

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lextemy 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 25 mg bevacizumab*.

Varje 4 ml injektionsflaska innehåller 100 mg bevacizumab.

Varje 16 ml injektionsflaska innehåller 400 mg bevacizumab.

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

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

Hjälpämnen med känd effekt

Varje 4 ml injektionsflaska innehåller 4,196 mg natrium

Varje 16 ml injektionsflaska innehåller 16,784 mg natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till lätt opalescent, färglös till svagt brun vätska med ett pH på 5,70 till 6,40, en osmolalitet på 0,251 – 0,311 Osmol/kg och utan synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Metastaserad kolorektalcancer (mCRC)

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

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

Metastaserad bröstcancer (mBC)

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

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

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se den fullständiga produktresumén för erlotinib för dosering och administrering.

Avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer (mRCC)

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

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

Epitelial ovarial-, tubar- och primär peritonealcancer

Primärbehandling

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

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

Cervixcancer

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

Den rekommenderade dosen av Lextemy är 15 mg/kg kroppsvikt givet varannan vecka som en intravenös infusion.

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

Särskilda patientgrupper

Äldre

Inga dosjusteringar krävs för patienter ≥ 65 års ålder.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

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

Administreringssätt

Lextemy är avsett för intravenös användning. Den första dosen ska ges som en intravenös infusion under 90 minuter. Om den första infusionen tolereras väl, kan den andra dosen ges under 60 minuter. Om 60-minutersinfusionen tolereras väl, kan alla påföljande doser ges under 30 minuter.

Läkemedlet ska inte ges som intravenös injektion eller bolusinfusion.

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

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6. Infusioner med Lextemy ska inte administreras eller blandas med glukoslösningar. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel än de som nämns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Gastrointestinala perforationer och fistlar (se avsnitt 4.8)

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

Gastrointestinal-vaginal fistel i studie GOG-0240

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

Icke gastrointestinala fistlar (se avsnitt 4.8)

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

bevacizumab hos patienter med andra fistlar. Vid inre fistel, som inte uppstår i magtarmkanalen, bör utsättning av bevacizumab övervägas.

Sårläkningskomplikationer (se avsnitt 4.8)

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

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

Hypertension (se avsnitt 4.8)

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

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

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES) (se avsnitt 4.8)

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

Proteinuri (se avsnitt 4.8)

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

Arteriell tromboemboli (se avsnitt 4.8)

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

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

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

Venös tromboemboli (se avsnitt 4.8)

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

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

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

Blödningar

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

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

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

Lungblödning/hemoptys

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

Aneurysmer och arteriella dissektioner

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

Kronisk hjärtinsufficiens (se avsnitt 4.8)

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

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

Hos de patienter i studie AVF3694g som fick behandling med antracykliner, och som inte behandlats med antracykliner tidigare, sågs ingen ökning av incidensen av kronisk hjärtinsufficiens av någon grad i gruppen som fick antracyklin + bevacizumab jämfört med behandling med enbart antracykliner. Kronisk hjärtinsufficiens grad 3 eller högre var något mer frekvent hos de patienter som fick bevacizumab i kombination med kemoterapi jämfört med patienter som enbart fick kemoterapi. Detta

är överensstämmande med resultat från andra studier av metastaserad bröstcancer hos patienter som inte fått antracyclinbehandling samtidigt (NCI-CTCAE v.3) (se avsnitt 4.8).

Neutropeni och infektioner (se avsnitt 4.8)

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

Överkänslighetsreaktioner/infusionsreaktioner (se avsnitt 4.8)

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

Osteonekros i käken (se avsnitt 4.8)

Fall av osteonekros i käken har rapporterats hos cancerpatienter behandlade med bevacizumab. Majoriteten av dessa hade tidigare eller samtidigt behandlats med intravenöst administrerade bisfosfonater, för vilka osteonekros i käken är en identifierad riskfaktor. Försiktighet ska iakttas då bevacizumab och intravenösa bisfosfonater administreras samtidigt eller sekventiellt. Invasiva tandingrepp är identifierat som en ytterligare riskfaktor. En tandläkarundersökning och lämplig profylaktisk tandläkarbehandling bör övervägas innan behandling med bevacizumab inleds. Hos patienter som tidigare fått eller får intravenöst administrerade bisfosfonater bör invasiva tandingrepp om möjligt undvikas.

Intravitreal användning

Bevacizumab är inte formulerad för intravitreal användning.

Ögon

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

Systemiska effekter efter intravitreal användning

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

Ovariell insufficiens/fertilitet

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

Lextemy innehåller natrium.

Detta läkemedel innehåller 4,196 mg natrium per 4 ml injektionsflaska, motsvarande 0,21 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 16,784 mg natrium per 16 ml injektionsflaska, motsvarande 0,84 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antineoplastiska läkemedels effekt på bevacizumabs farmakokinetik

I populationsbaserade farmakokinetiska analyser av bevacizumab och samtidigt administrerad kemoterapi observerades ingen kliniskt betydelsefull interaktion. Ingen statistiskt signifikant eller kliniskt relevant skillnad i clearance av bevacizumab observerades vid jämförelse av patienter som behandlades med bevacizumab som enda läkemedel och patienter som fick bevacizumab i kombination med interferon alfa-2a, erlotinib eller kemoterapi (IFL, 5-FU/LV, karboplatin-paklitaxel, capecitabin, doxorubicin eller cisplatin/gemcitabin).

Bevacizumabs effekt på farmakokinetiken av andra antineoplastiska läkemedel

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

Kombinationsbehandling med bevacizumab och sunitinibmalat

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

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

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

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

Strålbehandling

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

EGFR monoklonala antikroppar i kombination med bevacizumab kemoterapiregimer

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under (och upp till 6 månader efter avslutad) behandling.

