markedsføring

Tabell 3: Bivirkninger rapportert etter markedsføring

MedDRA- organklasser	Bivirkninger (frekvens*)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nekrotiserende fascitt, vanligvis sekundært til sårtilhelingskomplikasjoner, gastrointestinale perforasjoner eller fisteldannelser (sjelden) (se også pkt. 4.4)
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitetsreaksjoner og infusjonsreaksjoner (ikke kjent); med følgende mulige tilleggsmanifestasjoner: 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)
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)
Sykdommer i blod- og lymfatiske organer	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 neseseptuma (ukjent) Pulmonal hypertensjon (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 pediatriske pasienter behandlet med bevacizumab (se pkt. 4.8, <i>Pediatrisk populasjon</i>).
Medfødt, familiær og genetisk sykdom	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, andre antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01X C07

Lextemy er et biotilsvarende (“biosimilar”) legemiddel. Detaljert informasjon om dette legemidlet 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 endoteleller. 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

Metastaserende kolorektalkreft (mCRC)

Sikkerhet og effekt med anbefalt 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. Behandlingen 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 total overlevelse. Bevacizumab i tillegg til IFL ga en statistisk signifikant økning i overlevelse, progresjonsfri overlevelse og total responsrate (se tabell 4). Den kliniske nytteverdien av bevacizumab, målt som total overlevelse, 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: Effekresultater 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 1,41; 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)	

^a 5 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 total overlevelse 18,3 måneder og medianen for progresjonsfri overlevelse 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 5-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 (måneder)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 % KI				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Hasardratio	-	0,52	1,01		0,79
p-verdi		0,073	0,978		0,16
Progresjonsfri overlevelse					
Median (måneder)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Hasardratio		0,44	0,69		0,5
p-verdi	-	0,0049	0,217		0,0002
Total responsrate					
Rate (prosent)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95 % KI	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
p-verdi		0,029	0,43		0,055
Responsvarighet					
Median (måneder)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 persentil (måneder)	5,5 – NR	6,1 – NR	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

^a 5 mg/kg annenhver uke^b 10 mg/kg annenhver uke^c Relatert til kontrollarmen

NR = ikke oppnådd («not reached»)

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, 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	Startdose	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 intravenøst 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 or XELOX + bevacizumab	Oksaliplatin	130 mg/m ² intravenøst 2 timer	Oksaliplatin på dag 1
	Kapicitabin	1000 mg/m ² oralt bid	Kapicitabin 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 3. uke
5-fluorouracil: intravenøs bolusinjeksjon umiddelbart etter leucovorin			

Det primære endepunktet i studien var varighet av progresjonsfri overlevelse. 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 progresjonsfri overlevelse og total overlevelse i den målbare per-protokoll populasjonen
- I den totale sammenligningen ble det påvist «superiority» for armene som inneholdt bevacizumab versus armene med kun kjemoterapi, med hensyn på progresjonsfri overlevelse i ITT-populasjonen (tabell 7)

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

Tabell 7: 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 total overlevelse*	19,9	21,2	0,0769
Hasardratio (97,5% KI)	0,89 (0,76, -1,03)		

* Analyse for total overlevelse ved klinisk «cut-off» 31. januar 2007

** Primær analyse ved klinisk «cut-off» 31. januar 2006

^a relativ til kontrollarmen

I undergruppen behandlet med FOLFOX var median progresjonsfri overlevelse 8,6 måneder i placebogruppen og 9,4 måneder for pasienter behandlet med bevacizumab, HR=0,89, 97,5 % KI=[0,73; 1,08]; p-verdi=0,1871. 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 total overlevelse 20,3 måneder i placebogruppen og 21,2 måneder for pasienter behandlet med bevacizumab, HR=0,94, 97,5 % KI=[0,75; 1,16]; p-verdi=0,4937. 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 intravenøs oksaliplatin (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 total overlevelse, definert som tid fra randomisering til død uansett årsak. Åttehundreogtjueni 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 responserate		
Rate	8,6 %	22,2 %
	(p-verdi < 0,0001)	

^a 10 mg/kg kroppsvekt annenhver uke

^b Relatert til kontrollarmen

Det ble ikke observert noen signifikant forskjell i varighet av total overlevelse mellom pasienter som fikk bevacizumab som monoterapi sammenlignet med pasienter behandlet med FOLFOX-4. Progresjonsfri overlevelse og objektiv responserate 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 total overlevelse 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 progresjonsfri overlevelse 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 total overlevelse (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 progresjonsfri overlevelse var det primære endepunktet. En klinisk meningsfull og statistisk signifikant forbedring i progresjonsfri overlevelse ble observert i begge studier.

