VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Alymsys 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af þykkni inniheldur 25 mg af bevacízúmabi*.
Hvert 4 ml hettuglas inniheldur 100 mg af bevacízúmabi.
Hvert 16 ml hettuglas inniheldur 400 mg af bevacízúmabi.
Sjá leiðbeiningar um þynningu og aðra meðhöndlun í kafla 6.6.

*Bevacízúmab er raðbrigða, manngert, einstofna mótefni framleitt með DNA tækni í eggjastokkafrumum úr kínverskum hömstrum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Litlaus til gul- eða brúnleitur vökvi með ópalbjarma.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Alymsys ásamt krabbameinslyfjameðferð með flúorópýrímídínsamböndum er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaþarmi með meinvörpum.

Alymsys ásamt paclítaxeli er ætlað sem fyrsta val við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum. Sjá kafla 5.1 varðandi frekari upplýsingar um vaxtarþáttarviðtaka þekjufruma af tegund 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) stöðu.

Alymsys ásamt capecítabíni er ætlað sem fyrsta val við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum þar sem meðferð með öðrum krabbameinslyfjum, þ.m.t. taxan- eða antracýclínlyfjum, er ekki talin viðeigandi. Alymsys ásamt capecítabíni á ekki að gefa sjúklingum sem fengið hafa taxan- eða antracýclínlyf sem viðbótarmeðferð á undanförnum 12 mánuðum. Sjá kafla 5.1 varðandi frekari upplýsingar um HER2 stöðu.

Alymsys, sem viðbót við krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum, er ætlað sem fyrsta val við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með óskurðtækt, langt gengið lungnakrabbamein með meinvörpum eða endurtekið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Þetta á samt ekki við ef um er að ræða krabbamein sem er aðallega af flöguþekjugerð.

Alymsys ásamt erlótíníbi er ætlað sem fyrsta val við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með óskurðtækt, langt gengið lungnakrabbamein, endurkomið eða með meinvörpum, sem ekki er af flöguþekjugerð eða smáfrumugerð og er með virkjandi stökkbreytingar í EGFR (epidermal growth factor receptor, viðtaki fyrir þekjufrumuvaxtarþátt) (sjá kafla 5.1).

Alymsys ásamt interferón alfa-2a er ætlað sem fyrsta val við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem er langt gengið og/eða með meinvörpum.

Alymsys ásamt carboplatíni og paclítaxeli er ætlað sem upphafsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið (samkvæmt Alþjóðasamtökum kvensjúkdóma- og fæðingarlækna (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stig III B, III C og IV) þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum og krabbamein í lífhimnu (sjá kafla 5.1).

Alymsys ásamt carboplatíni og gemcítabíni eða ásamt carboplatíni og paclítaxeli er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með fyrstu endurkomu þekjufrumukrabbameins í eggjastokkum, krabbameins í eggjaleiðurum og krabbameins í lífhimnu sem eru næm fyrir platínusamböndum, og hafa ekki áður fengið meðferð með bevacízúmabi eða öðrum VEGF hemlum eða lyfjum sem beinast að VEGF viðtökum.

Alymsys ásamt paclítaxeli tópótecani eða pegýleruðu doxórúbicíni í lípósómum er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomu þekjufrumukrabbameins í eggjastokkum, krabbameins í eggjaleiðurum og krabbameins sem eiga upptök í lífhimnu og eru ónæm fyrir platínusamböndum, og hafa ekki áður fengið fleiri en tvær samsetningar krabbameinslyfjameðferðar og hafa ekki áður fengið meðferð með bevacízúmabi eða öðrum VEGF hemlum eða lyfjum sem beinast að VEGF viðtökum (sjá kafla 5.1).

Alymsys ásamt paclítaxeli og cisplatíni, eða paclítaxeli og tópótecani hjá sjúklingum sem ekki geta fengið meðferð með platínusamböndum, er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem er þrálátt, endurkomið eða með meinvörpum (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ekki má hrista hettuglasið.

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja verður að hafa umsjón með gjöf Alymsys.

Skammtar

Krabbamein í ristli eða endaþarmi með meinvörpum

Ráðlagður skammtur af Alymsys gefinn sem innrennsli í bláæð er annaðhvort 5 mg/kg eða 10 mg/kg líkamsþyngdar gefinn einu sinni á 2 vikna fresti eða 7,5 mg/kg eða 15 mg/kg líkamsþyngdar gefinn einu sinni á 3 vikna fresti.

Mælt er með því að meðferð sé haldið áfram þar til sjúkdómurinn ágerist eða þar til eituráhrif verða óásættanleg.

Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Ráðlagður skammtur af Alymsys er 10 mg/kg líkamsþyngdar gefinn á 2 vikna fresti eða 15 mg/kg líkamsþyngdar gefinn á 3 vikna fresti sem innrennsli í bláæð.

Mælt er með því að meðferð sé haldið áfram þar til sjúkdómurinn ágerist eða þar til eituráhrif verða óásættanleg.

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð

Fyrsta meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjugerð, ásamt krabbameinslyfjum sem innihalda platínusambönd

Alymsys er gefið sem viðbót við krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum í allt að 6 meðferðarlotur, fylgt eftir með Alymsys einlyfjameðferð fram að versnun sjúkdóms.

Ráðlagður skammtur af Alymsys er 7,5 mg/kg eða 15 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn einu sinni á 3 vikna fresti sem innrennsli í bláæð.

Sýnt hefur verið fram á klíníska ávinning hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð bæði með skömmtunum 7,5 mg/kg og 15 mg/kg (sjá kafla 5.1).

Mælt er með því að meðferð sé haldið áfram þar til sjúkdómurinn ágerist eða þar til eituráhrif verða óásættanleg.

Fyrsta meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjugerð og er með EGFR-virkjandi stökkbreytingar, ásamt erlótiníbi

Áður en samsett meðferð með Alymsys og erlótiníbi er hafin á að kanna hvort stökkbreytingar eru í EGFR. Mikilvægt er að velja gildaðar og öruggar aðferðir til að forðast falskar neikvæðar eða falskar jákvæðar niðurstöður.

Ráðlagður skammtur af Alymsys við notkun ásamt erlótíníbi er 15 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn einu sinni á 3 vikna fresti sem innrennsli í bláæð.

Ráðlagt er að halda meðferð með Alymsys ásamt erlótíníbi áfram þar til sjúkdómurinn versnar.

Sjá lyfjaupplýsingar erlótíníbs varðandi skömmtun og gjöf erlótíníbs.

Nýrnafrumukrabbamein sem er langt gengið og/eða með meinvörpum

Ráðlagður skammtur af Alymsys er 10 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn einu sinni á 2 vikna fresti sem innrennsli í bláæð.

Mælt er með því að meðferð sé haldið áfram þar til sjúkdómurinn ágerist eða þar til eituráhrif verða óásættanleg.

Þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum og krabbamein í lífhimnu

Fyrsta meðferð

Alymsys er gefið ásamt carboplatíni og paclítaxeli í allt að 6 meðferðarlotur og síðan fylgt eftir með Alymsys einu sér þar til sjúkdómurinn ágerist, eða að hámarki í 15 mánuði eða þar til eituráhrif verða óásættanleg, hvert af þessu sem verður fyrst.

Ráðlagður skammtur af Alymsys er 15 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn einu sinni á 3 vikna fresti sem innrennsli í bláæð.

Meðhöndlun endurkomins sjúkdóms sem er næmur fyrir platínusamböndum

Alymsys er gefið ásamt annað hvort carboplatíni og gemcitabíni í 6 meðferðarlotur og í allt að 10 meðferðarlotur eða ásamt carboplatíni og paclítaxeli í 6 meðferðarlotur og í allt að 8 meðferðarlotur og síðan fylgt eftir með Alymsys einu sér þar til sjúkdómurinn ágerist. Ráðlagður skammtur af Alymsys er 15 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn einu sinni á 3 vikna fresti sem innrennsli í bláæð.

Meðhöndlun endurkomins sjúkdóms sem er ónæmur fyrir platínusamböndum

Alymsys er gefið ásamt einu eftirtalinna lyfja – paclítaxeli tópótecani (gefið einu sinni í viku) eða pegýleruðu doxórúbicíni í lípósómum. Ráðlagður skammtur af Alymsys er 10 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn einu sinni á 2 vikna fresti sem innrennsli í bláæð. Þegar Alymsys er gefið ásamt tópótecani (gefið á dögum 1-5 á 3 vikna fresti) er ráðlagður skammtur af Alymsys 15 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn einu sinni á 3 vikna fresti sem innrennsli í bláæð. Mælt er með því að meðferð sé haldið áfram

þar til sjúkdómurinn ágerist eða þar til eituráhrif verða óásættanleg (sjá kafla 5.1, rannsókn MO22224).

Krabbamein í leghálsi

Alymsys er gefið ásamt annarri hvorri eftirtalinni samsettri meðferðaráætlun: paclítaxeli ásamt cisplatíni eða paclítaxeli ásamt tópótecani.

Ráðlagður skammtur af Alymsys er 15 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn einu sinni á 3 vikna fresti sem innrennsli í bláæð.

Mælt er með því að meðferð sé haldið áfram þar til sjúkdómurinn ágerist eða þar til eituráhrif verða óásættanleg (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum ≥ 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Öryggi og verkun hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun bevacízúmabs hjá börnum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2, en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta.

Engin viðeigandi not eru fyrir bevacízúmab við ábendingunum krabbamein í ristli, endaþarmi, brjóstum, lungum, eggjastokkum, eggjaleiðurum, lífhimnu, leghálsi eða nýrum hjá börnum.

Lyfjagjöf

Alymsys er til notkunar í bláæð. Upphafsskammt á að gefa á 90 mínútum sem innrennsli í bláæð. Ef fyrsta innrennslið þolist vel, má gefa annað innrennslið á 60 mínútum. Ef 60 mínútna innrennslið þolist vel, má gefa öll síðari innrennsli á 30 mínútum.

Ekki má gefa lyfið með inndælingu (stökum skammti) í bláæð.

Ekki er ráðlagt að minnka skammta ef aukaverkanir koma fram. Ef tilefni er til á annaðhvort að hætta meðferð fyrir fullt og allt eða gera hlé á henni, eins og lýst er í kafla 4.4.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf. Alymsys innrennsli á ekki að gefa með eða blanda í glúkósalausnir. Ekki má blanda því saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Ofnæmi fyrir frumuafurðum úr eggjastokkum kínverskra hamstra (CHO) eða öðrum raðbrigða

manna- eða mannaaðlöguðum mótefnum.
- Þungun (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Rof og fistlar í maga og þörmum (sjá kafla 4.8)

Sjúklingar geta verið í aukinni hættu á að rof komi á maga og þarma eða göt komi á gallblöðru þegar þeir fá meðferð með bevacízúmabi. Bólguástand í kviðarholi getur aukið hættu á rofi í maga og þörmum hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaþarmi með meinvörpum, því skal gæta varúðar þegar slíkir sjúklingar eru meðhöndlaðir. Fyrri geislameðferð er áhættuþáttur fyrir rof á maga eða þörmum hjá sjúklingum sem fá meðferð með bevacízúmabi við krabbameini í leghálsi sem er þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum og höfðu allir sjúklingar sem fengu rof á maga eða þörmum sögu um geislameðferð. Hætta á meðferð til frambúðar hjá sjúklingum sem fá rof á maga eða þarma.

Meltingarfæra- og leggangafistlar í GOG-0240 rannsókninni

Sjúklingar sem fá meðferð með bevacízúmabi við krabbameini í leghálsi sem er þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum eru í aukinni hættu á myndun fistla milli legganga og einhvers hluta meltingarvegar (meltingarfæra- og leggangafistill). Fyrri geislameðferð er mikilvægur áhættuþáttur fyrir myndun meltingarfæra- og leggangafistla og höfðu allir sjúklingar sem fengu meltingarfæra- og leggangafistla sögu um geislameðferð. Endurkoma krabbameins á svæði sem áður hefur verið geislað er einnig mikilvægur áhættuþáttur fyrir myndun meltingarfæra- og leggangafistla.

Fistlar utan meltingarvegar (sjá kafla 4.8)

Aukin hætta er á fistlamyndun hjá sjúklingum við meðferð með bevacízúmabi. Hætta skal Alymsys meðferð hjá sjúklingum með barka- og vélindafistil eða 4. stigs fistil, af hvaða gerð sem er [Viðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar um aukaverkanir (NCI-CTCAE), 3. útgáfa]. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi um áframhaldandi notkun bevacízúmabs hjá sjúklingum með aðra fistla.

Ef um er að ræða innvortis fistla utan meltingarvegar á að íhuga að hætta meðferð með Alymsys.

Fylgikvillar tengdir græðingu sára (sjá kafla 4.8)

Bevacízúmab getur haft neikvæð áhrif á að sár grói. Tilkynnt hefur verið um alvarlega fylgikvilla tengda græðingu sára, þ.m.t. samgötunarvandamál (anastomotic complications), sem leiddu til dauðsfalla. Ekki á að hefja meðferð fyrr en a.m.k. 28 dögum eftir stóra skurðaðgerð eða ekki fyrr en skurðurinn er að fullu gróinn. Hjá sjúklingum með vandamál við að sár gréru meðan á meðferð stóð á að gera hlé á meðferð þar til sárið er að fullu gróið. Gera á hlé á meðferð vegna ráðgerðrar skurðaðgerðar.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá sinafellsbólgu með drepi (necrotising fasciitis), þ.m.t. banvæn tilfelli, hjá sjúklingum sem hafa fengið bevacízúmab. Þessi kvilli er yfirleitt afleiðing fylgikvilla vegna græðingar sára, rofs á maga eða þörmum eða fistlamyndunar. Hætta á meðferð með Alymsys hjá sjúklingum sem fá sinafellsbólgu með drepi og hefja viðeigandi stuðningsmeðferð eins fljótt og kostur er.

Háþrýstingur (sjá kafla 4.8)

Vart varð við aukna tíðni háþrýstings hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með bevacízúmabi. Klínískar öryggisupplýsingar gefa til kynna að tíðni háþrýstings sé líklega skammtaháð. Áður en meðferð með Alymsys hefst þarf að ná nægilegri stjórn á fyrirliggjandi háþrýstingi. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif bevacízúmabs á sjúklinga með illa stjórnaðan háþrýsting við upphaf meðferðar.

Yfirleitt er mælt með því að fylgst sé með blóðþrýstingi meðan á meðferð stendur.

Yfirleitt náðist nægileg stjórn á háþrýstingi með því að nota hefðbundna meðferð við háþrýstingi sem hentaði viðkomandi sjúklingi í hverju tilviki fyrir sig. Ekki er ráðlagt að nota þvagræsilyf til að meðhöndla háþrýsting hjá sjúklingum sem fá krabbameinslyfjameðferð með cisplatínsamböndum. Hætta á Alymsys meðferð til frambúðar ef ekki næst nægileg stjórn á háþrýstingi með meðferð við háþrýstingi eða ef sjúklingur fær háþrýstingskreppu eða háþrýstingsheilakvilla.

Afturkræfur aftari heilakvilli (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) (sjá kafla 4.8)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um að sjúklingar á bevacízúmab meðferð hafi þróað með sér einkenni sem eru í samræmi við PRES, mjög sjaldgæfan taugasjúkdóm, sem getur meðal annars komið fram með eftirfarandi einkennum: flog, höfuðverkur, breytt andlegt ástand, sjóntruflanir eða barkarblinda, með eða án tengds háþrýstings. Staðfesta þarf greiningu PRES með myndgreiningu á heila, helst með segulómun (Magnetic Resonance Imaging, MRI). Hjá sjúklingum sem þróa með sér PRES er meðferð einstakra einkenna ráðlögð, þ.m.t. stjórnun á háþrýstingi ásamt því að hætta notkun Alymsys. Öryggi þess að hefja aftur bevacízúmab meðferð hjá sjúklingum sem hafa fengið PRES er ekki þekkt.

Prótein í þvagi (sjá kafla 4.8)

Sjúklingar með sögu um háþrýsting geta verið í aukinni hættu á að fram komi prótein í þvagi þegar þeir eru meðhöndlaðir með bevacízúmabi. Vísbendingar eru um að öll stig (NCI-CTCAE, 3. útg.) próteins í þvagi geti verið skammtaháð. Ráðlagt er að fylgjast með próteini í þvagi með strimlagreiningu á þvagi áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur. 4. stigs prótein í þvagi (nýrungaheilkenni) sást hjá allt að 1,4% sjúklinga sem fengu meðferð með bevacízúmabi. Stöðva á varanlega meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér nýrungaheilkenni (NCI-CTCAE, 3. útg.).

Segarek í slagæðum (sjá kafla 4.8)

Í klínískum rannsóknum var tíðni segareksáfalla í slagæðum að meðtöldu heilablóðfalli (CVA, cerebrovascular accident), skammvinnu blóðþurrðarkasti (TIA, transient ischemic attack) og hjartadrepi (MI, myocardial infarction) hærri hjá sjúklingum sem fengu bevacízúmab ásamt krabbameinslyfjameðferð en hjá þeim sem fengu krabbameinslyfjameðferðina eina sér.

Ef sjúklingar sem fá bevacízúmab auk krabbameinslyfjameðferðar eru með sögu um segarek í slagæðum, sykursýki eða eru eldri en 65 ára eru þeir í aukinni hættu á að fá segareksáföll í slagæðum meðan á meðferð stendur. Fara á varlega í að meðhöndla slíka sjúklinga með Alymsys.

Hætta á meðferð alfarið hjá sjúklingum sem fá segareksáföll í slagæðum.

Segarek í bláæðum (sjá kafla 4.8)

Sjúklingar á bevacízúmab meðferð geta átt á hættu að fá segareksáföll, að meðtöldu lungnablóðreki.

Sjúklingar sem fá meðferð með bevacízúmabi ásamt paclítaxeli og cisplatíni við krabbameini í leghálsi sem er þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum geta verið í aukinni hættu á segareki í bláæðum.

Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum með lífshættulegt (4. stig) segarek, þ.m.t. lungnablóðrek (NCI-CTCAE, 3. útg.). Fylgjast þarf vandlega með sjúklingum með segarek sem er ≤3. stigs (NCI-CTCAE, 3. útg.).

Blæðing

Sjúklingar sem fá bevacízúmab eru í aukinni hættu á blæðingu, einkum æxlistengdri blæðingu. Hætta á alfarið að nota Alymsys hjá sjúklingum sem fá 3. eða 4. stigs blæðingu (NCI-CTCAE, 3. útg.) meðan á bevacízúmab meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með ómeðhöndluð meinvörp í miðtaugakerfi voru kerfisbundið útilokaðir frá klínískum rannsóknum á bevacízúmabi á grundvelli myndgreiningar eða einkenna. Því hefur hættan á blæðingu í miðtaugakerfi hjá slíkum sjúklingum ekki verið metin framvirkt í slembiröðuðum klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með einkennum blæðingar í miðtaugakerfi hjá sjúklingum og stöðva meðferð með Alymsys komi til innankúpublæðingar.

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggissnið bevacízúmabs hjá sjúklingum með meðfædda blæðingarhneigð, áunninn storkukvilla eða sjúklingum sem fá fullan skammt af segavarnarlyfjum til meðferðar við segareki áður en meðferð með bevacízúmabi hefst, þar sem slíkir sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum. Því á að gæta varúðar áður en meðferð er hafin hjá þessum sjúklingum. Sjúklingar sem mynduðu sega í bláæðum á meðan þeir fengu meðferð virtust þó ekki fá 3. stigs blæðingu eða verri í auknum mæli þegar þeir fengu fullan skammt af warfaríni og bevacízúmabi samhliða (NCI-CTCAE, 3. útg.).

Lungnablæðing/blóðspýting

Ef sjúklingar með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð fá bevacízúmab geta þeir átt á hættu alvarlega og stundum banvæna, lungnablæðingu/blóðspýtingu. Sjúklingum með nýlega lungnablæðingu/blóðspýtingu (> 2,5 ml af rauðu blóði) á ekki að gefa Alymsys.

Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðaþelsvaxtarþáttar (VEGF) hjá sjúklingum, með eða án háþrýstings, getur stuðlað að myndun slagæðargúlps og/eða flysjun slagæðar. Áður en notkun Alymsys er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háþrýsting eða sögu um slagæðargúlp.

Hjartabilun (sjá kafla 4.8)

Í klínískum rannsóknum var tilkynnt um atvik sem koma heim og saman við hjartabilun. Þau voru allt frá einkennalausum minnkunum á tæmingarhlutfalli (ejection fraction) vinstri slegils yfir í hjartabilun með einkennum sem kallaði á meðferð eða sjúkrahúsinnlögn. Gæta skal varúðar þegar Alymsys er gefið sjúklingum með klínískt mikilvægan hjarta- og æðasjúkdóm, eins og fyrirliggjandi kransæðasjúkdóm eða hjartabilun.

Flestir sjúklinganna sem fengu hjartabilun voru með brjóstakrabbamein með meinvörpum og höfðu áður fengið meðferð með antracýclínum, geislameðferð á vinstri hluta brjóstkassa eða voru með aðra áhættuþætti hjartabilunar.

Hjá sjúklingum í AVF3694g-rannsókninni, sem fengu antracýclín meðferð en höfðu ekki áður fengið antracýclín, sást ekki aukin tíðni neins kyns hjartabilana í hópnum sem fékk antracýclín ásamt bevacízúmabi borið saman við hópinn sem fékk antracýclín eingöngu. Tilvik 3. stigs hjartabilunar eða þar yfir voru nokkru tíðari hjá sjúklingum sem fengu bevacízúmab ásamt öðrum krabbameinslyfjum en hjá sjúklingum sem fengu hin krabbameinslyfin eingöngu. Þetta er í samræmi við niðurstöður hjá sjúklingum í öðrum rannsóknum á brjóstakrabbameini með meinvörpum, sem ekki fengu samhliða meðferð með antracýclíni (NCI-CTCAE, 3. útg.) (sjá kafla 4.8).

Daufkyrningafæð og sýkingar (sjá kafla 4.8)

Vart hefur orðið við aukna tíðni alvarlegrar daufkyrningafæðar, daufkyrningafæðar með hita eða sýkingar með eða án alvarlegrar daufkyrningafæðar (að meðtöldum nokkrum dauðsföllum) hjá sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð með eituráhrif á mergfrumur ásamt bevacízúmabi samanborið við krabbameinslyfjameðferð eina sér. Þetta hefur einkum sést í samsettri meðferð með platínusamböndum eða taxan við lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð, brjóstakrabbameini með meinvörpum og ásamt paclítaxeli og tópótecani við krabbameini í leghálsi sem er þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum.

Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmislost)/innrennslisviðbrögð (sjá kafla 4.8)

Hætta getur verið á að innrennslis- eða ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmislost) komi fram hjá sjúklingum. Ráðlagt er að fylgjast náið með sjúklingum meðan á gjöf bevacízúmabs stendur og eftir að henni er lokið, eins og gera má ráð fyrir í tengslum við innrennsli allra manngerðra, einstofna mótefna sem notuð eru í lækningaskyni. Ef viðbrögð koma fram skal stöðva innrennslið og veita viðeigandi meðferð. Ekki er talin þörf á reglubundinni forgjöf lyfja.

Beindrep í kjálka (sjá kafla 4.8)

Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka hjá sjúklingum með krabbamein sem fengið hafa bevacízúmab. Meirihluti þeirra fékk samhliða eða hafði áður fengið meðferð með bisfosfónötum í bláæð, sem er þekktur áhættuþáttur fyrir beindrepi í kjálka. Gæta skal varúðar þegar Alymsys og bisfosfónöt í bláæð eru gefin samtímis eða hvort á eftir öðru.

Einnig hefur verið sýnt fram á að ífarandi tannaðgerðir séu áhættuþáttur. Íhuga skal að framkvæma tannskoðun og viðeigandi fyrirbyggjandi tannaðgerðir áður en meðferð með Alymsys hefst. Ef hægt er skal forðast ífarandi tannaðgerðir hjá sjúklingum sem fá eða hafa fengið bisfosfónöt í bláæð.

Notkun í glerhlaup

Alymsys er ekki ætlað til notkunar í glerhlaup.