Graviditet

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

bevacizumab eller i kombination med cytostatika med känd embryotoxisk effekt (se avsnitt 4.8). Bevacizumab är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är inte känt om bevacizumab utsöndras i bröstmjölken. Eftersom moderns IgG utsöndras i bröstmjölken och bevacizumab kan skada barnets tillväxt och utveckling (se avsnitt 5.3) måste kvinnor avbryta amningen under behandling och under minst 6 månader efter den sista dosen av bevacizumab.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen för bevacizumab baseras på data från över 5700 patienter med olika maligniteter och som framförallt behandlats med bevacizumab i kombination med kemoterapi i kliniska studier.

De allvarligaste biverkningarna var:

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

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

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

Tabell över biverkningar

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

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

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

- jämförande av incidens mellan behandlingsarmar i kliniska studier (med minst en 10 %-ig skillnad jämfört med kontrollarmen för biverkningar av grad 1-5 enligt US National Cancer

- Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTCAE) eller minst en 2 %-ig skillnad jämfört med kontrollarmen för biverkningar av grad 3–5 enligt NCI-CTCAE),
- säkerhetsstudier efter godkännandet,
 - spontanrapportering,
 - epidemiologiska studier/icke-interventionsstudier eller observationsstudier,
 - eller genom en utvärdering av individuella fallrapporter.

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

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

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

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

Tabell 1: Biverkningar indelade efter frekvens

| Organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens |
|-------------------------------|---|--|---|---------------------------------------|---------------------|
| Infektioner och infestationer | | Sepsis, Abscess ^{b,d} , Cellulit Infektion, Urinvägsinfektion | Nekrotiserande fasciit ^a | | |
| Blodet och lymfsystemet | Febril neutropeni, Leukopeni, Neutropeni ^b , Trombocytopeni | Anemi, Lymfopeni | | | |
| Immunsystemet | | Överkänslighet, Infusionsreaktioner ^{a,b,d} | | | |
| Metabolism och nutrition | Anorexi, Hypomagnesemi, Hyponatremi | Dehydrering | | | |
| Centrala nervsystemet | Perifer känselneuropati ^b , Dysartri, Huvudvärk, Dysgeusi (smakrubbning) | Cerebrovaskulär insult, Synkopé, Somnolens | Posterioert reversibelt encefalopati-syndrom ^{a,b,d} | Hypertensiv encefalopati ^a | |
| Ögon | Ögonrubbning, Ökad lakrimation | | | | |

| Organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens |
|---|---|---|-----------|------------------|--|
| Hjärtat | | Kronisk hjärtinsufficiens ^{b,d} , Supraventrikulär takykardi | | | |
| Blodkärl | Hypertension ^{b,d} Tromboembolism (venös) ^{b,d} | Tromboembolism (arteriell) ^{b,d} , Blödning ^{b,d} , Djup ventrombos | | | Renal trombotisk mikroangiopati ^{a,b} , Aneurysmer och arteriella dissektioner |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Dyspné, Rinit, Epistaxis, Hosta | Pulmonell blödning/hemoptys ^{b,d} , Lungemboli, Hypoxi, Dysfoni ^a | | | Pulmonell hypertension ^a , Nasal septum-perforation ^a |
| Magtarmkanalen | Rektal blödning, Stomatit, Förstoppning, Diarré, Illamående, Kräkning, Buksmärta | Gastrointestinal perforation ^{b,d} , Tarmperforation, Tarmvred, Tarmobstruktion, Rekto-vaginal fistel ^{d,e} , Gastrointestinal sjukdom, Proktalgi | | | Gastrointestinala sår ^a |
| Lever och gallvägar | | | | | Perforation av gallblåsan ^{a,b} |
| Hud och subkutan vävnad | Sårläkningskomplikationer ^{b,d} , Exfoliativ dermatit, Torr hud, Hudmissfärgning | Hand-fot-syndromet (palmar-plantar erytrodysestesi) | | | |
| Muskulo-skeletala systemet och bindväv | Artralgi, Myalgi | Fistel ^{b,d} , Muskelsvaghet, Ryggsmärta | | | Osteonekros i käken ^{a,b} , Icke-mandibulär osteonekros ^{a,f} |
| Njurar och urinvägar | Proteinuri ^{b,d} | | | | |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | Ovariell insufficiens ^{b,c,d} | Bäckensmärta | | | |
| Medfödda och/eller genetiska störningar | | | | | Fosterskador ^{a,b} |

| Organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens |
|---|--|---------|-----------|------------------|---------------------|
| Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället | Asteni, Trötthet, Pyrexia, Smärta, Slemhinneinflammation | Letargi | | | |
| Undersökningar | Viktminskning | | | | |

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

^a Se tabell 3 ”Biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktionen” för ytterligare information.

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

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

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

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

^f Enbart observerat hos pediatrik population

Tabell 2: Allvarliga biverkningar indelade efter frekvens

| Organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Ingen känd frekvens |
|-------------------------------|--|---|--|
| Infektioner och infestationer | | Sepsis, Cellulit, Abscess ^{a,b} , Infektion, Urinvägsinfektion | Nekrotiserande fasciit ^c |
| Blodet och lymfsystemet | Febril neutropeni, Leukopeni, Neutropeni ^a , Trombocytopeni | Anemi, Lymfopeni | |
| Immunsystemet | | | Överkänslighet, Infusionsreaktioner ^{a,b,d} |
| Metabolism och nutrition | | Dehydrering, Hyponatremi | |
| Centrala nervsystemet | Perifer känselneuropati ^a | Stroke, Synkopé, Somnolens, Huvudvärk | Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom ^{a,b,c} , Hypertensiv encefalopati ^c |
| Hjärtat | | Kronisk hjärtsvikt ^{a,b} , Supraventrikulär takykardi | |

| Organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Ingen känd frekvens |
|---|---|---|--|
| Blodkärl | Hypertension ^{a,b} | Tromboembolism (arteriell) ^{a,b} , Blödning ^{a,b} , Tromboembolism (venös) ^{a,b} , Djup ventrombos | Renal trombotisk mikroangiopati ^{b,c} , Aneurysmer och arteriella dissektioner |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | Pulmonell blödning/hemoptys ^{a,b} , Lungemboli Epistaxis, Dyspné, Hypoxi | Pulmonell hypertension ^c , Nasal septumperforation ^c |
| Magtarmkanalen | Diarré, Illamående, Kräkning, Buksmärta | Gastrointestinal perforation, Ileus, Tarmobstruktion, Rekto-vaginal fistel ^{c,d} , Gastrointestinal sjukdom, Stomatit, Proktalgi | Gastrointestinal perforation ^{a,b} , Gastrointestinala sår ^c , Rektal blödning |
| Lever och gallvägar | | | Perforation av gallblåsan ^{b,c} |
| Hud och subkutan vävnad | | Sårläkningskomplikationer ^{a,b} , Hand-fot-syndromet (palmar-plantar erytrodysestesi) | |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | Fistel ^{a,b} , Myalgi, Artralgi, Muskelsvaghet, Ryggsmärta | Osteonekros i käken ^{b,c} |
| Njurar och urinvägar | | Proteinuri ^{a,b} | |
| Reproduktionsoorgan och bröstkörtel | | Bäckensmärta | Ovariell insufficiens ^{a,b} |
| Medfödda och/eller genetiska störningar | | | Fosterskador ^{a,c} |
| Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället | Asteni, Trötthet | Smärta, Letargi, Slemhinneinflammation | |

Tabell 2 visar frekvensen av allvarliga oönskade händelser. Allvarliga oönskade händelser definieras som biverkningar med minst en 2 %-ig skillnad jämfört med kontrollarmen i kliniska studier för biverkningar av grad 3–5 enligt NCI-CTCAE. Tabell 2 inkluderar även biverkningar som av innehavaren av godkännandet för försäljning anses vara kliniskt signifikanta eller allvarliga. Dessa kliniskt signifikanta biverkningar rapporterades i kliniska studier men biverkningarna av grad 3–5 uppnådde inte gränsvärdet av en minst 2 %-ig skillnad jämfört med kontrollarmen. Tabell 2 inkluderar även kliniskt relevanta biverkningar som observerats efter marknadsintroduktionen, frekvens och NCI-CTCAE-grad är därför okänd. Dessa kliniskt relevanta oönskade händelser har därför inkluderats i tabell 2 inom kolumnen ” Ingen känd frekvens”.

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

^b För ytterligare information se ”Ytterligare information för selekterade allvarliga biverkningar” nedan

^c För ytterligare information se tabell 3 ”Biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktionen”.

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

Beskrivning av selekterade allvarliga biverkningar

Gastrointestinala perforationer och fistlar (se avsnitt 4.4)

Bevacizumab har förknippats med allvarliga fall av gastrointestinal perforation.

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

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

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

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

Gastrointestinal-vaginal fistel i studie GOG-0240

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

Icke gastrointestinala fistlar (se avsnitt 4.4)

Användning av bevacizumab har förknippats med allvarliga fall av fistlar inkluderande dödsfall.

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

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

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

Sårläkning (se avsnitt 4.4)

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

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

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

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

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

Hypertension (se avsnitt 4.4)

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

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

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

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

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

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (se avsnitt 4.4)

Bevacizumab-behandlade patienter har i sällsynta fall utvecklat symtom som överensstämmer med posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES), ett sällsynt neurologiskt tillstånd. Det kan manifesteras med bland andra följande symtom: kramper, huvudvärk, mentala förändringar, synrubbning, eller kortikal blindhet, med eller utan hypertension. Den kliniska manifestationen av PRES är ofta ospecifik och därför kräver diagnosticering av PRES bekräftande datortomografi/magnetrontgen av hjärnan, magnetisk resonanstomografi (MRT) är att föredra.

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

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

Proteinuri (se avsnitt 4.4)

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

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

Blödningar (se avsnitt 4.4)

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

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

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

Tumörförknippad blödning (se avsnitt 4.4)

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

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

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

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

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

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

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

Tromboemboli (se avsnitt 4.4)

Arteriell tromboemboli

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

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

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

Venös tromboemboli

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

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

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

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

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

Kronisk hjärtinsufficiens

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

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

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

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

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

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

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

Infektioner

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

Ovariell insufficiens/fertilitet (se avsnitt 4.4 och 4.6)

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

Avvikelse i laboratorievärden

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

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

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

Andra särskilda populationer

Äldre

I randomiserade kliniska studier var ålder > 65 år förknippad med en ökad risk för att utveckla arteriella tromboemboliska reaktioner, inkluderande cerebrovaskulär insult, transitoriska ischemiska attacker (TIA) och hjärtinfarkt. Andra reaktioner som sågs med en högre frekvens hos patienter över 65 år var leukopeni av grad 3-4 och trombocytopeni (NCI-CTCAE v.3), neutropeni av alla grader, diarré, illamående, huvudvärk och trötthet jämfört med dem som var ≤ 65 år vid behandling med bevacizumab (se avsnitt 4.4 och 4.8 under *Tromboemboli*). I en klinisk studie var incidensen av hypertension grad ≥ 3 dubbelt så hög hos patienter > 65 år än i den yngre åldersgruppen (< 65 år). I en studie på patienter med platinaresistent recidiverande ovarialcancer rapporterades även alopeci, slemhinneinflammation, perifer sensorisk neuropati, proteinuri och hypertonism med en frekvens som var minst 5 % högre hos patienter ≥ 65 år som behandlades med kemoterapi plus bevacizumab jämfört med patienter < 65 år som behandlades med bevacizumab.