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

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

Flere detaljer om hver studie og resultatene finnes under.

ECOG E2100

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 i.v. over 1 time en gang ukentlig i tre av fire uker) eller i kombinasjon med bevacizumab (10 mg/kg i.v. infusjon annenhver uke). Tidligere hormonterapi for behandling av metastatisk sykdom var tillatt. Adjuvant behandling med taksaner var kun tillatt hvis behandlingen var avsluttet minst 12 måneder før inklusjon i studien. Flesteparten av de 722 pasientene i studien hadde HER2-negativ sykdom (90 %), med et mindre antall pasienter med ukjent (8 %) eller bekreftet HER2-positiv status (2 %) som tidligere hadde vært behandlet med eller ble vurdert som uaktuelle for trastuzumab-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 progresjonsfri overlevelse, 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				
	Utprøvers 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)				
	Utprøvers vurdering		Uavhengig vurdering	
	Paklitaksel (n=273)	Paklitaksel/ bevacizumab (n=252)	Paklitaksel (n=243)	Paklitaksel/ bevacizumab (n=229)
% Pasienter 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 progresjonsfri overlevelsebasert på utprøvers vurdering. I tillegg ble det primære endepunktet vurdert av en uavhengig komité (IRC).

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

Tabell 11: Effekresultater for studie AVF3694g: – kapecitabin^a og bevacizumab/placebo (cap+ bevacizumab/pl)

Progresjonsfri overlevelse ^b				
	Utprøvers vurdering		IRC-vurdering	
	Cap + pl (n=206)	Cap + bevacizumab (n=409)	Cap + pl (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 + pl (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)

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

Sikkerhet og effekt av bevacizumab, som tillegg til platina-basert kjemoterapi ved førstelinjebehandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom, ble undersøkt i studiene E4599 og BO17704. En total nytteverdi for overlevelse ble vist i 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 progresjonsfri overlevelse og responsrate.

E4599

E4599 var en åpen, randomisert, aktivt kontrollert, multisenterstudie som evaluerte bevacizumab som førstelinjebehandling 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 sykluser 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 712 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: Effekresultater for studie E4599

	Arm 1 karboplatin/paklitaksel	Arm 2 karboplatin/paklitaksel + bevacizumab 15 mg/kg hver 3. uke
Antall pasienter	444	434
Total overlevelse		
Median (måneder)	10,3	12,3
Hasardratio	0,80 (p=0,003) 95 % KI (0,69; 0,93)	
Progresjonsfri overlevelse		
Median (måneder)	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 total overlevelse 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 IIIB 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 progresjonsfri overlevelse, varighet av total overlevelse 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 total overlevelse.

Effekteresultatene er presentert i tabell 13.

Tabell 13: Effekteresultater 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 progresjonsfri overlevelsebasert på en uavhengig vurdering. Sekundære endepunkter inkluderte total overlevelse, 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.

Effektresultatene av studien er presentert i tabell 14.

Tabell 14: Effektresultater for studie JO25567

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

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

[^]Blindet uavhengig vurdering (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, Hazardratio 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 total overlevelse, sekundære endepunkter inkluderte progresjonsfri overlevelse 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, total overlevelse, 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 total overlevelse.

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 (måneder)	5,4	10,2
Hasardratio 95 % KI	0,63 0,52, 0,75 (p-verdi < 0,0001)	
Objektiv responsrate (%) hos pasienter med målbar sykdom n	289	306
Responsrate	12,8 % (p-verdi < 0,0001)	31,4 %

^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 95 % KI	0,91 0,76, 1,10 (p-verdi 0,3360)	

En eksplorativ multivariat Cox regresjonsmodell med bakoverutvalgelse («backward selection») indikerte at følgende prognostiske faktorer ved inklusjon i studien var sterkt assosiert med overlevelse uavhengig av behandling: kjønn, antall hvite blodlegemer, blodplater, vekt tap 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 progresjonsfri overlevelsesrate- over tid, som vist i en undergruppeanalyse. De 131 pasientene i bevacizumab + IFN alfa-2a-armen som reduserte til og opprettholdt en IFN alfa-2a dose på 6 eller 3 mill IE i studien, viste ved 6, 12 og 18 måneder en PFS-rate på henholdsvis 73, 52 og 21 %, sammenlignet med 61, 43 og 17 % i totalpopulasjonen av pasienter som fikk bevacizumab + IFN alfa-2a.

AVF2938

Dette var en randomisert, dobbeltblindet, klinisk fase II studie hvor bevacizumab 10 mg/kg gitt hver 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 total overlevelse (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 kjemoterapiregimet alene.