Augu

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir á augu, bæði stök tilvik og fleiri tengd tilvik, eftir að bevacízúmab, sem blandað er úr hettuglösum sem ætluð eru til lyfjagjafar í æð hjá krabbameinssjúklingum, er notað með ósamþykktum hætti í glerhlaup. Meðal þessara aukaverkana eru innri augnknattarbólga af völdum sýkingar (infectious endophthalmitis), innri augnbólga, svo sem innri augnknattarbólga án sýkingar, æðahjúpsbólga (uveitis) og glerhlaupsbólga (vitritis), sjónulos, rof í sjónulitþekjuvef (retinal pigment epithelial tear), hækkaður augnþrýstingur, innri blæðing í auga, svo sem blæðing í glerhlaupi eða sjónu og tárublæðing. Sumar þessara aukaverkana hafa leitt til sjóntaps í mismiklum mæli, þ.m.t. varanlegrar blindu.

Almenn einkenni eftir notkun í glerhlaup

Sýnt hefur verið fram á minnkaða þéttni VEGF (vascular endothelial growth factor) í blóðrás eftir notkun mótefna gegn VEGF í glerhlaup í meðferðarskyni. Tilkynnt hefur verið um almennar aukaverkanir, þ.m.t. blæðingar annars staðar en í auga og slagæðasegarek, eftir inndælingu mótefna gegn VEGF í glerhlaup.

Skert starfsemi eggjastokka/frjósemi

Bevacízúmab getur haft áhrif á frjósemi kvenna (sjá kafla 4.6 og 4.8). Því ætti að ræða hvernig viðhalda má frjósemi við konur á barneignaraldri áður en meðferð með bevacízúmabi er hafin.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríumi í hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif æxlishemjandi lyfja á lyfjahvörf bevacízúmabs

Samkvæmt niðurstöðum þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hefur samtímis krabbameinslyfjameðferð engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf bevacízúmabs. Hvorki tölfræðilega marktækur né klínískt mikilvægur munur var á úthreinsun bevacízúmabs hjá sjúklingum sem fengu bevacízúmab eitt sér samanborið við sjúklinga sem fengu bevacízúmab ásamt interferón alfa-2a, erlótíníbi eða krabbameinslyfjameðferð (IFL, 5-FU/LV, carbóplatín/paclítaxel, capecítabín, doxórúbicín eða cisplatín/gemcitabín).

Áhrif bevacízúmabs á lyfjahvörf annarra æxlishemjandi lyfja

Ekki sáust nein klínískt mikilvæg áhrif bevacízúmabs á lyfjahvörf interferóns alfa 2a, erlótíníbs (eða virka umbrotsefnisins OSI-420) eða krabbameinslyfjanna írínótecans (eða virka umbrotsefnisins SN38), capecítabíns, oxaliplatíns (ákvarðað með mælingum á þéttni frírrar platínu og heildarþéttni platínu) eða cisplatíns þegar þessi lyf voru gefin samtímis. Ekki er hægt að draga ályktanir um áhrif bevacízúmabs á lyfjahvörf gemcitabíns.

Samhliða notkun bevacízúmabs og sunitinib malats

Tilkynnt var um rauðalosblóðleysi í smáæðum (microangiopathic haemolytic anaemia) í tveimur klínískum rannsóknum á nýrnafrumukrabbameini með meinvörpum, hjá 7 af 19 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með bevacízúmabi (10 mg/kg á tveggja vikna fresti) ásamt sunitinib malati (50 mg á dag).

Rauðalosblóðleysi í smáæðum er rauðkornarjúfandi sjúkdómur sem getur lýst sér sem rauðkornatvístrun, blóðleysi og blóðflagnafæð. Auk þess kom einnig fram háþrýstingur (þ.m.t. blóðþrýstingskreppa), hækkað kreatínín og einkenni frá taugakerfi hjá sumum þessara sjúklinga. Öll þessi einkenni gengu til baka þegar meðferð með bevacízúmabi og sunitinib malati var hætt (sjá *Háþrýstingur, Prótein í þvagi og Afturkræfur aftari heilakvilli* (PRES) í kafla 4.4).

Samhliða meðferð með platínu- eða taxansamböndum (sjá kafla 4.4 og 4.8)

Vart hefur orðið við aukna tíðni alvarlegrar daufkyrningafæðar, daufkyrningafæðar með hita eða sýkingar með eða án alvarlegrar daufkyrningafæðar (að meðtöldum nokkrum dauðsföllum) aðallega hjá sjúklingum sem fengu meðferð með platínu- eða taxansamböndum, við lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð og brjóstakrabbameini með meinvörpum.

Geislameðferð

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun geislameðferðar samhliða meðferð með bevacízúmabi.

Samhliða meðferð með einstofna mótefnum gegn viðtaka fyrir þekjufrumuvaxtarþátt (epidermal growth factor receptor, EGFR) og krabbameinsmeðferð sem inniheldur bevacízúmab

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum. Ekki má gefa einstofna mótefni gegn EGFR samhliða krabbameinsmeðferð sem inniheldur bevacízúmab til meðhöndlunar krabbameins í ristli eða endaþarmi með meinvörpum. Niðurstöður úr slembiröðuðu III. stigs klínísku rannsóknunum PACCE og CAIRO-2, á sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaþarmi með meinvörpum, benda til þess að notkun einstofna EGFR-mótefnisins panitumumab, samhliða bevacízúmabi og annarri krabbameinslyfjameðferð, tengist styttri lifun án versnunar sjúkdóms og/eða heildarlifun, og að notkun einstofna EGFR-mótefnisins cetuximab, samhliða bevacízúmabi og annarri krabbameinslyfjameðferð,

tengist auknum eituráhrifum borið saman við bevacízúmab og aðra krabbameinslyfjameðferð eingöngu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur (og í allt að 6 mánuði) eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar úr klínískum rannsóknum um áhrif bevacízúmabs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun, að meðtöldum vansköpunum (sjá kafla 5.3). Vitað er að gamma-G glóbúlín fara yfir fylgju og bevacízúmab getur hamlað æðamyndun hjá fóstrinu, og er því talið geta valdið alvarlegum fæðingargöllum ef það er notað á meðgöngu. Eftir markaðssetningu lyfsins hafa sést óeðlileg fóstur hjá konum sem fengu bevacízúmab eitt sér eða ásamt krabbameinslyfjum sem hafa þekkt eituráhrif á fóstur (sjá kafla 4.8). Meðganga er frábending við notkun Alymsys (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort bevacízúmab skilst út í brjóstamjólk. Þar sem gamma-G glóbúlín móður skilst út í mjólk og bevacízúmab gæti haft skaðleg áhrif á vöxt og þroska ungbarna (sjá kafla 5.3), verða konur að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð stendur og hafa ekki börn á brjósti í a.m.k. 6 mánuði eftir síðasta skammt af bevacízúmabi.

Frjósemi

Rannsóknir á eituráhrifum endurtekinna skammta hjá dýrum hafa sýnt að bevacízúmab getur haft neikvæð áhrif á frjósemi kvenna (sjá kafla 5.3). Í III. stigs klínískri rannsókn á viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með krabbamein í ristli sýndi undirrannsókn á konum á barneignaraldri hærri tíðni nýrra tilfella af skertri starfsemi eggjastokka hjá hópnum sem fékk bevacízúmab en hjá samanburðarhópnum. Meirihluti sjúklinga endurheimti virkni eggjastokka eftir að meðferð með bevacízúmabi var hætt. Langtímaáhrif meðferðar með bevacízúmabi á frjósemi eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Bevacízúmab hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um svefndrunga og yfirlið í tengslum við notkun bevacízúmabs (sjá töflu 1 í kafla 4.8). Ef sjúklingar finna fyrir einkennum sem hafa áhrif á sjón þeirra, einbeitingu eða viðbragðsgetu á að ráðleggja þeim að aka ekki eða stjórna vélum fyrr en einkennin ganga til baka.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Heildaröryggissnið bevacízúmabs byggist á upplýsingum frá yfir 5.700 sjúklingum með ýmsa illkynja sjúkdóma, einkum þeim sem fengu bevacízúmab ásamt krabbameinslyfjameðferð í klínískum rannsóknum.

Alvarlegustu aukaverkanirnar voru:

- Rof á maga og þörmum (sjá kafla 4.4).
- Blæðing, að meðtalinni lungnablæðingu/blóðspýtingu sem er algengari hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (sjá kafla 4.4).
- Segarek í slagæðum (sjá kafla 4.4).

Þær aukaverkanir sem oftast komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu bevacízúmab voru háþrýstingur, þreyta eða þróttleysi, niðurgangur og kviðverkur.

Greiningar á klínískum öryggisupplýsingum gefa til kynna að tíðni háþrýstings og próteins í þvagi við meðferð með bevacízúmabi sé líklega skammtaháð.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkunum í þessum kafla er skipt í eftirtalda tíðniflokka: Mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10); sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Í töflum 1 og 2 eru taldar upp aukaverkanir sem tengjast notkun bevacízúmabs ásamt ýmsum krabbameinslyfjameðferðum við mörgum ábendingum, eftir MedDRA líffæraflokkum.

Í töflu 1 eru allar aukaverkanir, flokkaðar eftir tíðni sem voru taldar hafa orsakasamhengi við notkun bevacízúmabs vegna:

- sambærilegrar tíðni milli meðferðarhópa í klínískum rannsóknum, (með a.m.k. 10% mun miðað við samanburðarhópinn fyrir aukaverkanir af NCI-CTCAE stigi 1-5 eða a.m.k. 2% mun miðað við samanburðarhópinn fyrir aukaverkanir af NCI-CTCAE stigi 3-5),
- rannsókna sem gerðar voru á öryggi lyfsins eftir að því var veitt markaðsleyfi,
- aukaverkanatilkynninga við notkun lyfsins utan klínískra rannsókna,
- faraldsfræðirannsókna/rannsókna án inngripa eða þar sem fylgst var með sjúklingum,
- eða vegna mats á einstökum aukaverkanatilkynningum.

Í töflu 2 eru alvarlegar aukaverkanir, flokkaðar eftir tíðni. Alvarlegar aukaverkanir eru skilgreindar sem aukaverkanir með a.m.k. 2% mun miðað við samanburðarhóp í klínískum rannsóknum fyrir aukaverkanir af NCI-CTCAE stigi 3-5. Í töflu 2 eru einnig aukaverkanir sem markaðsleyfishafi telur klínískt mikilvægar eða alvarlegar.

Aukaverkanir sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar með í töflum 1 og 2 þar sem það á við. Ítarlegar upplýsingar um aukaverkanir sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu lyfsins eru í töflu 3.

Aukaverkanir eru flokkaðar í viðeigandi tíðniflokk í eftirfarandi töflum eftir hæstu tíðni sem vart varð við notkun við einhverri ábendingu.

Innan hvers tíðniflokks er aukaverkunum raðað þannig að þær alvarlegustu koma fyrst.

Sumar aukaverkanirnar eru algengar í krabbameinslyfjameðferð; Bevacízúmab getur valdið versnun þessara viðbragða ef lyfið er gefið ásamt krabbameinslyfjum. Dæmi um þetta eru handa-fóta heilkenni með pegýleruðu doxórúbicíni í lípósómum eða capecítabíni, útlægur skyntaugakvilli með paclítaxeli eða oxalíplatíni, naglakvillar eða hárlos með paclítaxeli og naglgerðisbólga (paronychia) með erlótíníbi.

Tafla 1. Aukaverkanir, flokkaðar eftir tíðni

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Blóðsýking, ígerð[b,d], húðbeðsbólga, sýking, þvagfærasýking	Sinafellsbólga með drepi (necrotising fasciitis)[a]		

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Daufkyrninga-fæð með hita, hvítfrumnafæð, daufkyrninga-fæð[b], blóðflagnafæð	Blóðleysi, eitilfrumnafæð			
Ónæmiskerfi		Ofnæmi, innrennslis-viðbrögð[a,b,d]	Bráðaof-næmislost		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi, Magnesíumlæk kun í blóði, Natríumlækkun í blóði	Ofþornun			
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli[b], tormæli, höfuðverkur, bragðtruflanir	Heilaæðaáfall, yfirlið, svefndrungi	Afturkræft aftara heilakvilla-heilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome)[a,b,d]	Háþrýstings-heilakvilli (hyper-tensive encephalo-pathy)[a]	
Augu	Augnkvillar, aukin táraseyting				
Hjarta		Blóðríkis-hjartabilun[b,d], ofanslegla-hraðsláttur			
Æðar	Háþrýstingur[b,d], segarek í bláæðum[b,d]	Segarek (í slagæðum)[b,d], blæðing[b,d], segamyndun í djúplægum bláæðum			Blóðstorku-smáæðakvilli í nýrum (renal thrombotic micro-angiopathy)[a,b], slagæðar-gúlpur og flysjun slagæðar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði, nefslímubólga, blóðnasir, hósti	Lungnablæðing/ blóðspýting[b,d], lungnasegarek, súrefnisskortur, raddtruflun[a]			Lungna-háþrýstingur[a], götun á miðsnesi[a]
Meltingarfæri	Blæðing frá endaþarmi, munnbólga, hægðatregða, niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkur	Götun á meltingarvegi[b,d], götun á þörmum, garnastífla, garnateppa, endaþarms-leggangafistlar[d,e], meltingarfæra-kvillar, bakraufarverkur			Sár í meltingarvegi[a]

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Lifur og gall					Götun á gallblöðru[a,b]
Húð og undirhúð	Vandamál við sáragræðslu[b,d], skinnflagnings-bólga, þurr húð, litabreytingar á húð	handa-fóta heilkenni			
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir, vöðvaverkir	Fistill[b,d], vöðvaslappleiki, bakverkur			Beindrep í kjálka[a,b], beindrep annars staðar en í kjálka[a,f]
Nýru og þvagfæri	Prótein í þvagi[b,d]				
Æxlunarfæri og brjóst	Skert starfsemi eggjastokka[b,c,d]	Verkir í grindarholi			
Meðfætt og fjölskyldu-bundið/ arfgengt ástand					Óeðlileg fóstur[a,b]
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi, þreyta, hiti, verkur, slímhúðarbólga	Svefnhöfgi			
Rannsókna-niðurstöður	Þyngdartap				

Ef aukaverkanir voru taldar upp bæði meðal aukaverkana af öllum alvarleikastigum og aukaverkana af alvarleikastigum 3-5 í klínískum rannsóknum er skráð tíðni sú hæsta sem sést hefur hjá sjúklingum. Gögnin hafa ekki verið leiðrétt fyrir mismunandi meðferðarlengd.

[a]Sjá frekari upplýsingar í töflu 3 „Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu“.
[b]Skráðar aukaverkanir eiga við flokk tilvika sem lýsa læknisfræðilegum hugtökum, frekar en stökum kvillum eða hugtökum samkvæmt MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Hver slíkur flokkur læknisfræðilegra hugtaka getur byggt á sömu undirliggjandi lífeðlisfræðilegri meingerð (t.d. sameinaðir slagæðasegarekssjúkdómar, þar á meðal heilablóðfall, hjartadrep, skammvinnt blóðþurrðarkast og önnur segarekstilvik í slagæðum).
[c]Byggt á undirrannsókn NSABP C-08 rannsóknarinnar, með 295 sjúklingum.
[d]Sjá frekari upplýsingar í kaflanum „Frekari upplýsingar um valdar alvarlegar aukaverkanir" hér aftar.
[e]Endaþarms-leggangafistlar eru algengustu fistlar í flokki meltingarfæra- og leggangafistla.
[f]Hefur eingöngu sést hjá börnum.

Tafla 2. Alvarlegar aukaverkanir, flokkaðar eftir tíðni

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Blóðsýking, húðbeðsbólga, ígerð[a,b], sýking, þvagfærasýking				Sinafellsbólga með drepi (necrotising fasciitis)[c]
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð með hita, hvítkornafæð, daufkyrningafæð[a], blóðflagnafæð	Blóðleysi, eitilfrumnafæð				
Ónæmiskerfi		Ofnæmi, innrennslis-viðbrögð [a,b,c]		Bráðaof-næmislost		
Efnaskipti og næring		Vessaþurrð, Natríum-lækkun í blóði				
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli[a]	Heilablóðfall, yfirlið, svefndrungi, höfuðverkur				Afturkræft aftara heilakvilla-heilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome)[a,b,c], háþrýstings-heilakvilli (hypertensive encephalopathy)[c]
Hjarta		Blóðríkishjarta-bilun[a,b], ofansleglahrað-taktur				
Æðar	Háþrýstingur[a,b]	Segarek í slagæðum[a,b], blæðing[a,b], segarek í bláæðum[a,b], segamyndun í djúplægum bláæðum				Blóðstorku-smáæðakvilli í nýrum (renal thrombotic micro-angiopathy)[b,c], slagæðargúlpur og flysjun slagæðar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Lungnablæðing/ blóðhósti[a,b], lungnasegarek, blóðnasir, mæði, vefildisskortur				Lungnaháþrýstingur[c], götun á miðsnesi[c]
Meltingarfæri	Niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkur	Götun á þörmum, garnastífla, þarmateppa, endaþarms-leggangafistlar[c,d], meltingarfæra-				Götun á meltingarvegi[a,b], sár í meltingarvegi[c], blæðing frá endaþarmi

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjald gæfar	Mjög sjaldgæ far	Koma örsjalda n fyrir	Tíðni ekki þekkt
		kvillar, munnbólga, bakraufarverkur				
Lifur og gall						Götun á gallblöðru[b,c]
Húð og undirhúð		Vandamál við sáragræðslu[a,b], handa-fóta heilkenni				
Stoðkerfi og bandvefur		Fistill[a,b], vöðvaverkir, liðverkir, vöðvaslappleiki, bakverkur				Beindrep í kjálka[b,c]
Nýru og þvagfæri		Prótein í þvagi[a,b]				
Æxlunarfæri og brjóst		Verkir í grindarholi				Skert starfsemi eggjastokka[b,c,d]
Meðfætt og fjölskyldubundið/arfgengt ástand						Óeðlileg fóstur[a,c]
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi, þreyta	Verkur, svefndrungi, slímhúðarbólga				

Í töflu 2 eru alvarlegar aukaverkanir, flokkaðar eftir tíðni. Alvarlegar aukaverkanir eru skilgreindar sem aukaverkanir með a.m.k. 2% mun miðað við samanburðarhóp í klínískum rannsóknum fyrir aukaverkanir af NCI-CTCAE stigi 3-5.
Í töflu 2 eru einnig aukaverkanir sem markaðsleyfishafi telur klínískt mikilvægar eða alvarlegar. Tilkynnt var um þessar klínískt mikilvægu aukaverkanir í klínískum rannsóknum, en þær þessara aukaverkana sem voru af alvarleikastigi 3-5 uppfylltu ekki skilyrðið um a.m.k. 2% mun miðað við samanburðarhópinn. Í töflu 2 eru einnig klínískt mikilvægar aukaverkanir sem eingöngu sáust eftir markaðssetningu lyfsins og því eru tíðni og NCI-CTCAE alvarleikastig ekki þekkt. Þessar klínískt mikilvægu aukaverkanir hafa því verið teknar með í töflu 2 í dálknum „Tíðni ekki þekkt".
[a]Skráðar aukaverkanir eiga við flokk tilvika sem lýsa læknisfræðilegum hugtökum, frekar en stökum kvillum eða hugtökum samkvæmt MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Hver slíkur flokkur læknisfræðilegra hugtaka getur byggt á sömu undirliggjandi lífeðlisfræðilegri meingerð (t.d. sameinaðir slagæðasegarekssjúkdómar, þar á meðal heilablóðfall, hjartadrep, skammvinnt blóðþurrðarkast og önnur segarekstilvik í slagæðum).
[b]Sjá frekari upplýsingar í kaflanum „Frekari upplýsingar um valdar alvarlegar aukaverkanir" hér aftar.
[c]Sjá frekari upplýsingar í töflu 3, „Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu".
[d]Endaþarms-leggangafistlar eru algengustu fistlar í flokki meltingarfæra- og leggangafistla.

Lýsing valinna alvarlegra aukaverkana

Rof og fistlar í maga og þörmum(sjá kafla 4.4)

Bevacízúmab hefur tengst alvarlegum tilvikum um rof á maga og þörmum.

Í klínískum rannsóknum hefur verið tilkynnt um rof á maga og þörmum með minna en 1% tíðni hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem var hvorki af flöguþekju- né smáfrumugerð, allt að 1,3%

hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum, allt að 2,0% hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein með meinvörpum og sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum og allt að 2,7% (þ.m.t. fistlar og ígerð í maga og þörmum) hjá sjúklingum með krabbamein í ristli og endaþarmi með meinvörpum. Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem var þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum (GOG-0240 rannsóknin), var tilkynnt um rof á meltingarvegi (af öllum alvarleikastigum) hjá 3,2% sjúklinga og höfðu þeir allir áður fengið geislameðferð á grindarholssvæði.

Áföll þessi voru af ýmsum gerðum og alvarleika, allt frá því að loft sást á venjulegri röntgenmynd af kviðarholi sem hjaðnaði án meðferðar til þess að rof kom á þarma með ígerð í kviðarholi og banvænum afleiðingum. Í sumum tilvikum var um að ræða undirliggjandi bólgu í kviðarholi, annaðhvort frá magasári, æxlisdrepi, sarpbólgu eða ristilbólgu í tengslum við krabbameinslyfjameðferðina.

Tilkynnt var um dauða í um þriðjungi alvarlegra tilvika rofs á maga og þörmum, en það er 0,2%-1% allra sjúklinga sem fengu bevacízúmab.

Í klínískum rannsóknum á bevacízúmabi hefur verið tilkynnt um fistla í meltingarvegi (af öllum alvarleikastigum) hjá allt að 2% sjúklinga með krabbamein í ristli eða endaþarmi eða krabbamein í leghálsi með meinvörpum, en einnig með minni tíðni hjá sjúklingum með aðrar tegundir krabbameina.

Meltingarfæra- og leggangafistlar í GOG-0240 rannsókninni

Í rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem var þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum var tíðni meltingarfæra- og leggangafistla 8,3% hjá sjúklingum sem fengu bevacízúmab en 0,9% hjá samanburðarsjúklingum, en allir þessir sjúklingar höfðu áður fengið geislameðferð á grindarholssvæði. Tíðni meltingarfæra- og leggangafistla hjá hópnum sem fékk bevacízúmab ásamt krabbameinslyfjum var meiri hjá sjúklingum með endurkomið krabbamein á svæði sem áður hafði fengið geislameðferð (16,7%) en hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið geislameðferð og/eða voru ekki með endurkomið krabbamein innan svæðis sem áður hafði fengið geislameðferð (3,6%). Sambærileg tíðni hjá samanburðarhópnum sem eingöngu fékk krabbameinslyf var 1,1% og 0,8%. Sjúklingar sem fá meltingarfæra- og leggangafistla gætu einnig verið með þarmateppu og þarfnast skurðaðgerðar og stóma.

Fistlar utan meltingarvegar (sjá kafla 4.4)

Notkun bevacízúmabs hefur tengst alvarlegum tilfellum af fistlum að meðtöldum tilvikum sem leiddu til dauða.

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem var þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum (GOG-240) var tilkynnt um fistla í leggöngum, þvagblöðru eða kynfærum kvenna sem ekki tengdust meltingarfærum hjá 1,8% sjúklinga sem fengu bevacízúmab en 1,4% hjá samanburðarsjúklingum.

Sjaldgæfar (≥ 0,1% til < 1%) tilkynningar um fistla sem ná til annarra svæða líkamans heldur en meltingarvegar (t.d. berkjufleiðru- og gallfistlar) komu fram við ýmsar ábendingar. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið tilkynnt um fistla.

Tilkynnt var um tilvikin á mismunandi tímapunktum meðferðarinnar, allt frá einni viku upp í yfir 1 ár frá því að bevacízúmab meðferð hófst, en flest tilfellin komu fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðarinnar.

Sáragræðsla (sjá kafla 4.4)

Þar sem bevacízúmab getur haft óæskileg áhrif á að sár grói, voru sjúklingar sem farið höfðu í stóra skurðaðgerð á undangengnum 28 dögum útilokaðir frá þátttöku í III. stigs klínískum rannsóknum.

Í klínískum rannsóknum á krabbameini í ristli eða endaþarmi með meinvörpum varð ekki vart við aukna hættu á blæðingu eftir uppskurð eða fylgikvilla tengda græðingu sára hjá sjúklingum sem fóru í stóra skurðaðgerð 28-60 dögum áður en meðferð með bevacízúmabi hófst. Vart varð við aukna tíðni blæðingar eftir uppskurð eða fylgikvilla tengda græðingu sára sem komu fram innan 60 daga frá stórri skurðaðgerð ef sjúklingurinn var á meðferð með bevacízúmabi þegar skurðaðgerðin var gerð. Tíðnin var á bilinu 10% (4/40) til 20% (3/15).