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

Pediatrik population

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

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

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

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

Biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen

Tabell 3: Biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktionen

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

* om angivet så kommer frekvensen från data från kliniska prövningar

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska och immunmodulerande läkemedel, andra antineoplastiska läkemedel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01X C07

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

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

Klinisk effekt

Metastaserad kolorektalcancer (mCRC)

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

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

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

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

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

AVF2107g

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

Den primära effektparametern i studien var överlevnad (overall survival, OS). Tillägget av bevacizumab till IFL medförde en statistiskt signifikant ökning av OS, progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS) och responsfrekvens (overall response rate, ORR) (se Tabell 4). Den kliniska fördelen, mätt som OS, sågs i samtliga pre-specificerade subgrupper av patienter, inklusive de som definierades av ålder, kön, funktionsstatus, lokalisering av primärtumör, antal involverade organ och duration av metastaserad sjukdom.

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

Tabell 4: Effekresultat för studie AVF2107g

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

^a 5 mg/kg varannan vecka.

^b Relativt mot kontrollarmen.

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

AVF2192g

Detta var en randomiserad, dubbel-blind, öppen fas II-studie med aktiv kontroll som undersökte säkerhet och effekt av bevacizumab i kombination med 5-FU/FA som första linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer på patienter för vilka förstahandsbehandling med irinotekan inte

bedömdes vara lämplig. Etthundrafem patienter randomiserades till 5-FU/FA + placebo och 104 patienter till 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg varannan vecka). Behandlingen fortsatte till sjukdomsprogress. Tillägget av bevacizumab 5 mg/kg varannan vecka till 5-FU/FA medförde högre objektiva responsfrekvenser, signifikant längre PFS och en trend mot längre överlevnad, jämfört med enbart kemoterapi med 5-FU/FA.

AVF0780g

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

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

Tabell 5: Effektsresultat för studierna AVF0780g och AVF2192g

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

^a 5 mg/kg varannan vecka.

^b 10 mg/kg varannan vecka.

^c Relativt mot kontrollarmen.

NR = Inte uppnått.

NO16966

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

5-fluorouracil bolus, följt av 5-fluorouracil infusion, med intravenöst oxaliplatin (FOLFOX-4), administrerat enligt ett 2-veckors schema. Studien bestod av två delar: en initial oblandad del med två armar (del I) i vilken patienter randomiserades till två olika behandlingsgrupper (XELOX och FOLFOX-4) samt en efterföljande 2x2 faktoriell del (del II) i vilken patienter randomiserades till fyra olika behandlingsgrupper (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). I del II var tilldelningen av behandling dubbelblind avseende bevacizumab.

Ungefär 350 patienter randomiserades till vardera fyra armar i del II av prövningen.

Tabell 6: Behandlingsregimer i studie NO16966 (mCRC)

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

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

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

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

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

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

* Analys av OS vid klinisk cut-off 31 januari 2007

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

^a Relativt mot kontrollarmen

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

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

ECOG E3200

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

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

Tabell 8: Effektsresultat för studie E3200

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

^a 10 mg/kg kroppsvikt varannan vecka

^b Relativt mot kontrollarmen

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

ML18147

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

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

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

Tabell 9: Effektsresultat för studien ML18147 (ITT populationen)

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

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

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

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

Metastaserad bröstcancer (mBC)

Behandlingseffekten av bevacizumab i kombination med två olika kemoterapiregimer studerades i två stora fas III-studier, med progressionsfri överlevnad (PFS) som primärt effektmått. En kliniskt betydelsefull och statistiskt signifikant förbättring av PFS observerades i båda studierna. Nedan återges en sammanfattning av PFS resultaten för de individuella kemoterapierna som finns i indikationen:

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

Ytterligare detaljer om respektive studie och resultaten finns nedan.

ECOG E2100

Studie E2100 var en öppen, randomiserad, aktivt kontrollerad, multicenter klinisk studie som utvärderade bevacizumab i kombination med paklitaxel vid lokalt recidiverad eller metastaserad bröstcancer hos patienter som tidigare inte hade behandlats med kemoterapi för lokalt recidiverad eller metastaserad sjukdom. Patienterna randomiserades till enbart paklitaxel (90 mg/m² givet intravenöst under 1 timme 1 gång per vecka under 3 av 4 veckor) eller i kombination med bevacizumab (10 mg/kg som en intravenös infusion varannan vecka). Det var tillåtet med tidigare hormonterapi för behandling av metastaserad sjukdom. Adjuvant taxanbehandling var tillåtet endast om den hade avslutats minst 12 månader innan studieinklusion. Av de 722 patienterna i studien hade majoriteten av patienterna HER2-negativ sjukdom (90 %), och ett mindre antal patienter hade okänd (8 %) eller konfirmerad HER2-positiv status (2 %), vilka tidigare hade behandlats med trastuzumab eller för vilka behandling med trastuzumab ansågs vara olämpligt. Dessutom hade 65 % av patienterna fått adjuvant kemoterapi, varav 19 % tidigare fått taxaner och 49 % tidigare fått antracykliner. Patienter med CNS-metastaser, inklusive tidigare behandlade eller kirurgiskt avlägsnade hjärnlesioner, exkluderades.

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

Tabell 10: Effekresultat för studie E2100

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

* primär analys

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

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

AVF3694g

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

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

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

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

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

Tabell 11: Effektergebnat för studie AVF3694g: – capecitabin^a och bevacizumab/placebo (cap+ bevacizumab/pl)

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

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

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

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

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

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

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

E4599

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

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

paklitaxel fortsatt behandling med bevacizumab som monoterapi var 3:e vecka till sjukdomsprogress. 878 patienter randomiserades till de två behandlingsarmarna.