GOG-0218

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

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

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

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

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

fjernet kirurgisk alt makroskopisk tumorvev optimalt, 40 % med stadium III hadde gjennomgått suboptimal kirurgisk fjerning av makroskopisk tumorvev, og 26 % var stadium IV.

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelsebasert på utprøvernes vurdering av sykdomsprogresjon basert på radiologisk stadfesting eller CA 125 nivå, eller symptomatisk forverring. I tillegg ble det gjort prespesifisert analyse av data statistisk sensurert for progresjonshendelser som kun var basert på CA-125 stigning, så vel som en uavhengig gjennomgang av de radiologiske bildene som lå til grunn for bestemmelsen av progresjonsfri overlevelse.

Studien møtte det primære endepunktet 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 progresjonsfri overlevelse.

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

Resultatene av denne studien er oppsummert i tabell 16.

Tabell 16: Effekresultater for studie GOG-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 Utprøver-vurdert GOG protokoll-spesifisert PFS analyse (sensurert hverken for CA-125 progresjon eller for NPT før sykdomsprogresjon) med data cut-off dato 25. februar 2010.

² 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 Endelig 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 «debulkert» 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 «debulkert» sykdom ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Median PFS (måneder)	10,4	10,9	13,9
Hasardratio (95 % KI) ⁴		0,93 (0,77, 1,14)	0,78 (0,63, 0,96)
Randomiserte pasienter med sykdom i stadium IV			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Median PFS (måneder)	9,5	10,4	12,8
Hasardratio (95 % KI) ⁴		0,90 (0,70, 1,16)	0,64 (0,49, 0,82)

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

² Med gjenværende makroskopisk tumorvev

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

⁴ Relativt 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-armen: Karboplatin (AUC 6) og paklitaksel (175 mg/m²) i 6 syklar med 3 ukers varighet.

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

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

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

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

Resultatene av denne studien er oppsummert i tabell 18.

Tabell 18: Effekresultater for studie BO17707 (ICON7)

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

¹ Hos pasienter med en målbar sykdom i utgangspunktet.

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

³ Endelig analyse for OS 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+ armene.

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

Tabell 19: PFS¹-resultater avhengig av sykdomsstadium og «debulking» status for studie BO17707 (ICON7)

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

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

² Med eller uten gjenværende makroskopisk tumorvev

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

⁴ Relativt til kontrollarmen

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 reseptor-målrettede 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 ≥ 6 måneder (72,5 % i gruppen kjemoterapi-alene og 64,4 % i kjemoterapi + bevacizumab-gruppen).

Det primære endepunktet for effekt var total overlevelse. Sekundært endepunkt for effekt inkluderte progresjonsfri overlevelse og objektiv responsrate. Resultatene fra primær analyse og oppfølgingsanalyse er presentert for henholdsvis bevacizumab-behandling og studiebehandling i tabell 25 og tabell 21.

Tabell 20: Effekterresultater for studie GOG-0240 ved bevacizumab-behandling

	Kjemoterapi (n=225)	Kjemoterapi + bevacizumab (n=227)
Primær 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		
Progresjonsfri 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 estimat

² 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 metoden

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

⁵ log-rank test (stratifisert)

⁶ Primær analyse ble utført ved data «cut-off» 12. desember 2012 og er ansett som den endelige analysen

⁷ Oppfølgingsanalyse ble utført ved data «cut-off» 7. mars 2014

⁸ p-verdi er kun oppført for beskrivende formål

Tabell 21: 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 henvisning til legemidler som inneholder bevacizumab i alle undergrupper av den pediatriske populasjon 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 retrospektiv 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 EFS (Central Radiology Review Committee (CRRC)-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 + kjemoterapiarmen. Endelig analyse av total overlevelse (OS) viste ingen signifikant klinisk fordel ved å legge bevacizumab til kjemoterapi i denne pasientpopulasjonen.

Tillegg av bevacizumab til standardterapi viste ingen klinisk nytte i klinisk studie BO20924, hos 71 pediatriskepasienter som kunne vurderes (fra 6 måneder opp til 18 år) med metastatisk rabdomyosarkom og non-rabdomyosarkom 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 korleksjon 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 Hjelpesoffer

Natriumfosfat (E339)
 α , α – trehalosedihydrat
Polysorbat 20 (E432)
Vann til injeksjonsvæske

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
2 år

Fortynnet legemiddel

Kjemisk og fysisk stabilitet av ferdig tilberedt legemiddel i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning er dokumentert til 48 timer ved 2 °C til 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 etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

4 ml konsentratoppløsning i hetteglass (klart glass av type I) med 20 mm flurotec-belagte klorbutylpropper og forseglet med aluminiumsforsegling med en avtrekkbar hette av plast. Inneholder 100 mg bevacizumab. Hetteglass er pakket i esker som inneholder 1 eller 5 hetteglass.