Tilkynnt hefur verið um alvarleg vandamál við sáragræðslu, þ.m.t.samgötunarvandamál (anastomotic complications), sem stundum hafa verið banvæn.

Í rannsóknum á endurteknu staðbundnu brjóstakrabbameini og brjóstakrabbameini með meinvörpum varð vart við 3.-5. stigs vandamál við að sár gréru hjá allt að 1,1% sjúklinga sem fengu bevacízúmab samanborið við allt að 0,9% sjúklinga í samanburðarhópum (NCI-CTCAE, 3. útg.).

Í klínískum rannsóknum á krabbameini í eggjastokkum varð vart við 3.-5. stigs vandamál við að sár gréru hjá allt að 1,8% sjúklinga sem fengu bevacizúmab, borið saman við 0,1% sjúklinga í samanburðarhópnum (NCI-CTCAE, 3. útg.).

Háþrýstingur (sjá kafla 4.4)

Í klínískum rannsóknum, að frátalinni JO25567-rannsókninni, var heildartíðni háþrýstings (öll stig) allt að 42,1% hjá hópunum sem fengu bevacízúmab samanborið við allt að 14% í samanburðarhópunum. Heildartíðni 3. og 4. stigs háþrýstings (NCI-CTC) hjá sjúklingum sem fengu bevacízúmab var á bilinu 0,4% til 17,9%. 4. stigs háþrýstingur (háþrýstingskreppa) kom fyrir hjá allt að 1,0% sjúklinga sem fengu bevacízúmab og krabbameinslyfjameðferð samanborið við allt að 0,2% sjúklinga sem fengu sömu krabbameinslyfjameðferð eina sér.

Í JO25567-rannsókninni sást háþrýstingur á einhverju stigi hjá 77,3% sjúklinga sem fengu bevacízúmab ásamt erlótíníbi sem fyrstu meðferð við lungnakrabbameini sem ekki var af flöguþekjugerð eða smáfrumugerð og var með virkjandi stökkbreytingar í EGFR, samanborið við 14,3% sjúklinga sem fengu erlótíníb eingöngu. Háþrýstingur á stigi 3 sást hjá 60,0% sjúklinga sem fengu bevacízúmab ásamt erlótíníbi, samanborið við 11,7% sjúklinga sem fengu erlótíníb eingöngu. Ekki sáust nein tilvik háþrýstings á stigi 4 eða 5.

Háþrýstingi var yfirleitt vel stjórnað með blóðþrýstingslækkandi lyfjum til inntöku, svo sem ACE-hemlum, þvagræsilyfjum og kalsíumgangalokum. Í mjög sjaldgæfum tilfellum leiddi þetta til rofs á bevacízúmab meðferð eða innlagnar á sjúkrahús.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um tilfelli af háþrýstingsheilakvilla, sem sum voru banvæn.

Ekki var fylgni milli hættu á háþrýstingi tengdum bevacízúmabi og upphafsgildum sjúklinga, sjúkdómnum sem verið var að meðhöndla eða samhliða meðferð.

Afturkræfur aftari heilakvilli (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) (sjá kafla 4.4)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um að sjúklingar á bevacízúmab meðferð hafi þróað með sér einkenni sem eru í samræmi við PRES, mjög sjaldgæfan taugasjúkdóm. Einkenni hans geta meðal annars verið flog, höfuðverkur, breytt andlegt ástand, sjóntruflanir eða barkarblinda, með eða án tengds háþrýstings. Klínísk birtingarmynd PRES er oft ósértæk og því þarf að staðfesta greiningu PRES með myndgreiningu á heila, helst með segulómun (MRI).

Hjá sjúklingum sem þróa með sér PRES er ráðlagt að greina einkenni strax og hefja tafarlaust meðferð einstakra einkenna, þ.m.t. stjórnun á háþrýstingi (ef kvillinn tengist alvarlegum ómeðhöndluðum háþrýstingi), ásamt því að hætta meðferð með bevacizúmabi. Einkenni hverfa yfirleitt eða batna innan nokkurra daga eftir að meðferð er hætt, þótt nokkrir sjúklingar hafi fengið afleidda taugakvilla. Öryggi þess að hefja aftur bevacízúmab meðferð hjá sjúklingum sem hafa fengið PRES er ekki þekkt.

Átta tilvik PRES hafa verið tilkynnt í klínískum rannsóknum. Tvö þessara átta tilvika voru ekki staðfest með MRI.

Prótein í þvagi (sjá kafla 4.4)

Í klínískum rannsóknum hefur verið tilkynnt um prótein í þvagi hjá milli 0,7% og 54,7% sjúklinga sem fá bevacízúmab.

Prótein í þvagi var misalvarlegt, allt frá því að vera einkennalaust, tímabundið, örlítið prótein í þvagi til þess að valda nýrungaheilkenni, en hjá miklum meirihluta var þetta 1. stigs prótein í þvagi (NCICTCAE, 3. útg.). Hjá allt að 10,9% sjúklinga á meðferð var tilkynnt um 3. stigs prótein í þvagi. Vart varð við 4. stigs prótínmigu (nýrungaheilkenni) hjá allt að 1,4% sjúklinga á meðferð. Mælt er með að mæla prótein í þvagi áður en meðferð með Alymsys hefst. Í flestum klínískum rannsóknum leiddu próteingildi í þvagi sem námu ≥ 2 g/24 klst. til þess að meðferð með bevacízúmabi var stöðvuð þar til bata upp á < 2 g/24 klst. var náð.

Blæðing (sjá kafla 4.4)

Í klínískum rannsóknum á öllum ábendingum var heildartíðni á NCI-CTCAE, 3. útg. 3.-5. stigs blæðingartilvikum á bilinu 0,4% til 6,9% hjá sjúklingum sem fengu bevacízúmab, samanborið við allt að 4,5% sjúklinga í samanburðarhópi á krabbameinslyfjameðferð.

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem var þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum (GOG-0240 rannsóknin) var tilkynnt um blæðingar af alvarleikastigi 3-5 hjá allt að 8,3% sjúklinga sem fengu bevacízúmab ásamt paclítaxeli og tópótecani en allt að 4,6% hjá sjúklingum sem fengu eingöngu paclítaxel og tópótecan.

Þau blæðingartilvik sem hafa komið fram í klínískum rannsóknum hafa aðallega verið æxlistengd blæðing (sjá hér aftar) og minni háttar blæðing í húð og slímhúðum (t.d. blóðnasir).

Æxlistengd blæðing (sjá kafla 4.4)

Vart hefur orðið við meiriháttar eða kröftuga blæðingu/blóðspýtingu, einkum í rannsóknum hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem var ekki af smáfrumugerð. Hugsanlegir áhættuþættir eru flöguþekjukrabbamein, meðferð með gigtarlyfjum/bólgueyðandi efnum, meðferð með segavarnarlyfjum, fyrri geislameðferð, bevacízúmab meðferð, saga um fituhrörnun (atherosclerosis), miðlægt æxli og holmyndun í æxlum fyrir og meðan á meðferð stóð. Einu breyturnar með tölfræðilega marktæka fylgni við blæðingu voru bevacízúmab meðferð og flöguþekjukrabbamein. Sjúklingar með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð og af þekktri flöguþekjugerð eða af blandaðri frumugerð þar sem flöguþekjufrumur eru ríkjandi voru útilokaðir frá frekari III. stigs rannsóknum en sjúklingar með óþekktan æxlisvef voru teknir með.

Hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem var ekki af smáfrumugerð að undanskildum þeim með ríkjandi flöguþekjugerð sáust öll stig með tíðni allt að 9,3% þegar meðhöndlað var með bevacízúmabi ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við allt að 5% hjá sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð eina sér. 3.-5. stigs atvik komu fram hjá allt að 2,3% sjúklinga sem fengu bevacízúmab ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við < 1% hjá sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð eina sér (NCI-CTCAE, 3. útg.). Meiriháttar eða kröftug blæðing/blóðspýting getur komið fram skyndilega og allt að tveir þriðjuhlutar alvarlegra lungnablæðinga leiddu til dauða.

Tilkynnt hefur verið um blæðingar í meltingarvegi, að meðtalinni blæðingu frá endaþarmi og sortusaur (melena) hjá sjúklingum með krabbamein í ristli og endaþarmi og hafa þær verið metnar sem æxlistengdar blæðingar.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum sást einnig æxlistengd blæðing við aðrar gerðir æxla og annars staðar, að meðtöldum tilvikum um blæðingu í miðtaugakerfi hjá sjúklingum með meinvörp í miðtaugakerfi (sjá kafla 4.4).

Tíðni blæðingar í miðtaugakerfi hjá sjúklingum með ómeðhöndluð meinvörp í miðtaugakerfi sem fá bevacízúmab hefur ekki verið metin framvirkt í slembiröðuðum klínískum rannsóknum. Í afturvirkri rannsóknargreiningu á upplýsingum úr 13 slembiröðuðum rannsóknum sem var lokið, hjá sjúklingum með ýmsar æxlisgerðir, kom fram blæðing í miðtaugakerfi (í öllum tilvikum 4. stig) hjá 3 sjúklingum af 91 (3,3%) með meinvörp í heila þegar þeir fengu meðferð með bevacízúmabi samanborið við 1 tilvik (5. stig) af 96 sjúklingum (1%) sem fengu ekki bevacízúmab. Í tveimur síðari rannsóknum hjá sjúklingum með meðhöndluð meinvörp í heila (u.þ.b. 800 sjúklingar samtals) var tilkynnt um eitt 2. stigs tilvik blæðingar í miðtaugakerfi meðal 83 einstaklinga sem fengu bevacízúmab (1,2%) á þeim tíma sem milliöryggisgreining var gerð (NCI-CTCAE, 3. útg.).

Í öllum klínískum rannsóknum hefur orðið vart við blæðingu í húð og slímhúð hjá allt að 50% sjúklinga sem fengu bevacízúmab meðferð. Algengast var að þetta væru 1. stigs blóðnasir skv. flokkun NCI-CTCAE, 3. útg., sem stóðu skemur en 5 mínútur, hjöðnuðu án læknismeðferðar og kölluðu ekki á breytingar á meðferðaráætlun með bevacízúmabi. Klínískar öryggisupplýsingar benda til þess að tilvik smávægilegra slímu- og húðarblæðinga (t.d. blóðnasir) geti verið skammtaháð.

Einnig hafa komið upp sjaldgæfari tilvik minniháttar blæðinga í húð og slímhúð á öðrum svæðum, svo sem blæðingar í tannholdi eða frá leggöngum.

<u>*Segarek* (sjá kafla 4.4)</u>

Segarek í slagæðum

Vart varð við aukna tíðni segareks í slagæðum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með bevacízúmabi við hvaða ábendingu sem er, að meðtöldu heilablóðfalli, hjartadrepi, skammvinnum blóðþurrðarköstum og öðrum segarekssjúkdómum í slagæðum.

Í klínískum rannsóknum var heildartíðni segareks í slagæðum allt að 3,8% hjá sjúklingahópum sem fengu meðferð sem innihélt bevacízúmab samanborið við allt að 2,1% hjá samanburðarhópum á krabbameinslyfjameðferð. Tilkynnt var um dauðsföll hjá 0,8% sjúklinga sem fengu bevacízúmab samanborið við 0,5% hjá sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð eina sér. Tilkynnt var um heilablóðfall (að meðtöldum skammvinnum blóðþurrðarköstum) hjá allt að 2,7% sjúklinga sem fengu bevacízúmab ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við allt að 0,5% sjúklinga sem fengu krabbameinslyfjameðferð eina sér. Tilkynnt var um hjartadrep hjá allt að 1,4% sjúklinga sem fengu bevacízúmab ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við allt að 0,7% sjúklinga sem fengu krabbameinslyfjameðferð eina sér.

Í einni klínískri rannsókn sem mat bevacízúmab ásamt 5-flúoróúracíl/fólínínsýru, AVF2192g, voru rannsakaðir sjúklingar með krabbamein í ristli og endaþarmi með meinvörpum þar sem meðferð með írínótecani hentaði ekki. Í þeirri rannsókn varð vart við segarek í slagæðum hjá 11% (11/100) sjúklinga samanborið við 5,8% (6/104) í samanburðarhópi á krabbameinslyfjameðferð.

Segarek í bláæðum

Tíðni segarekssjúkdóma í bláæðum í klínískum rannsóknum var svipuð hjá sjúklingum sem fengu bevacízúmab ásamt krabbameinslyfjameðferð og hjá þeim sem fengu krabbameinslyfjameðferð eina sér. Til segarekssjúkdóma í bláæðum heyra segamyndun í djúpum bláæðum, lungnablóðrek og segabláæðabólga.

Í klínískum rannsóknum á hvaða ábendingu sem er var heildartíðni segareks í bláæðum á bilinu 2,8% til 17,3% sjúklinga á bevacízúmab meðferð samanborið við 3,2% til 15,6% hjá samanburðarhópum.

Tilkynnt hefur verið um 3.-5. stigs segarekssjúkdóma (NCI-CTCAE, 3. útg.) í bláæðum hjá allt að 7,8% sjúklinga sem fengu krabbameinslyfjameðferð auk bevacízúmabs samanborið við allt að 4,9% hjá sjúklingum á krabbameinslyfjameðferð einni sér (við öllum ábendingum, að undanskildu krabbameini í leghálsi sem er þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum).

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem var þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum (GOG-0240 rannsóknin) var tilkynnt um segarek í bláæðum af alvarleikastigi 3-5 hjá allt að 15,6% sjúklinga sem fengu bevacízúmab ásamt paclítaxeli og cisplatíni en allt að 7,0% hjá sjúklingum sem fengu paclítaxel og cisplatín.

Sjúklingar sem hafa fengið segarekssjúkdóm í bláæðum geta verið í meiri hættu á að sjúkdómurinn taki sig upp að nýju ef þeir fá bevacízúmab ásamt krabbameinslyfjameðferð miðað við krabbameinslyfjameðferð eina sér.

Hjartabilun (CHF)

Í klínískum rannsóknum á bevacízúmabi varð vart við hjartabilun við allar tegundir krabbameins sem rannsakaðar hafa verið fram að þessu, en hún kom aðallega fram hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum. Í fjórum III. stigs rannsóknum (AVF2119g, E2100, BO17708 og AVF3694g) á sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum var tilkynnt um 3. stigs hjartabilun eða þar yfir (NCI-CTCAE, 3. útg.) hjá allt að 3,5% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með bevacízúmabi ásamt öðrum krabbameinslyfjum, samanborið við allt að 0,9% hjá samanburðarhópum. Hjá sjúklingum í AVF3694g-rannsókninni, sem fengu antracýclín ásamt bevacízúmabi, var tíðni 3. stigs hjartabilunar eða þar yfir í bevacízúmab-hópnum og viðmiðunarhópnum svipuð og í sambærilegum hópum í öðrum rannsóknum á brjóstakrabbameini með meinvörpum: 2,9% í hópnum sem fékk antracýclín ásamt bevacízúmabi og 0% í hópnum sem fékk antracýclín ásamt lyfleysu. Að auki var tíðni hvers kyns hjartabilunar svipuð í hópnum sem fékk antracýclín ásamt bevacízúmabi (6,2%) og í hópnum sem fékk antracýclín ásamt lyfleysu (6,0%) í AVF3694g-rannsókninni.

Flestir sjúklingar sem fengu hjartabilun meðan á þátttöku þeirra í rannsóknum á brjóstakrabbameini með meinvörpum stóð fengu bót á einkennum og/eða starfsemi vinstri slegils eftir viðeigandi læknismeðferð.

Í flestum klínískum rannsóknum á bevacízúmabi voru sjúklingar sem voru með hjartabilun NYHA (New York Heart Association) II-IV fyrir útilokaðir frá þátttöku og því liggja engar upplýsingar fyrir um hættu á hjartabilun hjá þessum sjúklingahópi.

Fyrri notkun antracýclína og/eða fyrri geislun á brjóstkassa geta verið hugsanlegir áhættuþættir fyrir þróun hjartabilunar.

Aukin tíðni hjartabilunar sást í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með dreifð og stór B-eitilfrumuæxli þegar þeir fengu bevacízúmab ásamt uppsöfnuðum skammti doxórúbicíns sem var stærri en 300 mg/m^2. Í þessari III. stigs klínísku rannsókn var meðferð með rítúxímabi/cýclófosfamíði/doxórúbicíni/vincristíni/prednisóni (R-CHOP) ásamt bevacízúmabi borin saman við meðferð með R-CHOP án bevacízúmabs. Þó tíðni hjartabilunar í báðum hópum hafi verið hærri en áður hafði sést við meðferð með doxórúbicíni, var hún hærri hjá hópnum sem fékk (R-CHOP) ásamt bevacízúmabi en samanburðarhópnum. Þessar niðurstöður benda til þess að íhuga ætti að fylgjast náið með klínískum einkennum og framkvæma viðeigandi mat á hjartastarfsemi hjá sjúklingum sem fá uppsafnaða skammta doxórúbicíns sem eru stærri en 300 mg/m^2 þegar lyfið er gefið ásamt bevacízúmabi.

Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmislost)/innrennslisviðbrögð (sjá kafla 4.4 og *Reynsla eftir markaðssetningu hér á* eftir*)*

Í sumum klínískum rannsóknum voru bráðaofnæmisviðbrögð og bráðaofnæmislík viðbrögð tíðari hjá sjúklingum í krabbameinslyfjameðferð sem fengu bevacízúmab samhliða en hjá sjúklingum sem voru einvörðungu í krabbameinslyfjameðferð. Slík viðbrögð voru algeng í sumum klínískum rannsóknum á bevacízúmabi (sáust hjá allt að 5% sjúklinga sem fengu bevacízúmab).

Sýkingar

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem var þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum (GOG-0240 rannsóknin) var tilkynnt um sýkingar af alvarleikastigi 3-5 hjá allt að 24% sjúklinga sem fengu bevacízúmab ásamt paclítaxeli og tópótecani en allt að 13% hjá sjúklingum sem fengu paclítaxel og tópótecan.

Skert starfsemi eggjastokka/frjósemi (sjá kafla 4.4 og 4.6)

Í NSABP C-08 rannsókninni, III. stigs klínískri rannsókn á bevacízúmabi sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með krabbamein í ristli, var tíðni nýrra tilfella af skertri starfsemi eggjastokka, sem skilgreind var sem tíðateppa í 3 mánuði eða lengur, FSH gildi ≥30 mIU/ml og neikvætt þungunarpróf sem byggði á mælingu β-HCG í sermi, metin hjá 295 konum á barneignaraldri. Tilkynnt var um ný tilfelli af skertri starfsemi eggjastokka hjá 2,6% sjúklinga í mFOLFOX-6 hópnum, borið saman við 39% hjá hópnum sem fékk mFOLFOX-6 ásamt bevacízúmabi. Eftir að meðferð með bevacízúmabi var hætt endurheimtist virkni eggjastokka hjá 86,2% þessara kvenna sem hægt var að meta. Langtímaáhrif meðferðar með bevacízúmabi á frjósemi eru ekki þekkt.

Rannsóknarstofufrávik

Fækkun daufkyrninga, hvítra blóðkorna og prótein í þvagi geta tengst meðferð með bevacízúmabi.

Í klínískum rannsóknum komu eftirfarandi 3. og 4. stigs (NCI-CTCAE, 3. útg.) rannsóknarstofufrávik fram hjá sjúklingum á meðferð með bevacízúmabi með a.m.k. 2% mun samanborið við samsvarandi samanburðarhópa: Hækkaður blóðsykur, blóðrauðalækkun, kalíumlækkun í blóði, natríumlækkun í blóði, fækkun hvítra blóðkorna og lenging á INR (international normalised ratio).

Klínískar rannsóknir hafa sýnt að tímabundin aukning á kreatíníni í sermi (á bilinu 1,5-1,9 sinnum upphafsgildi), bæði með og án próteins í þvagi, tengist notkun bevacízúmabs. Sú aukning sem sást á kreatíníni í sermi tengdist ekki aukinni tíðni klínískra einkenna skertrar nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem fengu bevacízúmab.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Í slembiröðuðum, klínískum rannsóknum voru sjúklingar > 65 ára í aukinni hættu á að fá segarek í slagæðum, að meðtöldu heilablóðfalli, skammvinnum blóðþurrðarköstum og hjartadrepi. Aðrar aukaverkanir með hærri tíðni sem komu fram hjá sjúklingum eldri en 65 voru 3.-4. stigs hvítkornafæð og blóðflagnafæð (NCI-CTCAE, 3. útg.); og af öllum stigum, daufkyrningafæð, niðurgangur, ógleði, höfuðverkur og þreyta miðað við þá sem voru ≤ 65 ára þegar þeir fengu meðferð með bevacízúmabi (sjá kafla 4.4 og 4.8 undir *Segarek*). Í einni klínískri rannsókn var tíðni háþrýstings af stigi ≥ 3 tvöfalt hærri hjá sjúklingum > 65 ára en í yngri aldurshópnum (< 65 ára). Í rannsókn hjá sjúklingum með endurkomið krabbamein í eggjastokkum, sem ónæmt var fyrir platínusamböndum, var einnig tilkynnt um hárlos, bólgu í slímhúð, útlægan skyntaugakvilla, prótein í þvagi og háþrýsting og var tíðnin a.m.k. 5% meiri hjá sjúklingum ≥ 65 ára sem fengu bevacízúmab í CT + BV hópnum en hjá sjúklingum < 65 ára sem fengu bevacízúmab.

Ekki varð vart við aukna tíðni annarra aukaverkana, að meðtöldu rofi á maga og þörmum, sáragræðslukvillum, hjartabilun og blæðingu hjá öldruðum sjúklingum (> 65 ára) sem fengu bevacízúmab samanborið við þá sem voru ≤ 65 ára og fengu meðferð með bevacízúmabi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi eða verkun bevacízúmabs hjá börnum yngri en 18 ára.

Í BO25041-rannsókninni á notkun bevacízúmabs ásamt geislameðferð eftir skurðaðgerð, auk temozolomíðs sem samhliða viðbótarmeðferð, hjá börnum með nýgreint efsta stigs tróðæxli (high-grade glioma) ofan hnykiltjalds (supratentorial), neðan hnykiltjalds (infratentorial), í litla heila (cerebellar) eða í stoð (peduncular) var öryggissnið svipað og sést hefur við meðferð með bevacízúmabi við öðrum tegundum krabbameins hjá fullorðnum.

Í BO20924-rannsókninni á notkun bevacízúmabs ásamt venjulegri meðferð við rákvöðvasarkmeini með meinvörpum og öðrum sarkmeinum í mjúkvefjum var öryggissnið hjá börnum sem fengu bevacízúmab sambærilegt og hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið bevacízúmab.

Alymsys er ekki samþykkt til notkunar handa sjúklingum yngri en 18 ára. Í birtum vísindagreinum hefur verið lýst tilvikum beindreps annars staðar en í kjálka hjá sjúklingum yngri en 18 ára sem fengu meðferð með bevacízúmabi.