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

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

Tabell 12: Effekresultat för studie E4599

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

I en explorativ analys var OS-vinsten mindre uttalad i den subgrupp av patienter som inte hade adenokarcinom.

BO17704

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

Patienter randomiserades till platinabaserad kemoterapi, cisplatin 80 mg/m² intravenös infusion på dag 1 och gemcitabin 1250 mg/m² intravenös infusion på dag 1 och 8 i varje 3-veckors cykel och i upp till 6 cykler (CG) med placebo eller CG med bevacizumab med en dos på 7,5 eller 15 mg/kg intravenös infusion på dag 1 i varje 3-veckors cykel. I de bevacizumab-innehållande behandlingsarmarna kunde patienter få bevacizumab i monoterapi var tredje vecka tills sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Studieresultat visar att 94 % (277/296) av utvärderingsbara patienter fortsatte med bevacizumab i monoterapi från cykel 7. En stor andel av patienterna (ungefär 62 %) fortsatte med olika andra terapier mot cancer som ej specificerats i protokollet. Detta kan ha påverkat analysen av OS.

Effekresultaten presenteras i Tabell 13.

Tabell 13: Effektsresultat för studie BO17704

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

^a patienter med mätbar sjukdom vid studiestart

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

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

JO25567

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

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

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

Effektsresultaten från studien presenteras i tabell 14.

Tabell 14: Effektsresultat i studie JO25567

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

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

[^] Blindad oberoende granskning (protokolldefinierad primäranalys)

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

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

Avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer (mRCC)

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

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

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

Effektsresultaten redovisas i tabell 15

Tabell 15: Effektsresultat för studie BO17705

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

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

^b Bevacizumab 10 mg/kg varannan vecka

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

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

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

AVF2938

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

AVF0890

Detta var en randomiserad fas II prövning som genomfördes för att jämföra effekten och säkerheten mellan bevacizumab och placebo. Totalt 116 patienter randomiserades till att få bevacizumab 3 mg/kg

varannan vecka (n=39), 10 mg/kg varannan vecka (n=37) eller placebo (n=40). En interimanalys visade en signifikant förlängning av tid till sjukdomsprogress i gruppen som fick 10 mg/kg jämfört med gruppen som fick placebo (hazard ratio, 2,55; p<0,001). En liten skillnad, på gränsen till signifikant, sågs i tid till sjukdomsprogress mellan gruppen som fick 3 mg/kg och placebogruppen (hazard ratio, 1,26; p=0,053). Fyra patienter fick objektiv (partiell) respons och alla dessa hade fått dosen 10 mg/kg bevacizumab; responsfrekvensen för dosen 10 mg/kg var 10 %.

Epitelial ovarial-, tubar- och primär peritonealcancer

Primärbehandling av ovarialcancer

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

GOG-0218

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

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

Totalt randomiserades 1873 patienter i lika delar till följande tre armar:

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

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

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

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

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

Studiens resultat sammanfattas i tabell 16.

Tabell 16: Effektergebnat från studie GOG-0218

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

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

² Relativt kontrollarmen; stratifierad hazard ratio (HR).

³ Ensidigt log-rank p-värde

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

⁵ Patienter med mätbar sjukdom före behandlingen inleddes.

⁶ Final OS-analys utförd när cirka 46,9 % av patienterna hade avlidit.

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

- Den protokollspecifierade analysen av prövarbedömd progressionsfri överlevnad (som varken bortsåg från CA-125 progression eller behandling utanför protokollet) visar en stratifierad hazard ratio på 0,71 (95 % KI: 0,61-0,83, ensidigt logrank p-värde <0,0001) när CPB15+ jämförs med CPP, med en median progressionsfri överlevnad på 10,4 månader i CPP-armen och 14,1 månader i CPB15+-armen.
- Den primära analysen av prövarbedömd progressionsfri överlevnad (som bortsåg från CA-125 progression samt behandling utanför protokollet) visar en stratifierad hazard ratio på 0,62 (95 % KI: 0,52-0,75, ensidigt logrank p-värde <0,0001) när CPB15+ jämförs med CPP, med en median progressionsfri överlevnad på 12,0 månader i CPP-armen och 18,2 månader i CPB15+-armen.

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

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

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

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

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

² Med makroskopisk kvarvarande tumör.

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

⁴ Jämfört med kontrollarmen.

BO17707 (ICON7)

BO17707 var en fas III, tvåarmad, multicenter, randomiserad, kontrollerad, öppen studie som jämförde effekten av bevacizumab i tillägg till karboplatin och paklitaxel hos patienter med FIGO stadium I eller IIA (enbart grad 3 eller klarcellig histologi; n=142), eller FIGO stadium IIB – IV (alla grader och alla histologiska typer, n=1386) epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer efter kirurgi (NCI-CTCAE v.3). Stadiindelning enligt FIGO, version daterad 1988 användes i denna studie.

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

Totalt randomiserades 1528 patienter i lika delar till följande två armar:

- CP-armen: Karboplatin (AUC 6) och paklitaxel (175 mg/m²) i sex cykler om vardera 3 veckor
- CPB7.5+-armen: Karboplatin (AUC 6) och paklitaxel (175 mg/m²) i sex cykler om vardera 3 veckor plus bevacizumab (7,5 mg/kg var tredje vecka) i upp till 12 månader (bevacizumab

sattes in vid kemoterapiens andra cykel om behandlingen påbörjades inom 4 veckor efter kirurgi eller vid första cykeln om behandlingen initierades mer än 4 veckor efter kirurgi.).

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

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

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

Studiens resultat sammanfattas i tabell 18.

Tabell 18: Effektergebnat från studie BO17707 (ICON7)

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

¹ Hos patienter med mätbar sjukdom före behandling.