16 ml konsentrat i hetteglass (klart glass av type I) med 20 mm flurotec-belagte klorbutylpropper og forseglet med aluminiumsforsegling med en avtrekkbar hette av plast. Inneholder 400 mg bevacizumab. Hetteglass er pakket i esker som inneholder 1, 2 eller 3 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Lextemy skal tilberedes av helsepersonell under aseptiske forhold for å sikre at den ferdige oppløsningen er steril. Steril nål og sprøyte skal brukes ved tilberedning av Lextemy.

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 Lextemy 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 Lextemy og poser eller infusjonssett av polyvinylklorid eller polyolefin er observert.

Lextemy 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

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

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

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

Den trykte pakningsvedlegget til legemidlet må oppgi navnet og adressen til tilvirkeren som er ansvarlig for utgivelsen av det aktuelle partiet.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

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

Lextemy 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
bevacizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg bevacizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumfosfat (E339), α , α – trehalosedihydrat, polysorbat 20 (E432), vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass à 4 ml

5 hetteglass à 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 ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoye Industrial Estate
Dublin, 13
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1516/001 – 1 hetteglass
EU/1/20/1516/002 – 5 hetteglass

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

Utgått markedsføringstillatelse

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

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Lextemy 25 mg/ml sterilt konsentrat
bevacizumab
Til intravenøs bruk 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**

Lextemy 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
bevacizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 400 mg bevacizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumfosfat (E339), α , α – trehalosedihydrat, polysorbat 20 (E432), vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass à 16 ml

2 hetteglass à 16 ml

3 hetteglass à 16 ml

400 mg/16 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning
Les pakningsvedlegget for bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Dette legemidlet inneholder ikke konserveringsmiddel

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Mylan IRE Healthcare Limited

Unit 35/36 Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate

Dublin, 13

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1516/003 – 1 hetteglass

EU/1/20/1516/004 – 2 hetteglass

EU/1/20/1516/005 – 3 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**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

Utgått markedsføringstillatelse

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

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Lextemy 25 mg/ml sterilt konsentrat
bevacizumab
Til intravenøs bruk 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

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Lextemy 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. bevacizumab

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Lextemy er og hva det brukes mot

Lextemy 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.

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

Lextemy 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.

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

Lextemy 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). Lextemy vil bli gitt sammen med erlotinib.

Lextemy 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.

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

Lextemy brukes også til behandling av voksne pasienter med vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk kreft i livmorhalsen. Lextemy 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 blir gitt Lextemy

Bruk ikke Lextemy:

- 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 Lextemy.

- Lextemy 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.
- Lextemy 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.
- Lextemy 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.
- Lextemy 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 Lextemy.
- 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.
- Lextemy 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 Lextemy 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 Lextemy kan øke risikoen for blødning i lungene, inkludert blodig hoste eller spytt. Snakk med legen din dersom du har lagt merke til dette tidligere.
- Lextemy kan øke risikoen for å utvikle et svakt hjerte. Det er viktig at legen din vet hvis du noengang har blitt behandlet med antracykliner (f. eks. doksorubicin, en spesiell type kjemoterapi brukt til behandling av noen krefttyper) eller har fått stråleterapi mot brystet, eller hvis du har hjertesykdom.
- Denne medisinen kan forårsake infeksjoner og nedgang i antallet nøytrofiler (en type blodceller som er viktige for beskyttelse mot bakterier).
- Det er mulig at Lextemy kan forårsake overfølsomhets- 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 Lextemy. 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 Lextemy eller mens du behandles med Lextemy:

- 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 Lextemy, 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 Lextemy.

Barn og ungdom

Bruk av Lextemy 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 Lextemy.

Andre legemidler og Lextemy

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

Når Lextemy 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 Lextemy 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 dette legemidlet hvis du er gravid. Lextemy 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 Lextemy og i minst 6 måneder etter siste dose med Lextemy.

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 Lextemy eller i de første 6 månedene etter siste dose med Lextemy, da Lextemy kan påvirke barnets vekst og utvikling.

Lextemy 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 Lextemy reduserer evnen til å kjøre eller bruke verktøy eller maskiner. Søvnighet og besvimelse har imidlertid blitt rapportert ved bruk av Lextemy. Du må ikke kjøre bil eller bruke

maskiner hvis du opplever symptomer som påvirker synet, konsentrasjonen eller reaksjonsevnen, før symptomene forsvinner.