Reynsla eftir markaðssetningu

Tafla 3. Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum	Viðbrögð (tíðni*)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sinafellsbólga með drepi (necrotising fasciitis), yfirleitt afleiðing fylgikvilla vegna græðingar sára, rofs á maga eða þörmum eða fistlamyndunar (mjög sjaldgæft) (sjá einnig kafla 4.4)
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð og innrennslisviðbrögð (algeng) með eftirfarandi mögulegum einkennum: mæði/öndunarerfiðleikar, hitakóf/roði/útbrot, lágþrýstingur eða háþrýstingur, lág súrefnismettun, brjóstverkur, kuldahrollur og ógleði/uppköst (sjá einnig kafla 4.4 og *Ofnæmisviðbrögð/innrennslisviðbrögð* hér á undan) Bráðaofnæmislost (mjög sjaldgæft) (sjá einnig kafla 4.4).
Taugakerfi	Háþrýstingsheilakvilli (kemur örsjaldan fyrir) (sjá einnig kafla 4.4 og *Háþrýstingur* í kafla 4.8) Afturkræfur aftari heilakvilli (PRES) (mjög sjaldgæft) (sjá einnig kafla 4.4)
Æðar	Nýrnasmáæðakvilli með segamyndun, sem getur verið klínískt greinanlegur sem prótein í þvagi (tíðni ekki þekkt), með eða án samtímis notkunar sunitinibs. Frekari upplýsingar um prótein í þvagi er að finna í kafla 4.4 og *Prótein í þvagi* í kafla 4.8.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Gat á miðsnesi (tíðni ekki þekkt) Háþrýstingur í lungum (tíðni ekki þekkt) Raddtruflanir (algengar)
Meltingarfæri	Sár í meltingarfærum (tíðni ekki þekkt)
Lifur og gall	Rof á gallblöðru (tíðni ekki þekkt)
Stoðkerfi og bandvefur	Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka hjá sjúklingum sem fengið hafa bevacízúmab. Flest tilvikin komu fyrir hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir beindrepi í kjálka, einkum meðferð með bisfosfónötum í bláæð og/eða sögu um tannsjúkdóm sem krafðist ífarandi tannaðgerða (sjá einnig kafla 4.4)
	Tilkynnt hefur verið um tilvik beindreps annars staðar en í kjálka hjá börnum sem fengið hafa meðferð með bevacízúmabi (sjá kafla 4.8, Börn).
Meðfætt og fjölskyldubundið/arfgengt ástand	Vart hefur orðið við óeðlileg fóstur hjá konum sem fengu bevacízúmab eitt sér eða ásamt krabbameinslyfjum sem hafa þekkt eituráhrif á fóstur (sjá kafla 4.6)

* Ef tíðni kemur fram er hún byggð á gögnum úr klínískum rannsóknum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Stærsti skammtur sem prófaður var hjá mönnum (20 mg/kg líkamsþyngdar, í bláæð, á 2 vikna fresti) tengdist alvarlegu mígreni hjá mörgum sjúklingum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun Æxlishemjandi lyf og lyf til ónæmistemprunar, einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC-flokkur: L01FG01

Alymsys er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Verkunarháttur

Bevacízúmab binst VEGF (vascular endothelial growth factor) sem er aðalhvati æðanýmyndunar og hamlar þar með bindingu VEGF við viðtaka sína, Flt-1 (VEGFR-1) og KDR (VEGFR-2), á yfirborði innanþekjufrumna. Hlutleysing líffræðilegrar virkni VEGF dregur smám saman úr æðanýmyndun í æxlum, færir það æðanet sem fyrir er í æxlum í eðlilegt horf, hamlar myndun nýs æðanets í æxlum og hamlar þar með æxlisvexti.

Lyfhrif

Þegar bevacízúmab eða móðurmótefni þess úr músum var sett í ósamkynja krabbameinsgræðlingslíkön í skallamúsum olli það umfangsmikilli hömlun á virkni krabbameins í mönnum, meðal annars í ristli, brjóstum, brisi og blöðruhálskirtli. Hömlun varð á framvindu meinvarpa og það dró úr gegndræpi smáæða.

Verkun og öryggi

Krabbamein í ristli eða endaþarmi með meinvörpum

Öryggi og verkun ráðlagðs skammts (5 mg/kg líkamsþyngdar á tveggja vikna fresti) við krabbameini í ristli eða endaþarmi með meinvörpum voru rannsökuð í þremur slembiröðuðum, klínískum samanburðarrannsóknum ásamt krabbameinslyfjameðferð byggðri á flúorópýrímídíni sem fyrsta vali. Bevacízúmab var gefið ásamt tvenns konar krabbameinslyfjameðferð:

- AVF2107g: Vikuleg gjöf írínótecan/5-flúoróúracíl/fólínínsýru í einni hraðri inndælingu (IFL) í samtals 4 vikur af hverri 6 vikna meðferðarlotu (Saltz meðferðaráætlun).
- AVF0780g: Ásamt einni hraðri inndælingu af 5-flúoróúracíl/fólínínsýru (5-FU/FA) í samtals 6 vikur af hverri 8 vikna meðferðarlotu (Roswell Park áætlun).
- AVF2192g: Ásamt einni hraðri inndælingu af 5-flúoróúracíl/fólínínsýru (5-FU/FA) í samtals 6 vikur af hverri 8 vikna meðferðarlotu (Roswell Park áætlun) hjá sjúklingum þar sem meðferð með írínótecani var ekki ákjósanleg sem fyrsta val.

Þrjár rannsóknir að auki hafa verið gerðar á meðferð með bevacízúmabi hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaþarmi með meinvörpum: sem fyrsta meðferð (NO16966), sem önnur

meðferð hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið bevacízúmab (E3200) og sem önnur meðferð hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið bevacízúmab eftir að sjúkdómurinn hafði versnað eftir fyrstu meðferð (ML18147). Í þessum rannsóknum var bevacízúmab gefið samkvæmt eftirfarandi skammtaáætlunum ásamt FOLFOX-4 (5FU/LV/oxalíplatín), XELOX (capecítabín/oxalíplatín) ásamt flúorópýrimidíni/írínótecani eða flúorópýrimidíni/oxalíplatíni:

- NO16966: Bevacízúmab 7,5 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti ásamt capecítabíni til inntöku og oxalíplatíni í bláæð (XELOX) eða bevacízúmab 5 mg/kg á 2 vikna fresti ásamt leucóvoríni og hleðsluskammti af 5-fluoróúracíli, síðan 5-flúoróúracíl innrennsli, ásamt oxalíplatíni í bláæð (FOLFOX-4).
- E3200: Bevacízúmab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti ásamt leucóvoríni og hleðsluskammti af 5-flúoróúracíli, síðan 5-flúoróúracíl innrennsli, ásamt oxalíplatíni í bláæð (FOLFOX-4) hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið bevacízúmab.
- ML18147: Bevacízúmab 5,0 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti eða bevacízúmab 7,5 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti ásamt flúorópýrimidíni/írínótecani eða flúorópýrimidíni/oxalíplatíni hjá sjúklingum þar sem sjúkdómurinn hafði versnað eftir fyrstu meðferð með bevacízúmabi. Skipt var á milli meðferðaráætlana sem innihéldu írínótecan eða oxalíplatín eftir því hvort írínótecan eða oxalíplatín hafði verið notað við fyrstu meðferð.

AVF2107g

Þetta var III. stigs, slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn þar sem bevacízúmab var metið í samsetningu með IFL sem fyrsta val við meðferð á krabbameini í ristli eða endaþarmi með meinvörpum. Átta hundruð og þrettán sjúklingar voru valdir af handahófi til að fá IFL + lyfleysu (hópur 1) eða IFL + bevacízúmab (5 mg/kg á tveggja vikna fresti, hópur 2). Þriðji hópurinn með 110 sjúklingum fékk 5-FU/FA í einni hraðri inndælingu + bevacízúmab (hópur 3). Þátttaka í hópi 3 var stöðvuð eins og ákveðið var fyrirfram þegar búið var að ganga úr skugga um öryggi bevacízúmabs með IFL skammtaáætluninni og það álitið ásættanlegt. Haldið var áfram með allar meðferðirnar þar til sjúkdómurinn versnaði. Meðalaldur var í heild 59,4 ár. Hjá 56,6% sjúklinga var ECOG færnisskala stig 0, hjá 43% var gildið 1 og hjá 0,4% var gildið 2. 15,5% höfðu áður fengið geislameðferð og 28,4% krabbameinslyfjameðferð.

Aðalmælikvarði á verkun í rannsókninni var heildarlifun. Þegar bevacízúmabi var bætt við IFL olli það tölfræðilega marktækri aukningu á heildarlifun, lifun án versnunar sjúkdóms (progression-free survival (PFS)) og heildarsvörunarhlutfalli (sjá töflu 4). Klínískur ávinningur, mældur í heildarlifun, sást í öllum fyrirfram ákveðnum undirhópum sjúklinga, að meðtöldum þeim sem skilgreindir voru eftir aldri, kyni, heilsufari, staðsetningu frumæxlis, fjölda líffæra sem sjúkdómurinn náði til og hversu lengi sjúklingurinn hafði verið með meinvörp.

Niðurstöður um verkun bevacízúmabs með IFL-krabbameinslyfjameðferð eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4. Niðurstöður um verkun úr AVF2107g rannsókninni

	AVF2107g	
	Hópur 1 IFL + lyfleysa	**Hópur 2 IFL + bevacízúmab[a]**
Fjöldi sjúklinga	411	402
Heildarlifun		
Miðgildistími (í mánuðum)	15,6	20,3
95% öryggismörk	14,29 -16,99	18,46 -24,18
Áhættuhlutfall[b]	0,660 (p-gildi = 0,00004)	
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Miðgildistími (í mánuðum)	6,2	10,6
Áhættuhlutfall	0,54 (p-gildi < 0,0001)	
Heildarsvörunarhlutfall		

	AVF2107g	
	Hópur 1 IFL + lyfleysa	**Hópur 2 IFL + bevacízúmab[a]**
Hlutfall (%)	34,8	44,8
	(p-gildi = 0,0036)	

[a]5 mg/kg á 2 vikna fresti.
[b]Í hlutfalli við samanburðarhóp.

Hjá þeim 110 sjúklingum sem slembiraðað var í hóp 3 (5-FU/FA + bevacízúmab) áður en meðferð var stöðvuð hjá þessum hópi var miðgildi heildarlifunar 18,3 mánuðir og miðgildistími lifunar án versnunar sjúkdóms 8,8 mánuðir.

AVF2192g

Þetta var II. stigs, slembiröðuð, tvíblind, klínísk samanburðarrannsókn til að meta verkun og öryggi bevacízúmabs ásamt 5-FU/FA sem fyrsta val við meðferð á krabbameini í ristli og endaþarmi með meinvörpum hjá sjúklingum þar sem meðferð með írínótecani var ekki ákjósanleg sem fyrsta val. Eitt hundrað og fimm sjúklingum var slembiraðað í hópinn á 5-FU/FA + lyfleysu og 104 sjúklingum í hópinn á 5-FU/FA + bevacízúmab (5 mg/kg á 2 vikna fresti). Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði. Þegar bevacízúmab 5 mg/kg var bætt við 5-FU/FA á tveggja vikna fresti urðu tölur um hlutlæga svörun hærri, lifun án versnunar sjúkdóms varð marktækt lengri og tilhneiging til lengri lifunar samanborið við 5-FU/FA krabbameinslyfjameðferð eina sér.

AVF0780g

Þetta var II. stigs, slembiröðuð, opin, klínísk samanburðarrannsókn þar sem bevacízúmab var rannsakað í samsetningu með 5-FU/FA sem fyrsta val við meðferð á krabbameini í ristli eða endaþarmi með meinvörpum. Meðalaldur var 64 ár. 19% sjúklinga höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð og 14% áður fengið geislameðferð. Sjötíu og einn sjúklingur var valinn af handahófi til þess að fá 5-FU/FA í einni hraðri inndælingu eða 5-FU/FA + bevacízúmab (5 mg/kg á 2 vikna fresti). Þriðji hópurinn með 33 sjúklingum fékk í einni hraðri inndælingu 5-FU/FA + bevacízúmab (10 mg/kg á 2 vikna fresti). Sjúklingar fengu meðferð þar til sjúkdómurinn versnaði. Aðalendapunktar rannsóknarinnar voru tölur yfir hlutlæga svörun og lifun án versnunar sjúkdóms. Þegar 5 mg/kg af bevacízúmabi var bætt á tveggja vikna fresti við 5-FU/FA, urðu tölur yfir hlutlæga svörun hærri, lifun án versnunar sjúkdóms lengri og tilhneiging til lengri lifunar, samanborið við 5-FU/FA krabbameinslyfjameðferð eina sér (sjá töflu 5). Þessar upplýsingar um verkun eru í samræmi við niðurstöður úr rannsókninni AVF2107g.

Yfirlit yfir upplýsingar um verkun úr rannsóknunum AVF0780g og AVF2192g þar sem rannsakað var bevacízúmab ásamt 5-FU/FA-krabbameinslyfjameðferð má sjá í töflu 5.

Tafla 5. Niðurstöður um verkun úr rannsóknunum AVF0780g og AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	**5-FU/FA + bevacízúmab[a]**	**5-FU/FA + bevacízúmab[b]**	**5-FU/FA + lyfleysa**	**5-FU/FA + bevacízúmab**
Fjöldi sjúklinga	36	35	33	105	104
Heildarlifun					
Miðgildistími (í mánuðum)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95% öryggismörk				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Áhættuhlutfall[c]	-	0,52	1,01		0,79
p-gildi		0,073	0,978		0,16
Lifun án versnunar sjúkdóms					
Miðgildistími (í mánuðum)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	**5-FU/FA + bevacízúmab[a]**	**5-FU/FA + bevacízúmab[b]**	**5-FU/FA + lyfleysa**	**5-FU/FA + bevacízúmab**
Áhættuhlutfall		0,44	0,69		0,5
p-gildi	-	0,0049	0,217		0,0002
Heildar svörunarhlutfall					
Hlutfall (prósent)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95% öryggismörk	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
p-gildi		0,029	0,43		0,055
Tímalengd svörunar					
Miðgildistími (í mánuðum)	NE	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 hundraðsmark (í mánuðum)	5,5 − NE	6,1 − NE	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

[a]5 mg/kg á 2 vikna fresti.
[b]10 mg/kg á 2 vikna fresti.
[c]Í hlutfalli við samanburðarhóp.
NE = Náðist ekki.

NO16966

Þetta var III. stigs, slembiröðuð, tvíblind (fyrir bevacízúmab), klínísk rannsókn þar sem bevacízúmab 7,5 mg/kg var rannsakað í samsetningu með capecítabíni til inntöku og oxalíplatíni í bláæð (XELOX) á 3 vikna fresti; eða bevacízúmab 5 mg/kg ásamt leucóvoríni með 5-flúoróúracíl hleðsluskammti, síðan 5-flúoróúracíl innrennsli ásamt oxalíplatíni í bláæð (FOLFOX-4) gefið á 2 vikna fresti. Rannsóknin skiptist í 2 hluta: óblindan, tveggja hópa upphafshluta (I. hluti) þar sem sjúklingum var slembiraðað í tvo mismunandi meðferðarhópa (XELOX og FOLFOX-4) og síðan fjögurra hópa 2 x 2 þátta hluta (II. hluta) þar sem sjúklingum var slembiraðað í fjóra meðferðarhópa (XELOX + lyfleysu, FOLFOX-4 + lyfleysu, XELOX + bevacízúmab, FOLFOX-4 + bevacízúmab). Í II. hluta var útfærsla meðferðar tvíblind með tilliti til bevacízúmabs.

Um 350 sjúklingum var slembiraðað í hvern af rannsóknarhópunum 4 í II. hluta rannsóknarinnar.

Tafla 6. Meðferðaráætlanir í rannsókn NO16966

	Meðferð	Upphafsskammtur	Áætlun
FOLFOX-4 eða FOLFOX-4 + bevacízúmab	Oxalíplatín	85 mg/m^2 í bláæð á 2 klst.	Oxalíplatín á 1. degi
	Leucóvorín	200 mg/m^2 í bláæð á 2 klst.	Leucóvorín á 1. og 2. degi
	5-flúoróúracíl	400 mg/m^2 hleðsluskammtur í bláæð, 600 mg/m^2 í bláæð á 22 klst.	5- flúoróúracíl hleðsluskammtur í bláæð/innrennsli, hvort um sig á 1. og 2. degi
	Lyfleysa eða bevacízúmab	5 mg/kg í bláæð á 30-90 mín.	Á 1. degi, á undan FOLFOX-4, á 2 vikna fresti
XELOX eða XELOX + bevacízúmab	Oxalíplatín	130 mg/m^2 í bláæð á 2 klst.	Oxalíplatín á 1. degi
	Capecítabín	1.000 mg/m^2 til inntöku tvisvar á dag	Capecítabín til inntöku í 2 vikur (og síðan einnar viku meðferðarhlé)
	Lyfleysa eða bevacízúmab	7,5 mg/kg í bláæð á 30-90 mín.	Á 1. degi á undan XELOX, á 3 vikna fresti
5- flúoróúracíl: Hleðsluskammtur með inndælingu í bláæð strax á eftir leucóvoríni.			

Aðalverkunarbreyta rannsóknarinnar var lengd lifunar án versnunar sjúkdóms. Í þessari rannsókn var um tvö aðalmarkmið að ræða: að sýna fram á að XELOX væri ekki verra en FOLFOX-4 og að sýna fram á að bevacízúmab ásamt FOLFOX-4 eða XELOX krabbameinslyfjameðferð væri betra en krabbameinslyfjameðferð ein sér. Báðum aðalmarkmiðum var náð:

- Sýnt var fram á að meðferð hópanna á XELOX skilaði ekki verri árangri en meðferð hópanna á FOLFOX-4 í heild hvað varðar lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun hjá hópnum sem kom til greina samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætlun.

- Sýnt var fram á að meðferð hópanna sem fengu bevacízúmab-lyf skilaði betri árangri en meðferð hópanna á krabbameinslyfjameðferð einni sér hvað varðar lifun án versnunar sjúkdóms hjá þýði sem átti að meðhöndla samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) (tafla 7).

Aukagreiningar á lifun án versnunar sjúkdóms, byggðar á mati á svörun þeirra sem voru í meðferð, staðfestu að marktækt betri klínískur ávinningur hefði náðst hjá sjúklingum sem fengu bevacízúmab (greiningar má sjá í töflu 7) og kemur það heim og saman við þann tölfræðilega marktæka ávinning sem vart varð við í úrtaksgreiningunni.

Tafla 7. Helstu niðurstöður um verkun úr greiningunni á yfirburðum (þýði sem átti að meðhöndla samkvæmt meðferðaráætlun (ITT), rannsókn NO16966)

Endapunktur (mánuðir)	FOLFOX-4 eða XELOX + lyfleysa (n = 701)	FOLFOX-4 eða XELOX + bevacízúmab (n = 699)	p-gildi
Aðalendapunktur			
Miðgildistími fram að versnun sjúkdóms**	8,0	9,4	0,0023
Áhættuhlutfall (97,5% CI)[a]	0,83 (0,72 - 0,95)		
Aukaendapunktar			
Miðgildistími fram að versnun sjúkdóms (í meðferð)**	7,9	10,4	< 0,0001
Áhættuhlutfall (97,5% CI)	0,63 (0,52 - 0,75)		
Heildarsvörunarhlutfall (mat rannsakanda)**	49,2%	46,5%	
Miðgildi heildarlifunar*	19,9	21,2	0,0769
Áhættuhlutfall (97,5% CI)	0,89 (0,76 - 1,03)		

* Greining á heildarlifun við „clinical cut-off" 31. janúar 2007.
** Aðalgreining við „clinical cut-off" 31. janúar 2006.
[a]miðað við samanburðarhóp.

Í FOLFOX meðferðar undirhópnum var miðgildistími fram að versnun sjúkdóms 8,6 mánuðir fyrir lyfleysu og 9,4 mánuðir fyrir bevacízúmab meðhöndlaða sjúklinga, áhættuhlutfall = 0,89; 97,5% öryggisbil = [0,73 ; 1,08]; p-gildi = 0,1871, samsvarandi niðurstöður úr XELOX meðferðar undirhópnum voru 7,4 á móti 9,3 mánuðir, áhættuhlutfall = 0,77; 97,5% öryggisbil = [0,63; 0,94]; p-gildi = 0,0026.

Miðgildi heildarlifunar var 20,3 mánuðir fyrir lyfleysu og 21,2 mánuðir fyrir bevacízúmab meðhöndlaða sjúklinga í FOLFOX meðferðar undirhópnum, áhættuhlutfall = 0,94; 97,5% öryggisbil = [0,75 ; 1,16]; p-gildi = 0,4937, samsvarandi niðurstöður úr XELOX meðferðar undirhópnum voru 19,2 á móti 21,4 mánuðir, áhættuhlutfall = 0,84; 97,5% öryggisbil = [0,68 ; 1,04]; p-gildi = 0,0698.

ECOG E3200

Þetta var III. stigs, slembiröðuð, opin samanburðarrannsókn þar sem rannsakað var bevacízúmab 10 mg/kg ásamt leucóvoríni með hleðsluskammti af 5-flúoróúracíli og síðan 5-flúoróúracíl innrennsli, ásamt oxalíplatíni í bláæð (FOLFOX-4), gefið á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður (annað val) við langt gengnu krabbameini í ristli og endaþarmi. Í lyfjameðferðarhópunum voru notaðir sömu skammtar og áætlun í FOLFOX-4 meðferðaráætluninni og fram komu í töflu 6 fyrir rannsóknina NO16966.

Aðalverkunarbreyta rannsóknarinnar var heildarlifun, skilgreind sem tíminn frá slembiröðun fram að dauða af hvaða orsök sem er. Áttahundruð tuttugu og níu sjúklingum var slembiraðað (292 á FOLFOX-4, 293 á bevacízúmab + FOLFOX-4 og 244 á bevacízúmab einlyfjameðferð). Ef bevacízúmab var bætt við FOLFOX-4 olli það tölfræðilega marktækt lengri lifun. Einnig varð vart við tölfræðilega marktæka framför í lifun án versnunar sjúkdóms og hlutlægu heildarsvörunarhlutfalli (sjá töflu 8).

Tafla 8. Niðurstöður um verkun í rannsókn E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	**FOLFOX-4 + bevacízúmab[a]**
Fjöldi sjúklinga	292	293
Heildarlifun		
Miðgildi (mánuðir)	10,8	13,0
95% öryggismörk	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Áhættuhlutfall[b]	0,751 (p-gildi = 0,0012)	
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Miðgildi (mánuðir)	4,5	7,5
Áhættuhlutfall	0,518 (p-gildi < 0,0001)	
Hlutlæg svörun		
Hlutfall	8,6%	22,2%
	(p-gildi < 0,0001)	

[a]10 mg/kg á 2 vikna fresti.
[b]Í hlutfalli við samanburðarhóp.

Ekki varð vart við neinn marktækan mun á tímalengd heildarlifunar milli sjúklinga sem fengu bevacízúmab einlyfjameðferð og þeirra sem fengu FOLFOX-4. Lifun án versnunar sjúkdóms og hlutlægt svörunarhlutfall voru lægri hjá hópnum

ML18147

Þetta var slembiröðuð, opin, fasa III, samanburðarrannsókn þar sem meðferð með bevacízúmab 5,0 mg/kg á 2 vikna fresti og 7,5 mg/kg á 3 vikna fresti ásamt krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á flúorópýrimidíni var borin saman við krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á flúorópýrimidíni eingöngu, hjá sjúklingum með krabbameini í ristli eða endaþarmi með meinvörpum þar sem sjúkdómurinn hafði versnað eftir fyrstu meðferð með meðferðaráætlun sem innihélt bevacízúmab.

Sjúklingum með vefjafræðilega staðfest krabbamein í ristli eða endaþarmi með meinvörpum, þar sem sjúkdómurinn hafði versnað, var slembiraðað í hlutföllunum 1:1 í hópa sem fengu krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á flúorópýrimidíni/oxaliplatíni eða flúorópýrimidíni/írínótecani (skipt var á milli meðferðaráætlana eftir því hvaða lyf höfðu verið notuð við fyrstu meðferð), með eða án bevacízúmabs, innan 3 mánaða eftir að fyrstu meðferð með meðferðaráætlun sem innihélt bevacízúmab var hætt. Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Aðalmælikvarði á árangur var heildarlifun, skilgreind sem tími frá slembiröðun fram að dauðsfalli af hvaða ástæðu sem var.

Alls var 820 sjúklingum slembiraðað. Viðbót bevacízúmabs við krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á flúorópýrimidíni leiddi til tölfræðilega marktækt lengri lifunar sjúklinga með krabbamein í ristli eða endaþarmi með meinvörpum þar sem sjúkdómurinn hafði versnað eftir fyrstu meðferð með meðferðaráætlun sem innihélt bevacízúmab (ITT = 819) (sjá töflu 9).

Tafla 9. Niðurstöður um verkun í rannsókn ML18147 (þýði sem til stóð að meðhöndla samkvæmt meðferðaráætlun; ITT)

	ML18147	
	Krabbameinslyfjameðferð sem byggist á flúorópýrimidíni/írínótecani eða flúorópýrimidíni/oxaliplatíni	**Krabbameinslyfjameðferð sem byggist á flúorópýrimidíni/írínótecani eða flúorópýrimidíni/oxaliplatíni + bevacízúmabi[a]**
Fjöldi sjúklinga	410	409
Heildarlifun		
Miðgildi (mánuðir)	9,8	11,2
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,81 (0,69; 0,94) (p-gildi = 0,0062)	
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Miðgildi (mánuðir)	4,1	5,7
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,68 (0,59; 0,78) (p-gildi < 0,0001)	
Hlutlægt svörunarhlutfall		
Sjúklingar sem voru teknir með í greiningu	406	404
Hlutfall	3,9%	5,4%
	(p-gildi = 0,3113)	

[a]5,0 mg/kg á 2 vikna fresti eða 7,5 mg/kg á 3 vikna fresti.