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

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

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

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

Tabell 19: Resultat av progressionsfri överlevnad (PFS¹) uppdelat på sjukdomsstadium och sjukdomsstatus efter kirurgi från studie BO17707 (ICON7)

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

¹ Analys av prövarbedömd progressionsfri överlevnad med den 30 november 2010 som sista datum för datainsamling.

² Med eller utan makroskopisk kvarvarande tumör.

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

⁴ Jämfört med kontrollarmen.

Cervixcancer

GOG-0240

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

Sammanlagt randomiserades 452 patienter till att få antingen:

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

- Paklitaxel 175 mg/m² intravenöst under 3 timmar på dag 1 och topotekan 0,75 mg/m² intravenöst under 30 minuter på dag 1-3 plus bevacizumab 15 mg/kg på dag 1 var tredje vecka

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

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

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

Det primära effektmåttet var OS. Sekundära effektmått inkluderade PFS och objektiv svarsfrekvens. Resultaten från primär- och uppföljningsanalysen presenteras utifrån bevacizumab-behandling och studiebehandling i tabell 20 respektive tabell 21.

Tabell 20: Effektsresultat från studie GOG-0240 utifrån bevacizumab-behandling

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

¹ Kaplan-Meier beräkningar

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

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

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

⁵ log-rank-test (stratifierad)

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

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

⁸ p-värdet visas enbart i beskrivande syfte

Tabell 21: Överlevnadsresultat från studie GOG-0240 uppdelat på studiebehandling

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

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

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

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller bevacizumab för alla grupper av den pediatrika populationen, bröstcancer, adenokarcinom i kolon och rektum, lungcancer (småcelligt och icke-småcelligt karcinom), njur- och bäckenbålskarcinom (exklusive nefroblastom, nefroblastomat, klarcellssarkom, mesoblastiskt nefrom, renalt medullärt karcinom och rabdoid tumör i njuren), ovarialcancer (exklusive rabdomyosarkom och germinalcancers), tubercancer (exklusive rabdomyosarkom och germinalcancers), primär peritonealcancer (exklusive blastom och sarkom) samt cancer i cervix och corpus uteri.

Höggradigt gliom

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

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

I en randomiserad fas II-studie (BO25041) behandlades totalt 121 patienter i åldrarna ≥ 3 år till < 18 år med nyligen diagnosticerat supratentorialt eller infratentorialt, cerebellärt eller pedunkulärt höggradigt

gliom (HGG) med postoperativ strålbehandling (SB) och adjuvant temozolomid (T) med och utan bevacizumab: 10 mg/kg varannan vecka intravenöst.

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

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

Mjukdelssarkom

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Distribution

Typvärdet för den centrala distributionsvolymen (V_c) var 2,73 l för kvinnor respektive 3,28 l för män, vilket är i samma intervall som beskrivits för IgG och andra monoklonala antikroppar. Typvärdet för den perifera distributionsvolymen (V_p) var 1,69 l för kvinnor och 2,35 l för män, då bevacizumab gavs tillsammans med antineoplastiska medel. Efter korrigering för kroppsvikt hade män ett större V_c (+20 %) än kvinnor.

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

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

Farmakokinetiken av bevacizumab var välkarakteriserad av den pediatrika populationsfarmakokinetiska modellen hos 70 patienter i studie BO20924 (1,4 till 17,6 år; 11,6 till 77,5 kg) och 59 patienter i studie BO25041 (1 till 17 år; 11,2 till 82,3 kg). I studie BO20924 var bevacizumab-exponeringen generellt sett lägre jämfört med en typisk vuxen patient vid samma dos. I studien BO25041 var bevacizumab-exponeringen liknande jämfört med en typisk vuxen vid samma dos. I båda studierna tenderade bevacizumab-exponeringen att bli lägre när kroppsvikten minskade.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier som varade i upp till 26 veckor på cynomolgusapor observerades dysplasi hos unga djur med öppna epifysplattor vid genomsnittliga serumkoncentrationer av bevacizumab understigande den förväntade terapeutiska genomsnittliga serumkoncentrationen hos människa. Hos kanin hämmade

bevacizumab sårläggning vid doser lägre än den föreslagna kliniska dosen. Effekterna på sårläggning visades vara helt reversibla.

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumfosfat (E339)
 α , α – trehalosdihydrat
Polysorbat 20 (E342)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år

Spädd produkt

Kemisk och fysikalisk stabilitet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning har visats under 48 timmar vid 2 °C till 30 °C. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv; ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte lösningen har beretts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

4 ml koncentrat, motsvarande 100 mg bevacizumab, i en injektionsflaska (typ I-glas) försluten med 20 mm flurotec-belagd klorbutylpropp, aluminiumförsigling och ett snäpplock. Injektionsflaskorna är förpackade i kartonger med 1 eller 5 injektionsflaskor.

16 ml koncentrat, motsvarande 400 mg bevacizumab, i en injektionsflaska (typ I-glas) försluten med 20 mm flurotec-belagd klorbutylpropp, aluminiumförsegling och ett snäpplock . Injektionsflaskorna är förpackade i kartonger med 1, 2 eller 3 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

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

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

Lextemy är endast avsett för engångsbruk eftersom produkten inte innehåller konserveringsmedel.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

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

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna

riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lextemy 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
bevacizumab

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

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg bevacizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumfosfat (E339), α , α – trehalosdihydrat, polysorbat 20 (E432) och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med 4 ml

5 injektionsflaskor med 4 ml

100 mg/4 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1516/001 – 1 injektionsflaska
EU/1/20/1516/002 – 5 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Lextemy 25 mg/ml, sterilt koncentrat
bevacizumab
För i.v. användning efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg/4 ml

6. ÖVRIGT

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

Lextemy 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
bevacizumab

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

Varje injektionsflaska innehåller 400 mg bevacizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumfosfat (E339), α, α – trehalosdihydrat, polysorbat 20 (E432) och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med 16 ml
2 injektionsflaskor med 16 ml
3 injektionsflaskor med 16 ml

400 mg/16 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1516/003 – 1 injektionsflaska
EU/1/20/1516/004 – 2 injektionsflaskor
EU/1/20/1516/005 – 3 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Lextemy 25 mg/ml, sterilt koncentrat
bevacizumab
För i.v. användning efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

400 mg/16 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Lextemy 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning bevacizumab

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Lextemy är och vad det används för

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

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

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

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

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

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

Lextemy används också för behandling av vuxna patienter med framskriden äggstocks-, äggledar- eller primär bukhinnecancer. Vid behandling av patienter med äggstocks-, äggledar- eller primär bukhinnecancer ska det ges i kombination med karboplatin och paklitaxel.