Lextemy inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 4,196 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert 4 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,21 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 16,784 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert 16 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,84 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du blir gitt Lextemy

Dosering og hvor ofte legemidlet skal tas

Mengden Lextemy 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 Lextemy annenhver uke eller hver tredje uke. Antallet infusjoner du får vil avhenge av hvordan du reagerer på behandlingen. Du bør fortsette med behandlingen inntil Lextemy ikke lenger hindrer at svulsten din vokser. Legen din vil diskutere dette med deg.

Hvordan Lextemy gis

Lextemy er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Avhengig av dosen som er forskrevet for deg, blir noe eller alt innholdet i hetteglasset med Lextemy fortynnet med natriumklorid oppløsning før bruk. En lege eller sykepleier vil gi deg den fortynnete oppløsningen av Lextemy 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 Lextemy 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 Lextemy 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 Lextemy

- 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 Lextemy

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

Dersom du avbryter behandling med Lextemy

Hvis behandlingen med Lextemy avsluttes, så kan effekten på veksten av svulsten stoppe opp. Ikke avslutt behandlingen med Lextemy 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 eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget.

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

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 brystsmerte. Du kan også ha rødme eller rødhet i huden eller utslett, frysninger og skjelving, kvalme eller oppkast.

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

Alvorlige bivirkninger, som kan være **svært vanlige** (påvirker 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 levre seg
- svakhet og mangel på energi
- kronisk tretthet
- diaré, kvalme, oppkast og magesmerter.

Alvorlige bivirkninger, som kan være **vanlige** (påvirker 1 til 10 av 100 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 tarmlidelser
- muskel- og leddsmerte, 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, ryggsmerte, 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.

Mulige alvorlige bivirkninger av **ikke kjent** hyppighet (påvirker et utkjent 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
- allergiske reaksjoner (symptomer kan være vansker med å puste, ansiktsrødme, utslett, lavt blodtrykk eller høyt blodtrykk, lavt oksygeninnhold i blodet, brystmerter, eller kvalme/oppkast)
- nedsatt evne til å få barn for kvinner (se avsnitt nedenfor listen med bivirkninger for videre anbefalinger)
- en hjernetilstand med symptomer som inkluderer kramper (anfall), hodepine, forvirring og synsforstyrrelser (Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom – PRES)
- symptomer som kan skyldes forandringer i normal hjernefunksjon (hodepine, synsforstyrrelser, forvirring eller anfall) og høyt blodtrykk
- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner)
- blodpropp i en svært liten blodåre(r) i nyrene
- unormalt høyt blodtrykk i blodårene i lungene, som gjør at den høyre siden av hjertet jobber hardere enn normalt
- hull i neseskilleveggen (benplaten som skiller de to neseborene)
- hull i magesekken eller tarmene
- et åpent sår eller hull i magesekken eller 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 (påvirker 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 (påvirker 1 av 100 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 levere seg
- diare

- oppkast
- hodepine
- kronisk utmattelse
- høyt blodtrykk

Lextemy 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.

Lextemy 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 Lextemy injiseres direkte i øyet (uautorisert bruk), er følgende bivirkninger observert:

- Infeksjon eller inflammasjon av øyeeplet
- Røde øyne, små partikler eller prikker i synsfeltet (flåtorer), smerter i øyet
- Lysglimt sees sammen med flåtorer, 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 Lextemy

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterkartongen og på hetteglasset etter 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.

Infusjonsvæsken bør brukes umiddelbart etter fortynning.. Bruk ikke Lextemy 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 Lextemy

- Virkestoffet er bevacizumab. Hver ml konsentrat inneholder 25 mg bevacizumab, tilsvarende 1,4 til 16,5 mg/ml når det fortynnes som anbefalt.
Hver 4 ml hetteglass inneholder 100 mg bevacizumab, tilsvarende 1,4 mg/ml når det fortynnes som anbefalt.
Hver 16 ml hetteglass inneholder 400 mg bevacizumab, tilsvarende 16,5 mg/ml når det fortynnes som anbefalt.
- De andre innholdsstoffene er natriumfosfat (E339), α , α – trehalosedihydrat, polysorbat 20 (E432) og vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2, «Lextemy inneholder natrium».

Hvordan Lextemy ser ut og innholdet i pakningen

Lextemy er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Konsentratet er en klar til lett blakket, fargeløs til lysebrun væske og fri for synlige partikler. Det er fylt i et hetteglass med en gummipropp. 4 ml hetteglass er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 eller 5 hetteglass. 16 ml hetteglass er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1, 2 eller 3 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirkere

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: + 45 28116932

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Irland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 4694982

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

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>

Utgått markedsføringstillatelse