Einnig sást tölfræðilega marktækur ávinningur varðandi lifun án versnunar sjúkdóms. Hlutlægt svörunarhlutfall var lágt í báðum meðferðarhópum og munur milli þeirra var ekki marktækur.

Í E3200-rannsókninni var sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið bevacízúmab gefinn skammtur af bevacízúmabi sem jafngilti 5 mg/kg/viku, en í ML18147-rannsókninni var sjúklingum sem áður höfðu fengið bevacízúmab gefinn skammtur af bevacízúmabi sem jafngilti 2,5 mg/kg/viku. Erfitt er að bera saman gögn um verkun og öryggi úr þessum rannsóknum vegna þess hve þær eru ólíkar, sérstaklega með tilliti til sjúklingahópa, fyrri meðferðar með bevacízúmabi og krabbameinslyfjameðferðar. Bæði skammturinn sem jafngilti 5 mg/kg/viku af bevacízúmabi og skammturinn sem jafngilti 2,5 mg/kg/viku af bevacízúmabi leiddu til tölfræðilega marktæks ávinnings með tilliti til heildarlifunar (áhættuhlutfall 0,751 í E3200-rannsókninni; áhættuhlutfall 0,81 í ML18147-rannsókninni) og lifunar án versnunar sjúkdóms (áhættuhlutfall 0,518 í E3200-rannsókninni; áhættuhlutfall 0,68 í ML18147-rannsókninni). Hvað öryggi varðaði var heildartíðni aukaverkana af stigi 3-5 meiri í E3200-rannsókninni en í ML18147-rannsókninni.

Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Tvær stórar, III. stigs rannsóknir voru gerðar til að kanna meðferðaráhrif bevacízúmabs í samsettri meðferð með tveimur öðrum krabbameinslyfjum, þar sem aðalendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms. Í báðum rannsóknunum sást tölfræðilega marktæk lenging á lifun án versnunar sjúkdóms, sem hafði klíníska þýðingu.

Hér neðar eru teknar saman niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms fyrir einstök krabbameinslyf sem getið er í ábendingunni:

- E2100-rannsóknin (paclítaxel)
  - Lenging miðgildis lifunar án versnunar sjúkdóms 5,6 mánuðir, áhættuhlutfall 0,421 (p< 0,0001, 95% öryggisbil 0,343 ; 0,516)
- AVF3694g-rannsóknin (capecítabín)
  - Lenging miðgildis lifunar án versnunar sjúkdóms 2,9 mánuðir, áhættuhlutfall 0,69 (p=0,0002, 95% öryggisbil 0,56 ; 0,84)

Frekari upplýsingar um hverja rannsókn og niðurstöður þeirra eru hér neðar.

ECOG E2100

Rannsókn E2100 var opin, slembiröðuð, fjölsetra, klínísk samanburðarrannsókn þar sem bevacízúmab var metið í samsetningu með paclítaxeli við endurteknu staðbundnu brjóstakrabbameini eða brjóstakrabbameini með meinvörpum hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið krabbameinslyfjameðferð við endurteknum staðbundnum sjúkdómi og með meinvörpum. Sjúklingum var slembiraðað til að fá paclítaxel eitt sér (90 mg/m^2 í bláæð á 1 klukkustund einu sinni í viku í þrjár vikur af fjórum) eða ásamt bevacízúmabi (10 mg/kg innrennsli í bláæð á tveggja vikna fresti). Leyfilegt var að hormónameðferð við sjúkdómi með meinvörpum hefði átt sér stað. Leyfilegt var að stuðningsmeðferð með taxani hefði átt sér stað að því tilskildu að henni hefði verið lokið a.m.k. 12 mánuðum áður en rannsóknin hófst. Af þeim 722 sjúklingum sem þátt tóku í rannsókninni var meirihlutinn með HER2-neikvæðan sjúkdóm (90%), en nokkrir sjúklinganna með óþekkta (8%) eða staðfesta HER2-jákvæða stöðu (2%) og höfðu þá áður verið meðhöndlaðir með trastúzúmabi eða slík meðferð ekki talin henta. Ennfremur höfðu 65% sjúklinga fengið stuðningsmeðferð með krabbameinslyfjum og höfðu 19% þeirra áður fengið taxan og 49% antracýclín. Sjúklingar með meinvörp í miðtaugakerfi, að meðtöldum þeim með heilaskemmd sem áður höfðu verið meðhöndlaðir eða gengist undir skurðaðgerð, voru útilokaðir frá þátttöku.

Í rannsókn E2100 fengu sjúklingar meðferð fram að versnun sjúkdóms. Í þeim tilvikum þar sem snemma þurfti að stöðva krabbameinslyfjameðferð, var meðferð með bevacízúmabi sem einlyfjameðferð haldið áfram þar til sjúkdómur versnaði. Einkenni sjúklinganna voru svipuð hjá rannsóknarhópunum. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versnunar sjúkdóms (progression free survival (PFS)), byggt á mati rannsóknaraðila á versnun sjúkdómsins. Enn fremur fór fram óháð endurskoðun á aðalendapunktinum. Niðurstöður rannsóknarinnar eru kynntar í töflu 10.

Tafla 10. Niðurstöður um verkun úr rannsókn E2100

Lifun án versnunar sjúkdóms				
	Mat rannsakanda*		IRF mat	
	Paclítaxel (n=354)	Paclítaxel/ bevacízúmab (n=368)	Paclítaxel (n=354)	Paclítaxel/ bevacízúmab (n=368)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	5,8	11,4	5,8	11,3
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,421 (0,343 ; 0,516)		0,483 (0,385 ; 0,607)	
p-gildi	< 0,0001		< 0,0001	

Svörunarhlutfall (hjá sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm)				
	Mat rannsakanda		IRF mat	
	Paclítaxel (n=273)	Paclítaxel/ bevacízúmab (n=252)	Paclítaxel (n=243)	Paclítaxel/ bevacízúmab (n=229)
% sjúklinga með hlutlæga svörun	23,4	48,0	22,2	49,8
p-gildi	< 0,0001		< 0,0001	

* Aðalgreining

Heildarlifun		
	Paclítaxel (n=354)	Paclítaxel/ bevacízúmab (n=368)
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	24,8	26,5
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-gildi	0,1374	

Klínískur ávinningur af bevacízúmabi mældur út frá lifun án versnunar sjúkdóms kom í ljós hjá öllum forskilgreindum undirhópum sem prófaðir voru (þar með talið sjúkdómslaust tímabil, fjöldi meinvarpastaða, fyrri stuðningsmeðferð með krabbameinslyfjum og staða estrógenviðtaka (ER, estrogen receptor).

AVF3694g

AVF3694g var fjölsetra, slembiröðuð, III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, gerð til að meta verkun og öryggi bevacízúmabs í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum, samanborið við sömu krabbameinslyf ásamt lyfleysu, sem fyrstu meðferð fyrir sjúklinga með HER2-neikvætt brjóstakrabbamein, með meinvörpum eða sem tók sig aftur upp á sama stað.

Þátttakendur fengu krabbameinslyfjameðferð að vali rannsakanda og var síðan slembiraðað í hlutfallinu 2:1 í hópa sem fengu annaðhvort krabbameinslyfjameðferð ásamt bevacízúmabi eða sömu krabbameinslyfjameðferð ásamt lyfleysu. Meðal krabbameinslyfja sem til greina komu voru capecitabín, taxan (próteinbundið paclítaxel, dócetaxel), efni byggð á antracýclíni (doxórúbicín, cýclófosfamíð, epirúbicín/cýklófosfamíð, 5-flúoróúracíl/ doxórúbicín/cýclófosfamíð, 5-flúoróúracíl/epirúbicín/cýclófosfamíð), gefin á þriggja vikna fresti. Þátttakendur fengu 15 mg/kg bevacízúmab eða lyfleysu á þriggja vikna fresti.

Rannsóknin samanstóð af blinduðu meðferðartímabili, valfrjálsu tímabili með opinni meðferð (open-label) eftir versnun sjúkdóms og eftirfylgnitímabili til að meta lifun. Á blindaða meðferðartímabilinu fengu þátttakendur krabbameinslyf og annað lyf (bevacízúmab eða lyfleysu) á þriggja vikna fresti þar til sjúkdómurinn versnaði, fram komu eituráhrif sem gerðu að verkum að hætta þurfti meðferð, eða þátttakandi lést. Þegar staðfest var að sjúkdómur hafði versnað, gátu sjúklingar sem tóku þátt í valfrjálsu tímabili með opinni meðferð fengið bevacízúmab ásamt margháttuðum frekari meðferðarúrræðum sem reynd eru ef fyrsta meðferð bregst.

Óháð tölfræðileg greining var framkvæmd fyrir 1) þátttakendur sem fengu capecítabín ásamt bevacízúmabi eða lyfleysu, 2) þátttakendur sem fengu taxan- eða antracýclínlyf ásamt bevacízúmabi eða lyfleysu. Aðalendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda. Að auki var aðalendapunkturinn metinn af óháðri matsnefnd.

Niðurstöður lokagreininga samkvæmt rannsóknaráætlun á hópnum sem fékk capecítabín í AVF3694g rannsókninni, varðandi lifun án versnunar sjúkdóms og svörunarhlutfall við meðferð, eru sýndar í töflu 11. Niðurstöður úr könnunargreiningu á heildarlifun, sem tók að auki til 7 mánuða eftirfylgnitímabils (u.þ.b. 46% sjúklinga höfðu látist) eru einnig sýndar. Hlutfall sjúklinga sem fengu

bevacízúmab á valfrjálsu tímabili var 62,1% í capecítabín + lyfleysu hópnum og 49,9% í capecítabín + bevacízúmab hópnum.

Tafla 11. Niðurstöður um verkun úr rannsókn AVF3694g: – Capecítabín[a] og bevacízúmab/lyfleysa (Cap+ bevacízúmab /Pl)

Tími fram að versnun[b]				
	Mat rannsakanda		Mat óháðrar matsnefndar	
	Cap + Pl (n=206)	Cap + bevacízúmab (n=409)	Cap + Pl (n=206)	Cap + bevacízúmab (n=409)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	5,7	8,6	6,2	9,8
Áhættuhlutfall, borið saman við lyfleysu (95% öryggismörk)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-gildi	0,0002		0,0011	
Tíðni svörunar við meðferð (fyrir sjúklinga með mælanlegan sjúkdóm)[b]				
	Cap + Pl (n=161)		Cap + bevacízúmab (n=325)	
% sjúklinga með hlutlæga svörun	23,6		35,4	
p-gildi	0,0097			
Heildarlifun[b]				
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-gildi (könnunar)	0,33			

[a]1000 mg/m^2 til inntöku tvisvar á dag í 14 daga á 3 vikna fresti
[b]Lagskipt greining sem náði til allra tilvika um versnun og dauða nema þar sem búið var að koma á meðferð utan aðferðarlýsingar (NPT, non-protocol therapy) áður en versnun var staðfest; þeir sjúklingar voru ekki teknir með þegar æxli voru metin í síðasta skipti áður en NPT hófst.

Ólagskipt greining var gerð á lifun án versnunar sjúkdóms (samkvæmt mati rannsakanda), þar sem sjúklingar sem fengu meðferð utan aðferðarlýsingar (NPT, non-protocol therapy) áður en versnun var staðfest voru ekki útilokaðir. Niðurstöður þeirrar greiningar voru mjög svipaðar niðurstöðum úr frumgreiningu á lifun án versnunar sjúkdóms.

<u>*Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð*</u>

Fyrsta meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjugerð, ásamt krabbameinslyfjum sem innihalda platínusambönd.

Öryggi og verkun bevacízúmabs sem viðbót við krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum sem fyrsta val við meðferð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem hvorki er af flöguþekju- né smáfrumugerð var rannsakað í rannsóknum E4599 og BO17704. Í rannsókn E4599 var ávinningur heildarlifunar skoðaður þegar gefin voru 15 mg/kg af bevacízúmabi á þriggja vikna fresti. Rannsókn BO17704 leiddi í ljós að bæði 7,5 mg/kg og 15 mg/kg af bevacízúmabi gefið einu sinni á 3 vikna fresti jók lifun án versnunar sjúkdóms og svörunarhlutfall.

E4599

E4599 var opin, slembiröðuð, fjölsetra, klínísk samanburðarrannsókn þar sem bevacízúmab var metið sem fyrsta val við meðferð hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem er staðbundið (stig IIIb með illkynja fleiðruvökva) með meinvörpum eða endurtekið og er ekki af smáfrumugerð, að undanskildum þeim með ríkjandi flöguþekjugerð.

Sjúklingum var slembiraðað á krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum (paclítaxel 200 mg/m^2) og carbóplatín AUC = 6,0, hvort tveggja með innrennsli í bláæð á 1. degi hverrar 3 vikna lotu í allt að 6 lotur eða paclítaxel og carbóplatín í samsetningu með bevacízúmabi í skammti sem nam 15 mg/kg sem innrennsli í bláæð á 1. degi hverrar 3 vikna lotu. Eftir að sex lotum var lokið af

carbóplatín-paclítaxel krabbameinslyfjameðferð eða ef krabbameinslyfjameðferð var hætt fyrir tímann, héldu sjúklingar í hópnum sem fékk bevacízúmab + carbóplatín-paclítaxel áfram að fá bevacízúmab sem einlyfjameðferð á 3 vikna fresti fram að versnun sjúkdóms. 878 sjúklingum var slembiraðað í hópana tvo.

Meðan á rannsókninni stóð fengu 32,2% (136/422) sjúklinga á rannsóknarmeðferð 7-12 gjafir af bevacízúmabi og 21,1% (89/422) sjúklinga fengu bevacízúmab 13 sinnum eða oftar.

Aðalendapunkturinn var tímalengd lifunar. Niðurstöður eru kynntar í töflu12.

Tafla 12. Niðurstöður um verkun úr rannsókn E4599

	Hópur 1 **Carbóplatín/ Paclítaxel**	**Hópur 2** **Carbóplatín/ Paclítaxel + bevacízúmab** **15 mg/kg á 3 vikna fresti**
Fjöldi sjúklinga	444	434
Heildarlifun		
Miðgildi (mánuðir)	10,3	12,3
Áhættuhlutfall	0,80 (p=0,003) 95% CI (0,69; 0,93)	
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Miðgildi (mánuðir)	4,8	6,4
Áhættuhlutfall	0,65 (p< 0,0001) 95% CI (0,56, 0,76)	
Heildarsvörunarhlutfall		
Hlutfall (prósent)	12,9	29,0 (p< 0,0001)

Í rannsóknargreiningu var ávinningur bevacízúmabs fyrir heildarlifun minna greinilegur í undirhópi sjúklinga sem ekki voru með kirtilkrabbamein.

BO17704

Rannsókn BO17704 var slembiröðuð, tvíblind, III. stigs rannsókn á bevacízúmabi ásamt cisplatíni og gemcítabíni á móti lyfleysu, cisplatíni og gemcítabíni hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem er staðbundið (stig IIIb með meinvörpum í eitlum ofan viðbeins eða illkynja fleiðru- eða gollurshússvökva) með meinvörpum eða endurtekið og er ekki af smáfrumugerð, sem hafa ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versnunar sjúkdóms, en lengd heildarlifunar var einn af aukaendapunktum rannsóknarinnar.

Sjúklingum var slembiraðað á krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum, cisplatín 80 mg/m^2 innrennsli í bláæð á 1. degi og gemcítabíni 1.250 mg/m^2 innrennsli í bláæð á 1. og 8. degi hverrar 3 vikna lotu í allt að 6 lotur ásamt lyfleysu eða cisplatín og gemcítabín ásamt bevacízúmabi í skammti sem nam 7,5 eða 15 mg/kg sem innrennsli í bláæð á 1. degi hverrar 3 vikna lotu. Í hópnum sem fékk bevacízúmab gátu sjúklingar fengið bevacízúmab sem einlyfjameðferð á 3 vikna fresti fram að versnun sjúkdóms eða óásættanlegum eituráhrifum. Niðurstöður rannsóknarinnar sýndu að 94% (277 / 296) sjúklinga fór á einlyfjameðferð með bevacízúmabi í lotu 7. Stór hluti sjúklinga (um 62%) fór á ýmiskonar krabbameinsmeðferðir utan rannsóknaráætlunar sem kann að hafa haft áhrif á greiningu heildarlifunar.

Niðurstöður um verkun eru kynntar í töflu 13.

Tafla 13. Niðurstöður um verkun úr rannsókn BO17704

	Cisplatín/ Gemcítabín + lyfleysa	**Cisplatín/ Gemcítabín + bevacízúmab 7,5 mg/kg á 3 vikna fresti**	**Cisplatín/ Gemcítabín + bevacízúmab 15 mg/kg á 3 vikna fresti**
Fjöldi sjúklinga	347	345	351
Lifun án versnunar sjúkdóms			
Miðgildi (mánuðir)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Áhættuhlutfall		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Heildarsvörunarhlutfall[a]	20,1%	34,1% (p< 0,0001)	30,4% (p=0,0023)

[a]sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm við upphaf rannsóknar

Heildarlifun			
Miðgildi (mánuðir)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Áhættuhlutfall		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Fyrsta meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjugerð og er með EGFR-virkjandi stökkbreytingar, ásamt erlótíníbi

JO25567

JO25567-rannsóknin var slembiröðuð, opin, fjölsetra, II. stigs rannsókn sem gerð var í Japan til að meta verkun og öryggi bevacízúmabs við notkun ásamt erlótíníbi til meðferðar hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af flöguþekjugerð eða smáfrumugerð og var með virkjandi stökkbreytingar í EGFR (úrfelling í útröð (exon) 19 eða stökkbreyting í útröð 21 L858R), sem ekki höfðu áður fengið altæka meðferð við sjúkdómi á stigi IIIB/IV eða endurkomnum sjúkdómi.

Aðalendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar. Meðal aukaendapunkta voru heildarlifun, svörunarhlutfall, tíðni sjúkdómshömlunar (disease control rate), lengd svörunar og öryggi.

Stökkbreytingar í EGFR voru kannaðar hjá öllum sjúklingum áður en metið var hvort þeir væru gjaldgengir í rannsóknina og 154 sjúklingum var síðan slembiraðað til að fá annaðhvort erlótíníb + bevacízúmab (erlótíníb 150 mg til inntöku á dag + bevacízúmab [15 mg/kg í æð á 3 vikna fresti]) eða erlótíníb einlyfjameðferð (150 mg til inntöku á dag) þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Ef sjúkdómur versnaði ekki var hægt að hætta notkun annars hvors rannsóknarlyfsins hjá hópnum sem fékk erlótíníb + bevacízúmab án þess að einnig þyrfti að hætta notkun hins rannsóknarlyfsins samkvæmt rannsóknaráætluninni.

Niðurstöður um verkun eru sýndar í töflu 14.

Tafla 14. Niðurstöður um verkun úr rannsókn JO25567

	Erlótíníb N = 77#	**Erlótíníb + bevacízúmab N = 75#**
Lifun án versnunar sjúkdóms^ (mánuðir)		
Miðgildi	9,7	16,0

Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-gildi	0,0015	
Heildarsvörunarhlutfall		
Tíðni (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
p-gildi	0,4951	
Heildarlifun* (mánuðir)		
Miðgildi	47,4	47,0
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-gildi	0,3267	

[#]Alls var 154 sjúklingum (ECOG færnistuðull 0 eða 1) slembiraðað. Tveir sjúklingar, sem hafði verið slembiraðað, hættu þó þátttöku í rannsókninni áður en þeir fengu rannsóknarlyf.
^ Blindað og óháð mat (frumgreining samkvæmt rannsóknaráætlun).
*Könnunargreining; lokagreining á heildarlifun við lokadag gagnasöfnunar 31. október 2017, þá höfðu u.þ.b. 59% sjúklinganna látist.
CI, öryggismörk; HR, áhættuhlutfall, reiknað með ólagskiptri Cox aðhvarfsgreiningu

Nýrnafrumukrabbamein sem er langt gengið og/eða með meinvörpum

Bevacízúmab ásamt interferón alfa-2a sem fyrsta val við meðferð hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem er langt gengið og/eða með meinvörpum (BO17705)

Þetta var III. stigs slembiröðuð, tvíblind rannsókn sem gerð var til að meta verkun og öryggi bevacízúmabs ásamt interferón alfa-2a á móti interferón alfa-2a einu sér sem fyrsta val við meðferð á nýrnafrumukrabbameini sem var langt gengið og/eða með meinvörpum. Af 649 (641 meðhöndlaðir) slembiröðuðum sjúklingum höfðu ≥ 70% Karnofsky hæfnisstöðu (KPS, Karnofsky Performance Status), engin meinvörp í miðtaugakerfi og líffærastarfsemi var fullnægjandi. Sjúklingar gengust undir nýrnanám vegna frumkomins nýrnafrumukrabbameins. Bevacízúmab 10 mg/kg var gefið á 2 vikna fresti fram að versnun sjúkdómsins. Interferón alfa-2a var gefið í allt að 52 vikur eða þar til sjúkdómurinn ágerðist, í ráðlögðum upphafsskammti sem nam 9 milljónum a.e. þrisvar sinnum í viku þar sem hægt var að minnka skammt í 3 milljónir a.e. þrisvar í viku í 2 áföngum. Sjúklingum var lagskipt eftir þjóðerni og Motzer stigum og gott jafnvægi reyndist vera milli meðferðarhópa varðandi þá þætti sem höfðu áhrif á batahorfur.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var heildarlifun og aukaendapunktar voru m.a. lifun án versnunar sjúkdóms. Með því að bæta bevacízúmabi við interferón alfa-2a jókst lifun án versnunar sjúkdóms marktækt og hlutlægt æxlissvörunarhlutfall. Þessar niðurstöður hafa verið staðfestar í óháðri skoðun á myndgreiningum. Aukningin á heildarlifun, aðalendapunktinum, um 2 mánuði var þó ekki marktæk (áhættuhlutfall = 0,91). Hátt hlutfall sjúklinga (um 63% interferón/lyfleysa; 55% bevacízúmab/interferón) fengu ýmsar ótilgreindar krabbameinsmeðferðir eftir rannsóknina, að meðtöldum æxlishemjandi lyfjum, en það getur hafa haft áhrif á greiningu heildarlifunar.

Niðurstöður um verkun eru kynntar í töflu 15.

Tafla 15. Niðurstöður um verkun úr rannsókn BO17705

	BO17705	
	Lyfleysa + Interferón[a]	**BV[b]+ Interferón[a]**
Fjöldi sjúklinga	322	327
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Miðgildi (mánuðir)	5,4	10,2
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,63 0,52; 0,75 (p-gildi < 0,0001)	

Hlutlægt svörunarhlutfall (%) hjá sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm		
N	289	306
Svörunarhlutfall	12,8%	31,4%
	(p-gildi < 0,0001)	

[a]Interferón alfa-2a 9 milljón a.e. 3x/viku.
[b]Bevacízúmab 10 mg/kg á tveggja vikna fresti.

Heildarlifun		
Miðgildi (mánuðir)	21,3	23,3
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,91 0,76; 1,10 (p-gildi 0,3360)	

Fjölbreytu Cox rannsóknaraðhvarfslíkan þar sem afturvirkt val var notað, gaf til kynna að eftirfarandi grunnþættir um batahorfur tengdust eindregið lifun, hver svo sem meðferðin var: kyn, fjöldi hvítkorna, blóðflögur, þyngdartap síðustu 6 mánuðina áður en rannsókn hófst, fjöldi staða með meinvörpum, summa lengsta þvermáls markvefskemmda, Motzer stig. Þegar búið var að aðlaga að þessum grunnþáttum varð áhættuhlutfall meðferðar 0,78 (95% CI [0,63; 0,96], p = 0,0219), sem gefur til kynna 22% minni hættu á dauða hjá sjúklingum í hópnum sem fékk bevacízúmab+interferón alfa-2a samanborið við hópinn sem fékk interferón alfa-2a.