Lextemy används också för behandling av vuxna patienter med kvarvarande, återfall av eller metastaserad livmoderhalscancer. Lextemy ges då i kombination med paklitaxel och cisplatin alternativt paklitaxel och topotekan hos patienter som inte kan få platinabehandling.

2. Vad du behöver veta innan du ges Lextemy

Du ska inte ges Lextemy om:

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du ges Lextemy:

- Det är möjligt att Lextemy kan öka risken för att utveckla hål i tarmväggen. Om du har sjukdomar som orsakar inflammation inne i buken (t.ex. divertikulit, magsår, tjocktarmsinflammation förknippad med cytostatikabehandling) ska du tala om det för din läkare.
- Lextemy kan öka risken för att utveckla en onormal förbindelse eller passage mellan två organ eller blodkärl (en sådan förbindelse kallas fistel). Risken för att utveckla förbindelser mellan vaginan och någon del av tarmen kan öka om du har kvarvarande, återfall av eller metastaserad livmoderhalscancer.
- Detta läkemedel kan öka risken för blödning, eller öka risken för problem med sårhäkning efter operation. Om du ska opereras, om du har genomgått en större operation inom de senaste 28 dagarna eller om du fortfarande har oläkta operationssår ska du inte använda denna medicin.
- Lextemy kan öka risken för att utveckla allvarliga infektioner i huden eller underliggande lager av huden, framförallt om du har haft hål i tarmväggen eller problem med sårhäkning.
- Lextemy kan öka förekomsten av högt blodtryck. Om du lider av högt blodtryck som inte kontrolleras väl av blodtrycksmedicin, tala med din läkare eftersom det är viktigt att säkerställa att ditt blodtryck är under kontroll innan behandlingen med Lextemy påbörjas.
- Om du har eller har haft en aneurysm (förstoring och försvagning av en kärlvägg) eller en bristning i en kärlvägg.
- Detta läkemedel ökar risken för att få protein i urinen, speciellt om du redan lider av högt blodtryck.
- Risken att få blodproppar i dina artärer (en typ av blodkärl) kan öka om du är över 65 år, om du har diabetes, eller om du tidigare har haft blodproppar i dina artärer. Tala med din läkare eftersom blodproppar kan leda till hjärtattack och stroke.
- Lextemy även öka risken för att utveckla blodproppar i dina vener (en typ av blodkärl).
- Detta läkemedel kan orsaka blödning, framförallt tumörrelaterad blödning. Tala med din läkare om du eller din familj verkar lida av blödningsproblem eller om du av någon anledning använder mediciner för att tunna ut ditt blod.
- Det är möjligt att Lextemy kan orsaka blödning i och runt din hjärna. Diskutera detta med din läkare om du har en spridd cancer som påverkar din hjärna.
- Det är möjligt att Lextemy kan öka risken för blödning i dina lungor, inklusive hosta och att spotta blod. Tala med din läkare om du har märkt av detta tidigare.
- Lextemy kan öka risken för att utveckla ett svagt hjärta. Det är viktigt att din läkare vet om ifall du någon gång har fått antracykliner (t.ex. doxorubicin, en speciell typ av cytostatika som används för att behandla vissa cancerformer) eller fått strålbehandling mot bröstkorgen, eller om du har hjärtsjukdom.

- Detta läkemedel kan orsaka infektioner och ett minskat antal neutrofiler (en typ av blodcell som är viktigt för ditt skydd mot bakterier).
- Det är möjligt att Lextemy kan orsaka överkänslighets- och/eller infusionsreaktioner (reaktioner relaterade till din injektion av detta läkemedel). Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tidigare har haft problem efter injektioner, såsom yrsel/svimmingskänsla, andfåddhet, svullnad eller hudutslag.
- En sällsynt neurologisk biverkan som kallas posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES) har förknippats med behandling med Lextemy. Om du har huvudvärk, synförändringar, förvirring eller kramper med eller utan högt blodtryck ska du kontakta din läkare.

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

Innan du ges Lextemy eller medan du behandlas med Lextemy:

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

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

Barn och ungdomar

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

Benvävsdöd (osteonekros) i andra ben än käken har rapporterats hos patienter under 18 år som behandlats med Lextemy.

Andra läkemedel och Lextemy

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

Att kombinera Lextemy med ett annat läkemedel som kallas sunitinib malat (som förskrivs för cancer i njurar och magtarmkanalen) kan orsaka allvarliga biverkningar. Tala med din läkare för att säkerställa att du inte kombinerar dessa läkemedel.

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

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

Graviditet, amning och fertilitet

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

Informera din läkare omedelbart om du är gravid, blir gravid under behandling med detta läkemedel, eller planerar att bli gravid i en nära framtid.

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

Lextemy kan försämra fertiliteten hos kvinnor. Kontakta din läkare för mer information.

Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Lextemy innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 4,196 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 4 ml injektionsflaska. Detta motsvarar 0,21 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Detta läkemedel innehåller 16,784 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 16 ml injektionsflaska. Detta motsvarar 0,84 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur Lextemy ges

Dosering och doseringsfrekvens

Dosen av Lextemy beror på din kroppsvikt och den cancerform som ska behandlas. Den rekommenderade dosen är 5 mg, 7,5 mg, 10 mg eller 15 mg per kg av din kroppsvikt. Din läkare kommer att ordinera den dos av Lextemy-dos som är rätt för dig. Du kommer att behandlas med Lextemy en gång varannan eller var tredje vecka. Antalet infusioner som du får beror på hur du svarar på behandlingen; du ska fortsätta att använda detta läkemedel tills Lextemy inte längre kan förhindra att din tumör växer. Din läkare kommer att diskutera detta med dig.

Administreringsätt

Lextemy är ett koncentrat till infusionslösning. Beroende på vilken dos läkaren ordinerat kommer delar av eller allt innehåll i injektionsflaskan med Lextemy att spädas med natriumkloridlösning (koksaltlösning) före användning. En läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig den spädda lösningen med Lextemy som en intravenös infusion (ett dropp i en ven). Den första infusionen kommer att ges under 90 minuter. Om du tolererar detta väl kommer den andra infusionen att ges under 60 minuter. Senare infusioner kan ges under 30 minuter.

Behandlingen med Lextemy ska tillfälligt avbrytas

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

Behandlingen med Lextemy ska avslutas helt om du utvecklar

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

Om du får mer Lextemy än vad du borde

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

Om en Lextemy-dos missas

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

Om du slutar att använda Lextemy

Om du avslutar behandlingen med Lextemy kan det stoppa effekten på din tumörtillväxt. Avsluta inte behandlingen med Lextemy om du inte har diskuterat detta med din läkare.

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

4. Eventuella biverkningar

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

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information.

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

Allergiska reaktioner

Om du får en allergisk reaktion, tala om det för läkaren eller sjukvårdspersonalen direkt. Tecken på detta kan innefatta andningssvårigheter eller bröstsmärta. Du kan också få rodnad på huden eller utslag, frossa och skakningar, illamående eller kräkningar.

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

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

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

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

- håll i tarmen,
- blödning, inklusive blödning i lungorna hos patienter med icke-småcellig lungcancer,
- blockering av artärerna med en blodpropp,
- blockering av venerna med en blodpropp,
- blockering av blodkärlen i lungorna med en blodpropp,
- blockering av venerna i benen med en blodpropp,
- hjärtsvikt,
- problem med sårhäkning efter operation,
- rodnad, flagning av huden, ömhet, smärta, eller blåsor på fingrar eller fötter,
- minskat antal röda blodkroppar i blodet,
- brist på energi,
- mag- och tarmproblem,
- muskel- och ledsmärta, muskelsvaghet,
- muntorrhet i kombination med törst och/eller minskad eller mörkfärgad urin,
- inflammation i slemhinnan i mun och mage, lungor och luftvägar, reproduktionsorgan och urinvägar,

- sår i munnen och matstrupen, vilket kan vara smärtsamt och orsaka sväljsvårigheter,
- smärta, inklusive huvudvärk, ryggsmärta och smärta i bäcken och den anala regionen,
- lokaliserad varbildning,
- infektion, och särskilt infektion i blodet eller urinblåsan,
- minskad blodförsörjning till hjärnan, eller stroke (blodpropp i hjärnan eller hjärnblödning),
- sömnhet,
- näsblödning,
- ökning av hjärtfrekvensen (puls),
- blockerad magtarmpassage,
- avvikande urinprover (protein i urinen),
- andfäddhet eller låga syrenivåer i blodet,
- hudinfektioner eller infektioner i de djupare lagren under huden,
- fistel: en onormal tubliknande förbindelse mellan inre organ och hud eller andra vävnader som normalt inte är förbundna med varandra, inklusive förbindelser mellan vagina och tarmen hos patienter med livmoderhalscancer.

Allvarliga biverkningar med **okänd** frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) omfattar:

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

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

De **mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) biverkningarna som inte var allvarliga omfattar:

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

- näsblod.

De **vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) biverkningarna som inte var allvarliga omfattar:

- röstförändring och heshet.

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

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

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

Smärta i munnen, tänderna och/eller käken, svullnad eller ömhet inne i munnen, domning eller en tyngdkänsla i käken, eller om en tand blir lös. Detta kan vara tecken och symptom på skada på käkbenet (osteonekros). Tala omedelbart om för din läkare och tandläkare om du upplever något av dem.

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

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

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Lextemy ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på injektionsflaskans etikett efter förkortningen EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Infusionslösningar ska användas omedelbart efter spädning. Använd inte Lextemy om du ser partiklar eller missfärgning före administrering.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är bevacizumab. Varje ml koncentrat innehåller 25 mg av bevacizumab vilket motsvarar 1,4 till 16,5 mg/ml då det späds enligt rekommendation. Varje 4 ml injektionsflaska innehåller 100 mg bevacizumab, vilket motsvarar 1,4 mg/ml då det späds enligt rekommendation. Varje 16 ml injektionsflaska innehåller 400 mg bevacizumab, vilket motsvarar 16,5 mg/ml då det späds enligt rekommendation.
- Övriga innehållsämnen är natriumfosfat (E339), α, α – trehalosdihydrat, polysorbat 20 (E432) och vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2 ”Lextemy innehåller natrium”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Lextemy är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Koncentratet är en klar till lätt opalescent, färglös till svagt brun vätska och utan synliga partiklar. Det tillhandahålls i en injektionsflaska av glas med en gummipropp.

Injektionsflaskorna à 4 ml finns i förpackningar med 1 eller 5 injektionsflaskor.

Injektionsflaskorna à 16 ml finns i förpackningar med 1, 2 eller 3 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: + 45 28116932

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

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

Italia

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Suomi/Finland

Mylan Finland OY

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 2220 7700

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

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