Hjá níutíu og sjö (97) sjúklingum í hópnum sem fékk interferón alfa-2a og 131 sjúklingi í hópnum á bevacízúmabi var skammtur interferón alfa-2a minnkaður úr 9 milljónum a.e. í annaðhvort 6 eða 3 milljónir a.e. þrisvar í viku eins og skilgreint hafði verið í rannsóknaráætluninni. Minnkun skammta á interferón alfa-2a virtist ekki hafa áhrif á verkun samsetningarinnar bevacízúmab og interferón alfa-2a miðað við hlutfall lifunar án versnunar sjúkdóms, eins og sýnt er fram á í greiningu á undirhópi. Þeir 131 sjúklingar í bevacízúmab + interferón alfa-2a hópnum sem minnkuðu og viðhéldu interferón alfa-2a skammti í 6 eða 3 milljón a.e. meðan á rannsókninni stóð, sýndu eftir 6, 12 og 18 mánuði hlutfall tíma fram að lifun án versnunar sjúkdóms sem nam 73, 52 og 21%, í sömu röð, samanborið við 61, 43 og 17% í sjúklingahópnum í heild sem fékk bevacízúmab + interfón alfa-2a.

AVF2938

Þetta var slembiröðuð, tvíblind, II. stigs klínísk rannsókn þar sem rannsakað var bevacízúmab 10 mg/kg á tveggja vikna fresti og sami skammtur af bevacízúmabi ásamt 150 mg af erlótíníbi á dag hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein með meinvörpum. Samtals 104 sjúklingum var slembiraðað á meðferð í rannsókninni, 53 fengu bevacízúmab 10 mg/kg á 2 vikna fresti auk lyfleysu og 51 fékk bevacízúmab 10 mg/kg á tveggja vikna fresti auk erlótíníbs 150 mg á dag. Við greiningu á aðalendapunkti kom ekki fram neinn munur á hópnum sem fékk bevacízúmab + lyfleysu og hópnum sem fékk bevacízúmab + erlótíníb (miðgildistími lifunar án versnunar sjúkdóms 8,5 á móti 9,9 mánuðum). Sjö sjúklingar úr hvorum hópi voru með hlutlæga svörun. Það að bæta erlótíníbi við bevacízúmab bætti ekki heildarlifun (áhættuhlutfall = 1,764; p=0,1789), tímalengd hlutlægrar svörunar (6,7 á móti 9,1 mánuði) eða tíma fram að versnun einkenna (áhættuhlutfall = 1,172; p=0,5076).

AVF0890

Þetta var slembiröðuð, tvíblind, II. stigs klínísk rannsókn þar sem verkun og öryggi bevacízúmabs var borið saman við lyfleysu. Samtals 116 sjúklingum var slembiraðað á meðferð með bevacízúmabi 3 mg/kg á 2 vikna fresti (n=39), 10 mg/kg á 2 vikna fresti; (n=37) eða lyfleysu (n=40). Í bráðabirgðagreiningu kom fram marktæk lenging á tíma fram að versnun sjúkdóms í 10 mg/kg hópnum samanborið við lyfleysuhópinn (áhættuhlutfall, 2,55; p< 0,001). Það var lítill munur, á mörkum þess að vera marktækur, á tíma fram að versnun sjúkdóms í 3 mg/kg hópnum og lyfleysuhópnum (áhættuhlutfall, 1,26; p = 0,053). Fjórir sjúklingar voru með hlutlæga (að hluta) sjúkdómssvörun og höfðu þeir allir fengið 10 mg/kg skammt af bevacízúmabi; hlutlægt svörunarhlutfall fyrir 10 mg/kg skammtinn var 10%.

Þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum og krabbamein í lífhimnu

Upphafsmeðferð við krabbameini í eggjastokkum

Öryggi og verkun upphafsmeðferðar með bevacízúmabi hjá sjúklingum með þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum og krabbamein í lífhimnu var rannsakað í tveimur III. stigs rannsóknum (GOG-0218 og BO17707), þar sem lagt var mat á áhrif þess að bæta bevacízúmabi við meðferð með carboplatíni og paclítaxeli, borið saman við hin krabbameinslyfin eingöngu.

GOG-0218

GOG-0218 rannsóknin var III stigs fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, þriggja hópa rannsókn með samanburði við lyfleysu, þar sem lagt var mat á áhrif þess að bæta bevacízúmabi við samþykkta krabbameinslyfjameðferð (carboplatín og paclítaxel) hjá sjúklingum með langt gengið þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum eða krabbamein í lífhimnu (stig IIIB, IIIC og IV samkvæmt FIGO-stigun frá 1988).

Sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð með bevacízúmabi, sjúklingar sem áður höfðu fengið altæka (systemic) meðferð við krabbameini í eggjastokkum (t.d. krabbameinslyfjameðferð, meðferð með einstofna mótefnum, meðferð með týrosín kínasahemlum eða hormónameðferð) og sjúklingar sem áður höfðu fengið geislameðferð á kviðarhol eða mjaðmargrind voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Alls var 1.873 sjúklingum slembiraðað í jöfnum hlutföllum í eftirtalda þrjá hópa:

- CPP hópur: Fimm lotur af lyfleysu (hófst í meðferðarlotu 2) ásamt carboplatíni (AUC 6) og paclítaxeli (175 mg/m^2) í 6 meðferðarlotum, fylgt eftir með lyfleysu einni sér þannig að heildarmeðferðarlengd var 15 mánuðir.
- CPB15 hópur: Fimm lotur af bevacízúmabi (15 mg/kg á þriggja vikna fresti, hófst í meðferðarlotu 2) ásamt carboplatíni (AUC 6) og paclítaxeli (175 mg/m^2) í 6 meðferðarlotum, fylgt eftir með lyfleysu einni sér þannig að heildarmeðferðarlengd var 15 mánuðir.
- CPB15+ hópur: Fimm lotur af bevacízúmabi (15 mg/kg á þriggja vikna fresti, hófst í meðferðarlotu 2) ásamt carboplatíni (AUC 6) og paclítaxeli (175 mg/m^2) í 6 meðferðarlotum, fylgt eftir með bevacízúmabi (15 mg/kg á þriggja vikna fresti) einu sér þannig að heildarmeðferðarlengd var 15 mánuðir.

Meirihluti sjúklinga sem þátt tóku í rannsókninni var af hvítum kynstofni (87% í öllum þremur meðferðarhópum); miðgildi aldurs var 60 ár í CPP og CPB15 hópunum og 59 ár í CPB15+ hópnum; 29% sjúklinga í CPP og CPB15 hópunum og 26% sjúklinga í CPB15+ hópnum voru eldri en 65 ára. Alls voru u.þ.b. 50% sjúklinga á GOG PS stigi 0 við upphaf rannsóknar, um 43% voru á GOG PS stigi 1 og um 7% voru á GOG PS stigi 2. Flestir sjúklingar voru með þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum (82% í CPP og CPB15 hópunum, 85% í CPB15+ hópnum) en færri voru með krabbamein í lífhimnu (16% í CPP hópnum, 15% í CPB15 hópnum og 13% í CPB15+ hópnum) og krabbamein í eggjaleiðurum (1% í CPP hópnum, 3% í CPB15 hópnum og 2% í CPB15+ hópnum). Vefjafræðileg flokkun æxla hjá meirihluta sjúklinga var blöðrumyndandi kirtilæxli (serous adenocarcinoma) (85% í CPP og CPB15 hópunum, 86% í CPB15+ hópnum). Alls voru æxli hjá um það bil 34% sjúklinga á FIGO stigi III þar sem meirihluti æxla hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð (optimally debulked) með talsverðum eftirstöðvum sjúkdóms, hjá 40% sjúklinga voru æxli á FIGO stigi III þar sem hluti æxla hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð og hjá 26% sjúklinga voru æxli á FIGO stigi IV.

Aðalendapunkturinn var lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati rannsakanda á framvindu sjúkdóms sem byggt var á sneiðmyndum eða CA-125 mæligildum, eða versnun einkenna samkvæmt rannsóknaráætlun. Að auki var framkvæmd fyrirfram skilgreind greining á gögnum um framvindu samkvæmt CA-125 mæligildum og óháð matsnefnd fór yfir niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt sneiðmyndum.

Meginmarkmið rannsóknarinnar, lengri lifun án versnunar sjúkdóms, náðist. Hjá sjúklingum sem fengu bevacizúmab 15 mg/kg á þriggja vikna fresti ásamt öðrum krabbameinslyfjum og héldu áfram að fá bevacizúmab eitt sér (CPB15+) sást tölfræðilega marktækt lengri lifun án versnunar sjúkdóms, sem hafði klíníska þýðingu, borið saman við sjúklinga sem aðeins fengu önnur krabbameinslyf (carboplatín og paclítaxel) sem upphafsmeðferð.

Hjá sjúklingum sem aðeins fengu bevacizúmab ásamt öðrum krabbameinslyfjum og héldu ekki áfram að fá bevacizúmab eitt sér (CPB15) sást enginn ávinningur varðandi lifun án versnunar sjúkdóms sem hafði klíníska þýðingu.

Niðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 16.

Tafla 16. Niðurstöður um verkun úr rannsókn GOG-0218

Lifun án versnunar sjúkdóms[1]			
	CPP (n=625)	CPB15 (n=625)	CPB15+ (n=623)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	10,6	11,6	14,7
Áhættuhlutfall (95% CI)[2]		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-gildi[3,4]		0,0437	< 0,0001
Hlutlægt svörunarhlutfall[5]			
	CPP (n=396)	CPB15 (n=393)	CPB15+ (n=403)
% sjúklinga með hlutlæga svörun Svörunarhlutfall	63,4	66,2	66,0
p-gildi		0,2341	0,2041
Heildarlifun[6]			
	CPP (n=625)	CPB15 (n=625)	CPB15+ (n=623)
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	40,6	38,8	43,8
Áhættuhlutfall (95% CI)[2]		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p-gildi[3]		0,2197	0,0641

[1]Greining á mati rannsakanda á lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt rannsóknaráætlun GOG-rannsóknarinnar (hvorki leiðrétt með tilliti til framvindu CA-125 mæligilda né meðferðar utan rannsóknaráætlunar fyrir framvindu sjúkdóms), lokadagur gagnasöfnunar 25. febrúar 2010.
[2]Borið saman við samanburðarhópinn; lagskipt áhættuhlutfall (stratified hazard ratio).
[3]Einhliða log-rank p-gildi.
[4]Miðað við að mörk p-gildis (p-value boundary) séu 0,0116.
[5]Sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm við upphaf rannsóknar.
[6]Endanleg heildargreining á lifun, gerð þegar 46,9% sjúklinganna höfðu látist.

Fyrirfram skilgreindar greiningar voru framkvæmdar á lifun án versnunar sjúkdóms og voru þær allar með lokadegi gagnasöfnunar 29. september 2009. Niðurstöður þeirra voru sem hér segir:

- Í greiningu á mati rannsakanda á lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt rannsóknaráætlun (án leiðréttingar með tilliti til framvindu CA-125 mæligilda eða meðferðar utan rannsóknaráætlunar) var lagskipt áhættuhlutfall (stratified hazard ratio) 0,71 (95% CI: 0,61-0,83, einhliða log-rank p-gildi < 0,0001) þegar CPB15+ hópurinn var borinn saman við CPP hópinn, og var miðgildislengd lifunar án versnunar sjúkdóms 10,4 mánuðir hjá CPP hópnum en 14,1 mánuður hjá CPB15+ hópnum.

- Í frumgreiningu á mati rannsakanda á lifun án versnunar sjúkdóms (leiðrétt með tilliti til framvindu CA-125 mæligilda og meðferðar utan rannsóknaráætlunar) var lagskipt áhættuhlutfall 0,62 (95% CI: 0,52-0,75, einhliða log-rank p-gildi < 0,0001) þegar CPB15+ hópurinn var borinn saman við CPP hópinn, og var miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms 12,0 mánuðir hjá CPP hópnum en 18,2 mánuðir hjá CPB15+ hópnum.
- Í greiningu á lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt óháðri matsnefnd (leiðrétt með tilliti til meðferðar utan rannsóknaráætlunar) var lagskipt áhættuhlutfall 0,62 (95% CI: 0,50-0,77, einhliða log-rank p-gildi < 0,0001) þegar CPB15+ hópurinn var borinn saman við CPP hópinn, og var miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms 13,1 mánuður hjá CPP hópnum en 19,1 mánuður hjá CPB15+ hópnum.

Greining á lifun án versnunar sjúkdóms hjá undirhópum, sem skilgreindir voru eftir stigun sjúkdóms og hve mikill hluti æxla hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð, er sýnd í töflu 17. Niðurstöðurnar sýna styrk greiningar á lifun án versnun sjúkdóms sem sýnd er í töflu 16.

Tafla 17 Niðurstöður varðandi lifun án framvindu sjúkdóms[1] í GOG-0218 rannsókninni, sundurliðaðar eftir stigun sjúkdóms og hve mikill hluti æxla hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð

Slembiraðaðir sjúklingar með sjúkdóm á stigi III þar sem meirihluti æxlis hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð[2,3]			
	CPP (n=219)	CPB15 (n=204)	CPB15+ (n=216)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	12,4	14,3	17,5
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)[4]		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Slembiraðaðir sjúklingar með sjúkdóm á stigi III þar sem hluti æxlis hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð[3]			
	CPP (n=253)	CPB15 (n=256)	CPB15+ (n=242)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	10,1	10,9	13,9
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)[4]		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Slembiraðaðir sjúklingar með sjúkdóm á stigi IV			
	CPP (n=153)	CPB15 (n=165)	CPB15+ (n=165)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	9,5	10,4	12,8
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)[4]		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

[1]Greining á mati rannsakanda á lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt rannsóknaráætlun GOG-rannsóknarinnar (hvorki leiðrétt með tilliti til framvindu CA-125 mæligilda né meðferðar utan rannsóknaráætlunar fyrir framvindu sjúkdóms), lokadagur gagnasöfnunar 25. febrúar 2010.
[2]Með talsverðar eftirstöðvar sjúkdóms.
[3]3,7% af öllum slembiröðuðum sjúklingum voru með sjúkdóm á stigi IIIB.
[4]Miðað við samanburðarhópinn.

BO17707 (ICON7)

BO17707 rannsóknin var III. stigs fjölsetra, slembiröðuð, tveggja hópa opin samanburðarrannsókn, þar sem lagt var mat á áhrif þess að bæta bevacízúmabi við carboplatín ásamt paclítaxeli

hjá sjúklingum með þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum á FIGO stigi I eða IIA (3. gráðu eða eingöngu af tærfrumugerð (clear cell histology); n = 142) eða á FIGO stigi IIB - IV (allar gráður og vefjagerðir, n = 1.386), krabbamein í eggjaleiðurum eða krabbamein í lífhimnu, eftir skurðaðgerð (NCI-CTCAE, 3. útg.). FIGO-stigun frá 1988 var notuð í þessari rannsókn.

Sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð með bevacízúmabi, sjúklingar sem áður höfðu fengið altæka (systemic) meðferð við krabbameini í eggjastokkum (t.d. krabbameinslyfjameðferð, meðferð með einstofna mótefnum, meðferð með týrosín kínasahemlum eða hormónameðferð) og sjúklingar sem áður höfðu fengið geislameðferð á kviðarhol eða mjaðmargrind voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Alls var 1.528 sjúklingum slembiraðað í jöfnum hlutföllum í eftirtalda tvo hópa:

- CP hópur: Carboplatín (AUC 6) ásamt paclítaxeli (175 mg/m^2) í 6 meðferðarlotum sem hver stóð í 3 vikur.
- CPB7,5+ hópur: Carboplatín (AUC 6) ásamt paclítaxeli (175 mg/m^2) í 6 þriggja vikna meðferðarlotum, ásamt bevacízúmabi (7,5 mg/kg á þriggja vikna fresti) í allt að 12 mánuði (gjöf bevacízúmabs hófst í 2. lotu krabbameinslyfjameðferðar ef meðferð hófst innan 4 vikna frá skurðaðgerð, en í 1. lotu ef meðferð hófst meira en 4 vikum eftir skurðaðgerð).

Meirihluti sjúklinga sem þátt tóku í rannsókninni voru af hvítum kynstofni (96%); miðgildi aldurs var 57 ár í báðum meðferðarhópunum; 25% sjúklinga í hvorum meðferðarhóp voru 65 ára eða eldri, u.þ.b. 50% sjúklinga voru á ECOG PS stigi 1, 7% sjúklinga í hvorum meðferðarhóp voru á ECOG PS stigi 2. Flestir sjúklingar voru með þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum (87,7%) en færri voru með krabbamein í lífhimnu (6,9%), krabbamein í eggjaleiðurum (3,7%) eða æxli af blönduðum uppruna þessara þriggja tegunda (1,7%). Hjá flestum sjúklingum voru æxli á FIGO stigi III (68% í báðum hópum) en færri voru með æxli á FIGO stigi IV (13% í CP hópnum, 14% í CPB7.5 hópnum), FIGO stigi II (10% í CP hópnum, 11% í CPB7.5 hópnum) og FIGO stigi I (9% í CP hópnum, 7% í CPB7,5 hópnum). Meirihluti sjúklinga í hvorum meðferðarhóp (74% í CP hópnum, 71% í CPB7,5 hópnum) hafði lítt sérhæfð (Stig 3) frumkomin æxli við upphaf rannsóknar. Tíðni vefjafræðilegra undirflokka þekjufrumukrabbameins í eggjastokkum var svipuð í meðferðarhópunum, 69% sjúklinga í hvorum meðferðarhóp voru með blöðrumyndandi kirtilæxli.

Aðalendapunkturinn var lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda, samkvæmt RECIST.

Meginmarkmið rannsóknarinnar, lengri lifun án versnunar sjúkdóms, náðist. Hjá sjúklingum sem fengu bevacizúmab 7,5 mg/kg á þriggja vikna fresti ásamt öðrum krabbameinslyfjum og héldu áfram að fá bevacizúmab í allt að 18 meðferðarlotur sást tölfræðilega marktækt lengri lifun án versnunar sjúkdóms, borið saman við sjúklinga sem aðeins fengu önnur krabbameinslyf (carboplatín og paclítaxel) sem upphafsmeðferð.

Niðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 18.

Tafla 18. Niðurstöður um verkun úr rannsókn BO17707 (ICON7)

Lifun án versnunar sjúkdóms		
	CP (n=764)	CPB7,5+ (n=764)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)[2]	16,9	19,3
Áhættuhlutfall (95% CI)[2]	0,86 [0,75; 0,98] (p-gildi = 0,0185)	
Hlutlægt svörunarhlutfall[1]		
	CP (n=277)	CPB7,5+ (n=272)
Svörunarhlutfall	54,9%	64,7%
	(p-gildi = 0,0188)	

Heildarlifun[3]		
	CP (n=764)	CPB7,5+ (n=764)
Miðgildi (mánuðir)	58,0	57,4
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,99 [0,85; 1,15] (p-gildi = 0,8910)	

[1]Hjá sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm við upphaf rannsóknar.
[2]Greining á lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda, lokadagur gagnasöfnunar 30. nóvember 2010.
[3]Lokagreining á heildarlifun framkvæmd þegar 46,7% sjúklinganna höfðu látist, lokadagur gagnasöfnunar 31. mars 2013.

Í frumgreiningu á lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati rannsakanda, sem gerð var á gögnum með lokadag gagnasöfnunar 28. febrúar 2010, var ólagskipt áhættuhlutfall (unstratified hazard ratio) 0,79 (95% CI: 0,68-0,91, tvíhliða log-rank p-gildi < 0,0010) og var miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms 16,0 mánuðir hjá CP hópnum en 18,3 mánuðir hjá CPB7,5+ hópnum.

Greining á lifun án versnunar sjúkdóms hjá undirhópum, sem skilgreindir voru eftir stigun sjúkdóms og hve mikill hluti æxla hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð, er sýnd í töflu 19. Niðurstöðurnar sýna styrk frumgreiningar á lifun án versnunar sjúkdóms sem sýnd er í töflu 18.

Tafla 19 Niðurstöður varðandi lifun án framvindu sjúkdóms[1] í BO17707 (ICON7) rannsókninni, sundurliðaðar eftir stigun sjúkdóms og hve mikill hluti æxla hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð

Slembiraðaðir sjúklingar með sjúkdóm á stigi III þar sem meirihluti æxlis hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð[2,3]		
	CP (n=368)	CPB7,5+ (n=383)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	17,7	19,3
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)[4]		0,89 (0,74; 1,07)
Slembiraðaðir sjúklingar með sjúkdóm á stigi III þar sem hluti æxlis hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð[3]		
	CP (n=154)	CPB7,5+ (n=140)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	10,1	16,9
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)[4]		0,67 (0,52; 0,87)
Slembiraðaðir sjúklingar með sjúkdóm á stigi IV		
	CP (n=97)	CPB7,5+ (n=104)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	10,1	13,5
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)[4]		0,74 (0,55; 1,01)

[1]Greining á mati rannsakanda á lifun án versnunar sjúkdóms, lokadagur gagnasöfnunar 30. nóvember 2010.
[2]Með eða án talsverðra eftirstöðva sjúkdóms.
[3]5,8% af öllum slembiröðuðum sjúklingum voru með sjúkdóm á stigi IIIB.
[4]Miðað við samanburðarhópinn.

Endurkomið krabbamein í eggjastokkum

Öryggi og verkun bevacízúmabs í meðferð við endurkomnu þekjufrumukrabbameins í eggjastokkum, krabbameins í eggjaleiðurum og frumkomins krabbameins í lífhimnu var rannsakað í þremur III.stigs klínískum rannsóknum (AVF4095g, MO22224 og GOG-0213) með mismunandi sjúklingahópum og meðferðaráætlunum.

- Í AVF4095g-rannsókninni var lagt mat á verkun og öryggi bevacízúmabs ásamt carboplatíni og gemcítabíni, sem fylgt var eftir með einlyfjameðferð með bevacízúmabi, hjá sjúklingum með þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum og frumkomnu krabbameini í lífhimnu sem var næmt fyrir platínusamböndum.
- Í GOG-0213-rannsókninni var lagt mat á verkun og öryggi bevacízúmabs ásamt carboplatíni og paclítaxeli, sem fylgt var eftir með einlyfjameðferð með bevacízúmabi, hjá sjúklingum með endurkomið þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum eða frumkomið krabbamein í lífhimnu sem var næmt fyrir platínusamböndum.
- Í MO22224-rannsókninni var lagt mat á verkun og öryggi bevacízúmabs ásamt paclítaxeli, tópótecani eða pegýleruðu doxórúbicíni í lípósómum hjá sjúklingum með þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum og frumkomið krabbamein í lífhimnu sem var ónæmt fyrir platínusamböndum.

AVF4095g

Öruggi og verkun bevacízúmabs við meðferð sjúklinga með endurkomið þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum eða krabbamein í lífhimnu, sem var næmt fyrir platínusamböndum, og sem hvorki höfðu fengið aðra krabbameinsmeðferð eftir að meinið tók sig upp á ný né fyrri meðferð með bevacízúmabi, var rannsakað í slembiraðaðri, tvíblindri, III. stigs klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu (AVF4095g). Í rannsókninni voru áhrif þess að bæta bevacízúmabi við krabbameinsmeðferð með carboplatíni og gemcítabíni og halda síðan áfram meðferð með bevacízúmabi eingöngu þar til vart varð við versnun sjúkdómsins borin saman við áhrif af krabbameinsmeðferð með carboplatíni og gemcítabíni eingöngu.

Gjaldgengir til þátttöku í rannsókninni voru eingöngu sjúklingar með vefjafræðilega staðfest krabbamein í eggjastokkum, lífhimnu eða eggjaleiðurum, sem hafði komið upp á ný > 6 mánuðum eftir krabbameinsmeðferð með platínusamböndum, og sem hvorki höfðu fengið aðra krabbameinsmeðferð eftir að meinið tók sig upp á ný né fyrri meðferð með bevacízúmabi eða öðrum VEGF hemlum eða lyfjum sem beinast að VEGF viðtökum.

Alls var 484 sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annað hvort:

- Carboplatín (AUC4, dagur 1) og gemcitabín (1.000 mg/m^2 á dögum 1 og 8) ásamt lyfleysu á 3 vikna fresti í 6 og allt að 10 meðferðarlotur, sem síðan var fylgt eftir með lyfleysu (á þriggja vikna fresti) eingöngu þar til vart varð við versnun sjúkdómsins eða óásættanleg eituráhrif komu fram.
- Carboplatín (AUC4, dagur 1) og gemcitabín (1.000 mg/m^2 á dögum 1 og 8) ásamt bevacízúmabi (15 mg/kg á degi 1) á 3 vikna fresti í 6 og allt að 10 meðferðarlotur, sem síðan var fylgt eftir með bevacízúmabi eingöngu (15 mg/kg á 3 vikna fresti) þar til vart varð við versnun sjúkdómsins eða óásættanleg eituráhrif komu fram.

Aðalendapunkturinn var lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda, samkvæmt breyttu RECIST 1,0. Aðrir endapunktar voru m.a. hlutlæg svörun, lengd svörunar, heildarlifun og öryggi. Til viðbótar var óháð mat lagt á aðalendapunktinn.

Niðurstöður rannsóknarinnar eru teknar saman í töflu 20.

Tafla 20. Niðurstöður um verkun úr rannsókn AVF4095g

Lifun án versnunar sjúkdóms				
	Mat rannsakanda		Mat óháðrar matsnefndar	
	Lyfleysa + C/G (n=242)	Bevacízúmab + C/G (n=242)	Lyfleysa + C/G (n=242)	Bevacízúmab + C/G (n=242)
Ekki leiðrétt með tilliti til meðferðar utan rannsóknaráætlunar				
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	8,4	12,4	8,6	12,3
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p-gildi	< 0,0001		< 0,0001	
Leiðrétt með tilliti til meðferðar utan rannsóknaráætlunar				
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	8,4	12,4	8,6	12,3
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p-gildi	< 0,0001		< 0,0001	
Hlutlæg svörun				
	Mat rannsakanda		Mat óháðrar matsnefndar	
	Lyfleysa + C/G (n=242)	Bevacízúmab + C/G (n=242)	Lyfleysa + C/G (n=242)	Bevacízúmab + C/G (n=242)
% sjúklinga með hlutlæga svörun	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p-gildi	< 0,0001		< 0,0001	
Heildarlifun				
	Lyfleysa + C/G (n=242)		Bevacízúmab + C/G (n=242)	
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	32,9		33,6	
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,952 [0,771; 1,176]			
p-gildi	0,6479			

Greining á lifun án versnunar sjúkdóms eftir því hve langur tími leið frá síðustu meðferð með platínusamböndum þar til sjúkdómurinn tók sig upp á ný er tekin saman í töflu 21.

Tafla 21. Lifun án versnunar sjúkdóms eftir tíma frá síðustu meðferð með platínusamböndum til endurkomu sjúkdóms

	Mat rannsakanda	
Tími frá síðustu meðferð með platínusamböndum þar til sjúkdómurinn tók sig upp á ný	**Lyfleysa + C/G (n = 242)**	**Bevacízúmab + C/G (n = 242)**
6 - 12 mánuðir (n=202)		
Miðgildi	8,0	11,9
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,41 (0,29-0,58)	
> 12 mánuðir (n=282)		
Miðgildi	9,7	12,4
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,55 (0,41-0,73)	

GOG-0213

GOG-0213 var slembiröðuð, opin, III. stigs samanburðarrannsókn á öryggi og verkun bevacízúmabs við meðferð hjá sjúklingum með endurkomið þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum eða frumkomið krabbamein í lífhimnu sem var næmt fyrir platínusamböndum, sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð við endurkomnu krabbameini. Sjúklingar voru ekki útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni þó þeir hefðu áður fengið meðferð sem beindist gegn nýmyndun æða. Í rannsókninni voru metin áhrif af því að bæta bevacízúmabi við carboplatín + paclítaxel og halda síðan áfram með einlyfjameðferð með bevacízúmabi þar til sjúkdómurinn versnaði eða eituráhrif yrðu óásættanleg, borið saman við carboplatín + paclítaxel eingöngu.

Alls var 673 sjúklingum slembiraðað í jöfnum hlutföllum í eftirtalda meðferðarhópa:

- CP-hópur: Carboplatín (AUC5) og paclítaxel (175 mg/m^2 í bláæð) á 3 vikna fresti í a.m.k. 6 og allt að 8 meðferðarlotur.
- CPB-hópur: Carboplatín (AUC5) og paclítaxel (175 mg/m^2 í bláæð) ásamt bevacízúmabi (15 mg/kg) á 3 vikna fresti í a.m.k. 6 og allt að 8 meðferðarlotur, fylgt eftir með bevacízúmabi (15 mg/kg á 3 vikna fresti) einu sér þar til sjúkdómurinn versnaði eða eituráhrif urðu óásættanleg.

Flestir sjúklingar í CP-hópnum (80,4%) og CPB-hópnum (78,9%) voru af hvítum kynstofni. Miðgildi aldurs var 60,0 ár í CP-hópnum og 59,0 ár í CPB-hópnum. Meirihluti sjúklinga (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) var <65 ára. Í upphafi rannsóknarinnar voru flestir sjúklingar í báðum hópunum með GOG færnistuðulinn 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) eða 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). Tilkynnt var um GOG færnistuðulinn 2 í upphafi meðferðar hjá 0,9% sjúklinga í CP-hópnum og 1,2% sjúklinga í CPB-hópnum.

Aðalendapunktur fyrir verkun var heildarlifun. Helsti aukaendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms. Niðurstöður eru sýndar í töflu 22.

Tafla 22. Niðurstöður varðandi verkun[1,2] úr GOG-0213 rannsókninni

Aðalendapunktur		
Heildarlifun	CP-hópur (n=336)	CPB-hópur (n=337)
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	37,3	42,6
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) (eCRF)[a]	0,823 [CI: 0,680; 0,996	
p-gildi	0,0447	
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) (skráningarblað)[b]	0,838 [CI: 0,693; 1,014]	
p-gildi	0,0683	
Aukaendapunktur		
Lifun án versnunar sjúkdóms	CP-hópur (n=336)	CPB-hópur (n=337)

Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	10,2	13,8
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,613 [CI: 0,521; 0,721	
p-gildi	< 0,0001	

[1]Lokagreining
[2]Rannsakendur lögðu mat á æxli og svörun samkvæmt GOG RECIST viðmiðum (endurskoðaðar RECIST leiðbeiningar (útgáfa 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).
[a]Áhættuhlutfall var metið á grundvelli Cox-líkana fyrir hlutfallslega áhættu, sem var lagskipt eftir lengd tímabils án lyfja sem innihéldu platínusambönd áður en þátttaka í rannsókninni var hafin samkvæmt rafrænni þátttökuskrá (electronic case report form, eCRF) og síðan eftir því hvort æxlið var minnkað með skurðaðgerð (debulking) Já/Nei (Já=slembiraðað til að gangast undir aðgerð til minnkunar á æxli (cytoreduction) eða ekki; Nei=aðgerð til minnkunar á æxli kom ekki til greina eða sjúklingur samþykkti hana ekki).
[b]Lagskipt eftir lengd tímabils án meðferðar áður en þátttaka í rannsókninni var hafin samkvæmt skráningarblaðinu og síðan eftir því hvort æxlið var minnkað með skurðaðgerð (debulking) Já/Nei.

Rannsóknin náði aðalmarkmiði sínu, sem var að sýna fram á lengda heildarlifun. Samkvæmt gögnum sem safnað var með rafrænni þátttökuskrá (eCRF) olli meðferð með bevacízúmabi í skömmtum sem námu 15 mg/kg á 3 vikna fresti ásamt krabbameinslyfjameðferð (carboplatín og paclítaxel) í a.m.k. 6 og allt að 8 meðferðarlotur, sem fylgt var eftir með bevacízúmabi þar til sjúkdómurinn versnaði eða eituráhrif urðu óásættanleg, tölfræðilega marktækri lengingu á heildarlifun, borið saman við carboplatín og paclítaxel eingöngu, sem hafði klíníska þýðingu.

MO22224

Í MO22224-rannsókninni var lagt mat á verkun og öryggi bevacízúmabs ásamt krabbameinslyfjameðferð við endurkomnu þekjufrumukrabbameini í eggjastokkum, krabbameini í eggjaleiðurum og frumkomnu krabbameini í lífhimnu sem var ónæmt fyrir platínusamböndum. Rannsóknin var opin, slembiröðuð, tveggja hópa, III. stigs rannsókn sem hönnuð var til að bera saman bevacízúmab ásamt krabbameinslyfjameðferð (CT+BV) og krabbameinslyfjameðferð eina sér (CT).

Alls var 361 sjúklingur tekinn inn í rannsóknina og fengu þeir ýmist krabbameinslyfjameðferð (paclítaxel, tópótecan eða pegýlerað doxórúbicín í lípósómum (pegylated liposomal doxorubicin, PLD) eina sér eða ásamt bevacízúmabi:

CT hópur (krabbameinslyfjameðferð ein sér):
- Paclítaxel 80 mg/m^2 sem innrennsli í bláæð á 1 klukkustund á dögum 1, 8, 15 og 22 á 4 vikna fresti.
- Tópótecan 4 mg/m^2 sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum á dögum 1, 8 og 15 á 4 vikna fresti. Einng var hægt að gefa 1,25 mg/m^2 skammt á 30 mínútum á dögum 1– 5 á 3 vikna fresti.
- PLD 40 mg/m^2 sem 1 mg/mín. innrennsli í bláæð eingöngu á degi 1 á 4 vikna fresti. Eftir fyrstu meðferðarlotu var hægt að gefa lyfið sem innrennsli á 1 klukkustund.

CT+BV hópur (krabbameinslyfjameðferð ásamt bevacízúmabi):
- Valin krabbameinslyfjameðferð var gefin ásamt bevacízúmabi 10 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti (eða 15 mg/kg af bevacízúmabi á 3 vikna fresti ef lyfið var gefið ásamt 1,25 mg/m^2 af tópótecani á dögum 1–5 á 3 vikna fresti).

Gjaldgengir sjúklingar voru með þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum eða frumkomið krabbamein í lífhimnu sem versnaði áður en < 6 mánuðir voru liðnir frá fyrri krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínusambönd og samanstóð að lágmarki af 4 meðferðarlotum með platínusamböndum. Vænt lifun sjúklinga þurfti að vera ≥ 12 vikur og þeir máttu ekki hafa fengið geislameðferð á grindarhol eða kviðarhol. Flestir sjúklingar voru á FIGO stigi IIIC eða IV. Meirihluti sjúklinga í báðum meðferðarhópum var með ECOG færnistuðul 0 (CT: 56,4% borið saman við CT + BV: 61,2%). Hlutföll sjúklinga með ECOG færnistuðul 1 eða ≥ 2 voru 38,7% og 5,0% í CT-hópnum en 29,8% og 9,0% í CT + BV-hópnum. Upplýsingar um kynþátt lágu fyrir um 29,3% sjúklinga og nærri allir sjúklingar voru af hvítum kynstofni. Miðgildi aldurs sjúklinga var 61,0 ár (bil: 25−84). Alls voru 16 sjúklingar (4,4%) > 75 ára að aldri. Heildartíðni þess að sjúklingar

hættu þátttöku vegna aukaverkana var 8,8% í CT-hópnum og 43,6% í CT + BV-hópnum (aðallega vegna aukaverkana af alvarleikastigi 2-3) og var miðgildi tímalengdar þar til þeir hættu þátttöku 5,2 mánuðir í CT + BV-hópnum en 2,4 mánuðir í CT-hópnum. Tíðni þess að sjúklingar hættu þátttöku vegna aukaverkana í aldurshópnum > 65 ára var 8,8% í CT-hópnum en 50,0% í CT + BV-hópnum. Áhættuhlutfall fyrir lifun án versnunar sjúkdóms var 0,47 (95% öryggismörk: 0,35; 0,62) í aldurshópnum < 65 ára en 0,45 (95% öryggismörk: 0,31; 0,67) í aldurshópnum ≥ 65 ára.

Aðalendapunkturinn var lifun án versnunar sjúkdóms, en meðal auka endapunkta voru hlutlægt svörunarhlutfall og heildarlifun. Niðurstöður eru sýndar í töflu 23.

Tafla 23. Niðurstöður um verkun úr rannsókn MO22224

Aðalendapunktur		
Lifun án versnunar sjúkdóms*		
	CT (n=182)	CT + BV (n=179)
Miðgildi (mánuðir)	3,4	6,7
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,379 [0,296; 0,485]	
p-gildi	< 0,0001	
Auka endapunktar		
Hlutlægt svörunarhlutfall**		
	CT (n=144)	CT + BV (n=142)
% sjúklinga með hlutlæga svörun	18 (12,5%)	40 (28,2%)
p-gildi	0,0007	
Heildarlifun (lokagreining)***		
	CT (n=182)	CT + BV (n=179)
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	13,3	16,6
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,870 [0,678; 1,116]	
p-gildi	0,2711	

Allar greiningar sem sýndar eru í þessari töflu eru lagskiptar.
* Aðalgreining var gerð með lokadegi gagnasöfnunar 14. nóvember 2011.
** Slembiraðaðir sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm við upphaf rannsóknarinnar.
*** Lokagreining á heildarlifun var gerð þegar 266 dauðsföll höfðu orðið, sem svarar til 73,7% sjúklinga sem teknir voru inn í rannsóknina.

Meginmarkmið rannsóknarinnar, lengri lifun án versnunar sjúkdóms, náðist. Í samanburði við sjúklinga með endurkomu sjúkdóms sem ónæmur var fyrir platínusamböndum, sem fengu eingöngu krabbameinslyfjameðferð (paclítaxel, tópótecan eða PLD), var tölfræðilega marktækur munur á því hvað lifun án versnunar sjúkdóms var lengri hjá sjúklingum sem fengu 10 mg/kg af bevacízúmabi á 2 vikna fresti (eða 15 mg/kg á 3 vikna fresti ef lyfið var notað ásamt 1,25 mg/m^2 af tópótecani á dögum 1–5 á 3 vikna fresti) ásamt krabbameinslyfjameðferð og héldu áfram að fá bevacízúmab þar til sjúkdómurinn ágerðist eða þar til eituráhrif urðu óásættanleg. Könnunargreining á lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun, sundurliðuð eftir meðferðarhópum (paclítaxel, tópótecan og PLD) eru teknar saman í töflu 24.

Tafla 24. Könnunargreining á lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun, sundurliðuð eftir meðferðarhópum

	CT	CT + BV
Paclítaxel	n=115	
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	3,9	9,2
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,47 [0,31; 0,72]	
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	13,2	22,4
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,64 [0,41; 0,99]	
Tópótecan	n=120	
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	2,1	6,2
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,28 [0,18; 0,44]	
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	13,3	13,8
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	1,07 [0,70; 1,63]	
PLD	n=126	
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	3,5	5,1
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,53 [0,36; 0,77]	
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	14,1	13,7
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,91 [0,61; 1,35]	

Krabbamein í leghálsi

GOG-0240

Í GOG-0240 rannsókninni, sem var slembiröðuð, fjögurra hópa, opin, fjölsetra, III. stigs rannsókn var lagt mat á verkun og öryggi meðferðar með bevacízúmabi ásamt krabbameinslyfjum (paclítaxeli og cisplatíni eða paclítaxeli og tópótecani) hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem er þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum.

Alls var 452 sjúklingum slembiraðað til að fá einhverja eftirtalinna meðferða:

- Paclítaxel 135 mg/m^2 í bláæð á 24 klukkustundum á degi 1 og cisplatín 50 mg/m^2 í bláæð á degi 2, á 3 vikna fresti (q3w); eða
  Paclítaxel 175 mg/m^2 í bláæð á 3 klukkustundum á degi 1 og cisplatín 50 mg/m^2 í bláæð á degi 2 (q3w); eða
  Paclítaxel 175 mg/m^2 í bláæð á 3 klukkustundum á degi 1 og cisplatín 50 mg/m^2 í bláæð á degi 1 (q3w)

- Paclítaxel 135 mg/m^2 í bláæð á 24 klukkustundum á degi 1 og cisplatín 50 mg/m^2 í bláæð á degi 2 ásamt bevacízúmabi 15 mg/kg í bláæð á degi 2 (q3w); eða
  Paclítaxel 175 mg/m^2 í bláæð á 3 klukkustundum á degi 1 og cisplatín 50 mg/m^2 í bláæð á degi 2 ásamt bevacízúmabi 15 mg/kg í bláæð á degi 2 (q3w); eða
  Paclítaxel 175 mg/m^2 í bláæð á 3 klukkustundum á degi 1 og cisplatín 50 mg/m^2 í bláæð á degi 1 ásamt bevacízúmabi 15 mg/kg í bláæð á degi 1 (q3w)

- Paclítaxel 175 mg/m^2 í bláæð á 3 klukkustundum á degi 1 og tópótekan 0,75 mg/m^2 í bláæð á 30 mínútum á dögum 1-3 (q3w)

- Paclítaxel 175 mg/m^2 í bláæð á 3 klukkustundum á degi 1 og tópótecan 0,75 mg/m^2 í bláæð á 30 mínútum á dögum 1-3 ásamt bevacízúmabi 15 mg/kg í bláæð á degi 1 (q3w)

Gjaldgengir sjúklingar voru með flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma), þekju- og kirtilkrabbamein (adenosquamous carcinoma) eða kirtilkrabbamein (adenocarcinoma) í leghálsi, sem var þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum, sem ekki var unnt að meðhöndla með skurðaðgerð og/eða geislameðferð og sem ekki höfðu áður fengið meðferð með bevacízúmabi, öðrum VEGF-hemlum eða lyfjum sem beint er að VEGF-viðtakanum.

Miðgildi aldurs þátttakenda var 46,0 ár (bil: 20−83) í hópnum sem fékk eingöngu krabbameinslyf og 48,0 ár (bil: 22−85) í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízúmabi; 9,3% sjúklinganna í hópnum sem fékk eingöngu krabbameinslyf og 7,5% sjúklinganna í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízúmabi voru eldri en 65 ára.

Af þeim 452 sjúklingum sem slembiraðað var við upphaf rannsóknarinnar var meirihlutinn af hvítum kynstofni (80,0% í hópnum sem fékk eingöngu krabbameinslyf og 75,3% í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízúmabi), meirihlutinn var með flöguþekjukrabbamein (67,1% í hópnum sem fékk eingöngu krabbameinslyf og 69,6% í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízúmabi), meirihlutinn var með þrálátt og endurkomið krabbamein (83,6% í hópnum sem fékk eingöngu krabbameinslyf og 82,8% í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízúmabi), meirihlutinn var með meinvörp á 1-2 stöðum (72,0% í hópnum sem fékk eingöngu krabbameinslyf og 76,2% í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízúmabi), meirihlutinn var með sjúkdóm í eitlum (50,2% í hópnum sem fékk eingöngu krabbameinslyf og 56,4% í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízúmabi) og meirihlutinn hafði gert hlé á notkun lyfja sem innihéldu platínusambönd í ≥6 mánuði (72,5% í hópnum sem fékk eingöngu krabbameinslyf og 64,4% í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízúmabi).

Aðalendapunkturinn fyrir verkun var heildarlifun. Meðal aukaendapunkta fyrir verkun voru lifun án versnunar sjúkdóms og hlutlægt svörunarhlutfall. Niðurstöður úr frumgreiningu og eftirfylgnigreiningu eru sundurliðaðar eftir meðferð með bevacízúmabi í töflu 25 og eftir rannsóknarmeðferð í töflu 26.

Tafla 25. Niðurstöður um verkun úr rannsókn GOG-0240, sundurliðaðar eftir meðferð með bevacízúmabi

	Krabbameinslyf (n=225)	**Krabbameinslyf + bevacízúmab (n=227)**
Aðalendapunktur		
Heildarlifun - Frumgreining[6]		
Miðgildi (mánuðir)[1]	12,9	16,8
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,74 [0,58; 0,94] (p-gildi[5] = 0,0132)	
Heildarlifun – Eftirfylgnigreining[7]		
Miðgildi (mánuðir)[1]	13,3	16,8
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,76 [0,62; 0,94] (p-gildi[5,8] = 0,0126)	
Auka endapunktar		
Lifun án versnunar sjúkdóms – Frumgreining[6]		
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)[1]	6,0	8,3
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,66 [0,54; 0,81] (p-gildi[5] < 0,0001)	
Besta heildarsvörun – Frumgreining[6]		
Sjúklingar sem svara (svörunarhlutfall[2])	76 (33,8%)	103 (45,4%)
95% öryggismörk fyrir svörunarhlutföll[3]	[27,6%; 40,4%]	[38,8%; 52,1%]
Mismunur á svörunarhlutföllum	11,60%	
95% öryggismörk fyrir mismun á svörunarhlutföllum[4]	[2,4%; 20,8%]	
p-gildi (Chi-kvaðrat próf)	0,0117	

[1]Kaplan-Meier mat

[2]Sjúklingar og hlutfall sjúklinga þar sem besta heildarsvörun var staðfest alger svörun (CR) eða staðfest hlutasvörun (PR); hlutfall var reiknað út frá sjúklingum sem voru með mælanlegan sjúkdóm við upphaf rannsóknarinnar.
[3]95% öryggismörk fyrir tvíkostagreiningu með einu sýni (one sample binomial) með aðferð Pearson-Clopper.
[4]U.þ.b. 95% öryggismörk fyrir mismun á tveimur áhættuhlutföllum, með aðferð Hauck-Anderson.
[5]log-rank próf (lagskipt).
[6]Frumgreining var gerð með lokadag gagnasöfnunar 12. desember 2012 og er talin vera lokagreining.
[7]Eftirfylgnigreining var gerð með lokadag gagnasöfnunar 7. mars 2014.
[8]p-gildi er eingöngu sýnt í lýsandi tilgangi.

Tafla 26. Niðurstöður um heildarlifun úr rannsókn GOG-0240, sundurliðaðar eftir rannsóknarmeðferð

Samanburður á meðferðum	**Aðrir þættir**	**Heildarlifun - Frumgreining[1] Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)**	**Heildarlifun – Eftirfylgnigreining[2] Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)**
Bevacízúmab borið saman við ekkert bevacízúmab	Cisplatín+ paclítaxel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 eða 14,3 mánuðir; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 eða 15,0 mánuðir; p = 0,0584)
	Tópótecan + paclítaxel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 eða 11,9 mánuðir; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 eða 12,0 mánuðir; p = 0,1342)
Tópótecan + paclítaxel borið saman við cisplatín+ paclítaxel	Bevacízúmab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 eða 17,5 mánuðir; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 eða 17,5 mánuðir; p = 0,3769)
	Ekkert bevacízúmab	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 eða 14,3 mánuðir; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 eða 15,0 mánuðir; p = 0,6267)

[1]Frumgreining var gerð með lokadag gagnasöfnunar 12. desember 2012 og er talin vera lokagreining.
[2]Eftirfylgnigreining var gerð með lokadag gagnasöfnunar 7. mars 2014; öll p-gildi eru eingöngu sýnd í lýsandi tilgangi.

<u>Börn</u>

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á bevacízúmabi hjá öllum undirhópum barna fyrir brjóstakrabbamein, kirtilkrabbamein (adenocarcinoma) í ristli og endaþarmi, lungnakrabbamein (bæði af smáfrumugerð og sem ekki er af smáfrumugerð), krabbamein í nýrum eða nýrnaskjóðum (renal pelvis) (að undanskildu nýrnakímfrumnaæxli (nephroblastoma, Wilms æxli), nýrnakímfrumnaforstigsæxli (nephroblastomatosis), glærufrumukrabbameini (clear cell sarcoma), nýrakirtilsarkmeini (mesoblastic nephroma), nýrnamergskrabbameini (renal medullary carcinoma) og staffrumukrabbameini í nýrum (rhabdoid tumour of the kidney)), krabbamein í eggjastokkum (að undanskildum rákvöðvasarkmeinum og kímfrumuæxlum), krabbamein í eggjaleiðurum (að undanskildum rákvöðvasarkmeinum og kímfrumuæxlum), krabbamein í lífhimnu (að undanskildum kímfrumuæxlum (blastomas) og sarkmeinum (sarcomas)) og krabbamein í leghálsi og legi.

Efsta stigs tróðæxli (high-grade glioma)

Í tveimur fyrri rannsóknum á alls 30 börnum eldri en 3 ára, með endurkomið eða illvígt efsta stigs tróðæxli sást engin æxlishemjandi virkni af meðferð með bevacízúmabi og írínótecani (CPT-11). Ekki

liggja fyrir nægar upplýsingar til að ákvarða öryggi og verkun bevacízúmabs hjá börnum með nýgreint efsta stigs tróðæxli.

- Í rannsókn þar sem allir þátttakendur fengu sömu meðhöndlun (PBTC-022) var 18 börnum með endurtekið eða illvígt efsta stigs tróðæxli annars staðar en í brú (non-pontine) (þ.á. m. 8 með nýgreind heilaæxli (glioblastoma) [WHO stig IV], 9 með stjarnfrumnaæxli (anaplastic astrocytoma) [stig III] og 1 með griplufrumnaæxli (anaplastic oligodendroglioma) [stig III]) gefið bevacízúmab (10 mg/kg) með tveggja vikna millibili og síðan bevacízúmab ásamt CPT-11 (125-350 mg/m^2) á tveggja vikna fresti fram að versnun sjúkdóms. Engin hlutlæg svörun (alger svörun eða hlutasvörun) sást með myndgreiningu (Macdonald viðmið). Meðal eituráhrifa og aukaverkana voru slagæðaháþrýstingur og þreyta ásamt minnkuðu blóðflæði (ischaemia) af völdum súrefnisskorts í miðtaugakerfi, með bráðum skorti á taugavirkni.

- Í afturskyggnri rannsókn á einni sjúkrastofnun voru 12 börn með endurkomið eða illvígt efsta stigs tróðæxli (3 með WHO stig IV, 9 með stig III) meðhöndluð hvert á eftir öðru (2005 til 2008) með bevacízúmabi (10 mg/kg) og írínótecani (125 mg/m^2) á tveggja vikna fresti. Engin alger svörun sást, en hlutasvörun sást hjá 2 sjúklingum (Macdonald viðmið).

Í slembiraðaðri, II. stigs rannsókn (BO25041) fengu alls 121 sjúklingur á aldrinum ≥3 ára til <18 ára með nýgreint efsta stigs tróðæxli (high-grade glioma) ofan hnykiltjalds (supratentorial), neðan hnykiltjalds (infratentorial), í litla heila (cerebellar) eða í stoð (peduncular) geislameðferð (RT) eftir skurðaðgerð auk viðbótarmeðferðar með temozolomíði (T), með eða án bevacízúmabs: 10 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti.

Rannsóknin náði ekki aðalendapunktinum, sem var að sýna fram á marktæka lengingu á lifun án meintilvika (event-free survival, EFS) (metið af miðlægri matsnefnd, Central Radiology Review Committee) þegar bevacízúmabi var bætt við meðferð hjá hópnum sem fékk RT/T, borið saman við RT/T eingöngu (áhættuhlutfall = 1,44; 95% öryggismörk: 0,90; 2,30). Þessar niðurstöður voru í samræmi við niðurstöður ýmissa næmisgreininga hjá undirhópum sem skipta máli klínískt. Niðurstöður varðandi alla auka endapunkta (lifun án meintilvika að mati rannsakenda, hlutlægt svörunarhlutfall og heildarlifun) voru í samræmi að því leyti að þær sýndu enga bætingu sem tengdist því að bæta bevacízúmabi við meðferð hjá hópnum sem fékk RT/T, borið saman við RT/T eingöngu.

Í BO25041-rannsókninni var ekki sýnt fram á klínískan ávinning af því að bæta bevacízúmabi við RT/T-meðferð hjá 60 börnum sem unnt var að meta með nýgreint efsta stigs tróðæxli (high-grade glioma) ofan hnykiltjalds (supratentorial), neðan hnykiltjalds (infratentorial), í litla heila (cerebellar) eða í stoð (peduncular) (sjá upplýsingar um notkun handa börnum í kafla 4.2).

Sarkmein í mjúkvefjum

Í slembiraðaðri, II. stigs rannsókn (BO20924) fengu alls 154 sjúklingar á aldrinum ≥ 6 mánaða til < 18 ára, með nýgreint rákvöðvasarkmein með meinvörpum eða önnur sarkmein í mjúkvefjum, venjulega meðferð (innleiðslumeðferð með IVADO/IVA +/- staðbundin meðferð, sem fylgt var eftir með viðhaldsmeðferð með vinorelbini og cýclófosfamíði), með eða án bevacízúmabs (2,5 mg/kg/viku) og var heildarlengd meðferðar u.þ.b. 18 mánuðir. Þegar lokafrumgreining var gerð var ekki tölfræðilega marktækur munur á meðferðarhópunum tveimur með tilliti til aðalendapunktsins, lifunar án meintilvika (event-free survival, EFS) að mati óháðrar matsnefndar, og var áhættuhlutfallið 0,93 (95% öryggismörk: 0,61; 1,41; p-gildi = 0,72). Munur á hlutlægu svörunarhlutfalli milli meðferðarhópanna tveggja, fyrir þá fáu sjúklinga sem voru með metanleg æxli í upphafi rannsóknarinnar og voru með staðfesta svörun áður en þeir fengu staðbundna meðferð, var 18% að mati óháðrar matsnefndar (öryggismörk: 0,6%; 35,3%): 27/75 sjúklingum í hópnum sem fékk krabbameinslyf (36,0%, 95% öryggismörk: 25,2%; 47,9%) og 34/63 sjúklingum í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízúmabi (54,0%; 95% öryggismörk: 40,9%; 66,6%). Lokagreining á heildarlifun sýndi engan marktækan klínískan ávinning af því að bæta bevacízúmabi við krabbameinslyfjameðferð hjá þessum sjúklingahóp.

Í klínísku rannsókninni BO20924, sem gerð var hjá 71 barni (frá 6 mánaða til innan við 18 ára að aldri) sem unnt var að meta og voru með rákvöðvasarkmein (rhabdomyosarcoma) með meinvörpum, eða önnur sarkmein í mjúkvefjum, var ekki sýnt fram á klínískan ávinning af því að bæta bevacízúmabi við venjulega meðferð (sjá upplýsingar um notkun handa börnum í kafla 4.2).

Tíðni aukaverkana, þ.m.t. aukaverkana af alvarleikastigi ≥3 og alvarlegra aukaverkana var svipuð í báðum meðferðarhópunum. Engar aukaverkanir leiddu til dauðsfalla í meðferðarhópunum; öll dauðsföll voru talin stafa af versnun sjúkdómsins. Hjá þessum hópi barna virtist þolast vel að bæta bevacízúmabi við fjölþætta venjulega meðferð.

5.2 Lyfjahvörf

Upplýsingar um lyfjahvörf fyrir bevacízúmab eru fáanlegar úr tíu klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með föst æxli. Í öllum klínísku rannsóknunum var bevacízúmab gefið sem innrennsli í bláæð. Innrennslishraðinn byggðist á því hvernig lyfið þoldist og var byrjunarinnrennslistími 90 mínútur. Lyfjahvörf bevacízúmabs voru línuleg við skammta á bilinu 1 til 10 mg/kg.

Dreifing
Dæmigert rúmmál miðhólfs (V_c) var 2,73 l fyrir konur í sjúklingahóp og 3,28 l fyrir karla í sjúklingahóp, en það er innan þeirra marka sem lýst hefur verið fyrir IgG og önnur einstofna mótefni. Dæmigert rúmmál úthólfs (V_p) var 1,69 l fyrir konur í sjúklingahóp og 2,35 l fyrir karla í sjúklingahóp þegar bevacízúmab er gefið samhliða æxlishemjandi lyfjum. Karlar í sjúklingahóp höfðu stærra V_c (+20%) en konur í sjúklingahóp, að teknu tilliti til líkamsþyngdar.

Umbrot
Mat á umbrotum bevacízúmabs hjá kanínum eftir einn skammt af ^{125}I-bevacízúmabi í bláæð gaf til kynna að umbrotasniðið væri svipað því sem búast má við fyrir upprunalega IgG sameind sem bindur ekki VEGF. Umbrot og brotthvarf bevacízúmabs er svipað og fyrir innrænt IgG, þ.e. próteinsundrandi niðurbrot í gegnum líkamann, þar með taldar innanþekjufrumur, og byggir ekki aðallega á brotthvarfi um nýru og lifur. Binding IgG við FcRn viðtakann leiðir til varnar gegn umbroti í frumum og langs lokahelmingunartíma.

Brotthvarf

Úthreinsun nemur að meðaltali sem svarar 0,188 og 0,220 l/dag hjá hvorum um sig, konum og körlum í sjúklingahóp. Úthreinsun bevacízúmabs hjá körlum í sjúklingahóp var hærri (+ 17%) en hjá konum í sjúklingahóp, að teknu tilliti til líkamsþyngdar. Samkvæmt tveggja hólfa líkaninu er helmingunartími brotthvarfs 18 dagar hjá dæmigerðri konu í sjúklingahóp og 20 dagar hjá dæmigerðum karli í sjúklingahóp.

Lágt albúmín og mikið æxlisálag gefa yfirleitt til kynna hversu alvarlegur sjúkdómurinn er. Úthreinsun bevacízúmabs var um 30% hraðari hjá sjúklingum með lág gildi albúmíns í sermi og 7% hraðari hjá sjúklingum með meira æxlisálag samanborið við dæmigerðan sjúkling með miðgildi albúmíns og æxlisálags.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Gerð var þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá fullorðnum og börnum til þess að meta áhrif lýðfræðilegra einkenna. Hjá fullorðnum leiddu niðurstöðurnar ekki í ljós neinn marktækan mun á lyfjahvörfum bevacízúmabs með tilliti til aldurs.

Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum bevacízúmabs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þar sem nýrun eru ekki aðallíffærið fyrir umbrot eða útskilnað bevacízúmabs.

Skert lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum bevacízúmabs hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi þar sem lifrin eru ekki aðallíffærið fyrir umbrot eða útskilnað bevacízúmabs.

Börn

Lyfjahvörf bevacízúmabs voru metin hjá 152 börnum, unglingum og ungum fullorðnum einstaklingum (á aldrinum 7 mánaða til 21 árs, 5,9 til 125 kg), í 4 klínískum rannsóknum, þar sem notuð var þýðisgreining á lyfjahvörfum. Niðurstöður varðandi lyfjahvörf sýna að úthreinsun og dreifingarrúmmál bevacízúmabs eru sambærileg hjá börnum og ungum fullorðnum sjúklingum, að teknu tilliti til líkamsþyngdar og var tilhneiging til minni útsetningar með minnkandi líkamsþyngd. Ekki voru tengsl milli aldurs og lyfjahvarfa bevacízúmabs að teknu tilliti til líkamsþyngdar.

Lyfjahvörf bevacízúmabs voru vel skilgreind með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá börnum, sem gerð var hjá 70 sjúklingum í BO20924 rannsókninni (1,4 til 17,6 ára; 11,6 til 77,5 kg) og 59 sjúklingum í BO25041 rannsókninni (1 til 17 ára; 11,2 til 82,3 kg). Í BO20924 rannsókninni var útsetning fyrir bevacízúmabi almennt minni en hjá dæmigerðum fullorðnum sjúklingi sem fékk sama skammt. Í BO25041 rannsókninni var útsetning fyrir bevacízúmabi svipuð og hjá dæmigerðum fullorðnum sjúklingi sem fékk sama skammt. Í báðum rannsóknum var tilhneiging til minni útsetningar fyrir bevacízúmabi með minnkandi líkamsþyngd.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Í rannsóknum á cýnómolgusöpum sem stóðu í allt að 26 vikur sást afbrigðilegur líkamsvöxtur hjá ungum dýrum með opnar vaxtarplötur við meðal sermisþéttni bevacízúmabs undir þeirri meðal lækningalegu sermisþéttni sem búast má við hjá mönnum. Í kanínum var sýnt fram á að bevacízúmab hamlaði því að sár gréru við skammta undir ráðlögðum meðferðarskammti. Sýnt var fram á að áhrif á að sár gréru gengu að fullu til baka.

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar til þess að meta möguleikann á að bevacízúmab valdi stökkbreytingum og krabbameini.

Ekki hafa verið gerðar neinar sértækar rannsóknir á dýrum til þess að meta áhrif á frjósemi. Þó má gera ráð fyrir óæskilegum áhrifum á frjósemi kvendýra þar sem rannsóknir á eituráhrifum við endurtekna skammta hjá dýrum hafa sýnt fram á hömlur á þroska eggbúa og minnkun/skort á gulbúum og minnkun á þyngd eggjastokka og legs sem því tengist, sem og fækkun tíðahringja.

Sýnt hefur verið fram á að bevacízúmab hefur eituráhrif á fósturvísa og er vansköpunarvaldandi þegar það er gefið kanínum. Meðal þeirra áhrifa sem komu fram var minnkun á líkamsþyngd móðurdýrs og fósturs, aukinn fjöldi fósturláta og aukin tíðni sértækra, sýnilegra vanskapana og vanskapana á beinagrind hjá fóstrum. Óæskileg áhrif á fóstur komu fram við alla rannsóknarskammta, en minnsti skammturinn olli meðal sermisþéttni sem var um þrisvar sinnum hærri en hjá mönnum sem fengu 5 mg/kg á 2 vikna fresti. Upplýsingar um vanskapanir á fóstrum sem sést hafa eftir markaðssetningu lyfsins eru í kafla 4.6 og 4.8.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Trehalós díhýdrat
Natríumfosfat einhýdrat
Tvínatríumfosfat
Pólýsorbat 20
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem eru talin upp í kafla 6.6.

Þéttniháð rýrnun á bevacízúmabi kom fram þegar það var þynnt með glúkósalausnum (5%).

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

36 mánuðir

Þynnt lyf

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 30 daga við 2°C til 8°C og 48 klukkustundir til viðbótar, við hitastig undir 30°C í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Sé lyfið ekki notað strax, er geymslutími og aðstæður meðan á notkun stendur á ábyrgð notanda og ætti yfirleitt ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema lausnin hafi verið þynnt við stýrðar og gildaðar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

4 ml af lausn í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (klóróbútýlgúmmí) sem inniheldur 100 mg af bevacízúmabi.
16 ml af lausn í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (klóróbútýlgúmmí) sem inniheldur 400 mg af bevacízúmabi.

Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki má hrista hettuglasið.

Starfsfólk í heilbrigðisþjónustu á að blanda Alymsys að viðhafðri smitgát til að tryggja að blönduð lausnin sé sæfð. Nota á sæfða nál og sprautu til að undirbúa Alymsys.

Draga á upp það magn af bevacízúmabi sem þarf og þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf að því rúmmáli sem ætlað er fyrir skammt. Styrkleiki endanlegrar bevacízúmab lausnar á að vera á bilinu 1,4 mg/ml til 16,5 mg/ml. Í flestum tilvikum er hægt að þynna það magn af Alymsys sem á að nota með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf að heildarrúmmáli 100 ml.

Ekki hefur orðið vart við neinn ósamrýmanleika milli Alymsys og poka eða innrennslisbúnaðar úr pólývínýlklóríði eða pólýólefíni.

Skoða á stungulyf fyrir gjöf með tilliti til agna og litabreytinga.

Alymsys er einungis einnota þar sem lyfið inniheldur ekki rotvarnarefni. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1509/001 – 100 mg/4 ml
EU/1/20/1509/002 – 400 mg/16 ml

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. mars 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

E. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spánn

mAbxience S.A.U.
Calle Jose Zabala 1040
Garin, B1619JNA
Buenos Aires, Argentína

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spánn

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Alymsys 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
bevacízúmab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas af þykkni inniheldur 100 mg af bevacízúmabi.

3. HJÁLPAREFNI

Trehalós díhýdrat, natríumfosfat einhýdrat, tvínatríumfosfat, pólýsorbat 20, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas með 4 ml
100 mg/4 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1509/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Alymsys 25 mg/ml sæft þykkni
bevacízúmab
IV eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg/4 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Alymsys 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
bevacízúmab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas af þykkni inniheldur 400 mg af bevacízúmabi.

3. HJÁLPAREFNI

Trehalós díhýdrat, natríumfosfat einhýdrat, tvínatríumfosfat, pólýsorbat 20, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas með 16 ml
400 mg/16 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1509/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Alymsys 25 mg/ml sæft þykkni
bevacízúmab
IV eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

400 mg/16 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Alymsys 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
bevacízúmab

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Alymsys og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Alymsys
3. Hvernig nota á Alymsys
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Alymsys
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Alymsys og við hverju það er notað

Alymsys inniheldur virka efnið bevacízúmab sem er manngert, einstofna mótefni (tegund próteina sem venjulega eru framleidd af ónæmiskerfinu til að aðstoða við varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini). Bevacízúmab binst sértækt próteini sem kallast vaxtarþáttur innanþekju æða í mönnum (VEGF, vascular endothelial growth factor) og er að finna í þekju blóð- og vessaæða líkamans. VEGF-próteinið veldur því að æðar í æxlum vaxa, en þær sjá æxlinu fyrir næringu og súrefni. Þegar bevacízúmab hefur bundist VEGF er komið í veg fyrir æxlisvöxt með því að hamla vexti æðanna sem sjá æxlinu fyrir næringu og súrefni.

Alymsys er lyf sem notað er hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið krabbamein í þörmum, þ.e. ristli eða endaþarmi. Alymsys er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur flúorópýrímídín lyf.

Alymsys er einnig notað til meðferðar við brjóstakrabbameini með meinvörpum hjá fullorðnum sjúklingum. Þegar það er notað hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein er það gefið með krabbameinslyfjum sem kallast paclítaxel eða capecítabín.

Alymsys er einnig notað til meðferðar við langt gengnu lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð hjá fullorðnum sjúklingum. Alymsys er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínum.

Alymsys er einnig notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, þegar krabbameinsfrumurnar eru með tilteknar stökkbreytingar í próteini sem nefnist EGFR (epidermal growth factor receptor, viðtaki fyrir þekjufrumuvaxtarþátt). Alymsys er þá gefið ásamt erlótíníbi.

Alymsys er einnig notað til meðferðar við langt gengnu nýrnakrabbameini hjá fullorðnum sjúklingum. Þegar það er notað hjá sjúklingum með nýrnakrabbamein er það gefið með annarri tegund af lyfi sem nefnist interferón.

Alymsys er einnig notað til meðferðar við langt gengnu þekjufrumukrabbameini í eggjastokkum, krabbameini í eggjaleiðurum og krabbameini í lífhimnu hjá fullorðnum sjúklingum. Þegar lyfið er notað hjá sjúklingum með þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum eða krabbamein í lífhimnu er það notað ásamt carboplatíni og paclítaxeli.

Þegar lyfið er notað handa fullorðnum sjúklingum með langt gengið þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum eða krabbamein sem á upptök í lífhimnu þar sem sjúkdómur hefur komið upp aftur a.m.k. 6 mánuðum eftir síðustu krabbameinsmeðferð með lyfi sem inniheldur platínu, er Alymsys gefið ásamt carboplatíni og gemcítabíni eða ásamt carboplatíni og paclítaxeli.

Þegar lyfið er notað handa fullorðnum sjúklingum með langt gengið þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum eða krabbamein sem á upptök í lífhimnu þar sem sjúkdómur hefur komið upp aftur áður en 6 mánuðir eru liðnir frá síðustu krabbameinsmeðferð með lyfi sem inniheldur platínu, er Alymsys gefið ásamt paclítaxeli tópótecani eða pegýleruðu doxórúbicíni í lípósómum.

Alymsys er einnig notað handa fullorðnum sjúklingum til meðferðar við krabbameini í leghálsi sem er þrálátt, endurkomið eða með meinvörpum. Alymsys er gefið ásamt paclítaxeli og cisplatíni eða að öðrum kosti með paclítaxeli og tópótecani hjá sjúklingum sem ekki geta fengið meðferð með platínusamböndum.

2. Áður en byrjað er að nota Alymsys

Ekki má nota Alymsys:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir bevacízúmabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir frumuafurðum úr eggjastokkum kínverskra hamstra (CHO) eða öðrum raðbrigða manna- eða mannaaðlöguðum mótefnum.
- ef þungun er til staðar.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Alymsys er notað.

- Hugsanlegt er að Alymsys auki hættu á því að fram komi rof í þarmavegg. Ef þú ert með sjúkdóm sem veldur bólgu í kviðarholi (t.d. sarpbólgu, magasár, ristilbólgu sem tengist krabbameinslyfjameðferð) skaltu ræða við lækninn.

- Alymsys getur aukið hættu á myndun afbrigðilegra tenginga eða ganga milli tveggja líffæra eða æða. Hættan á myndun tenginga milli legganga og einhvers hluta meltingarvegar getur verið aukin hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem er þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum.

- Lyfið getur aukið hættu á blæðingu eða að sár grói ekki eftir skurðaðgerð. Ef uppskurður er fyrirhugaður, ef stór skurðaðgerð hefur verið framkvæmd á síðastliðnum 28 dögum eða ef sár hafa enn ekki gróið eftir skurðaðgerð, á ekki að nota þetta lyf.

- Alymsys getur aukið hættu á því að fram komi alvarlegar sýkingar í húð eða dýpri vefjalögum undir húð, einkum ef göt hafa komið á meltingarveg eða vandamál hafa verið með sáragræðslu.

- Alymsys getur aukið líkur á háum blóðþrýstingi. Ef þú ert með háan blóðþrýsting sem er ekki haldið í skefjum með blóðþrýstingslyfjum skaltu ræða við lækninn, þar sem mikilvægt er að ganga úr skugga um að blóðþrýstingurinn sé í lagi áður en meðferð með Alymsys er hafin.

- Ef þú ert með eða hefur verið með slagæðargúlp (útvíkkun og veikingu æðaveggs) eða rof í

æðavegg.

- Lyfið eykur hættu á að prótein sé í þvagi, einkum ef þú ert með háan blóðþrýsting.

- Hætta á blóðtappa í slagæðum (ein gerð æða) getur aukist ef þú ert eldri en 65 ára, ef þú ert með sykursýki eða ef þú hefur áður fengið blóðtappa í slagæð. Ræddu við lækni þinn, þar sem blóðtappar í slagæð geta leitt til hjartaáfalls eða heilablóðfalls.

- Alymsys getur einnig aukið hættu á blóðtappa í bláæðum (ein gerð æða).

- Lyfið getur valdið blæðingu, einkum æxlistengdri blæðingu. Ræddu við lækninn ef þú eða fjölskylda þín hafið tilhneigingu til blæðingavanda eða ef þú tekur blóðþynningarlyf af einhverjum ástæðum.

- Alymsys getur valdið blæðingu í eða við heilann. Ræddu þetta við lækninn ef þú ert með krabbamein með meinvörpum sem hefur áhrif á heilann.

- Hugsanlegt er að Alymsys geti aukið hættu á blæðingum í lungum, þar með talið blóðhósta og blóðspýtingu. Ræddu við lækninn ef þú hefur tekið eftir slíku.

- Alymsys getur aukið hættuna á hjartabilun. Mikilvægt er að læknirinn viti hvort þú hefur einhvern tíma fengið antracýclín (t.d. doxórúbícín sem er sérstök gerð krabbameinslyfja, notuð til að meðhöndla sumar tegundir krabbameins) eða fengið geislameðferð á brjóstkassa eða ert með hjartasjúkdóm.

- Alymsys getur valdið sýkingum og fækkað daufkyrningum í blóði (tegund blóðfrumna sem er mikilvæg fyrir varnir gegn bakteríum).

- Hugsanlegt er að Alymsys geti valdið ofnæmi (þ.m.t. bráðaofnæmislosti) og/eða innrennslisviðbrögðum (viðbrögðum sem tengjast lyfjagjöfinni). Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú hefur áður fundið fyrir vandamálum eftir inndælingu lyfja, svo sem sundli/yfirliðstilfinningu, andnauð, þrota eða útbrotum á húð.

- Sjaldgæfur taugakvilli sem kallast afturkræfur aftari heilakvilli (PRES) hefur verið tengdur meðferð með Alymsys. Ef þú ert með höfuðverk, sjóntruflanir, rugl eða flog, með eða án hækkunar á blóðþrýstingi, skalt þú hafa samband við lækninn.

- Tilkynnt hefur verið um beindrep annars staðar en í kjálka hjá sjúklingum undir 18 ára aldri sem hafa fengið meðferð með Alymsys. Verkur í munni, tönnum og/eða kjálka, þroti eða sár í munni, dofi eða tilfinning um aukna þyngd kjálka eða ef tennur losna geta verið einkenni beinskemmda í kjálkanum (beindrep). Láttu lækninn eða tannlækni vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverju þessara einkenna.

Þetta á að ræða við lækninn, jafnvel þótt lýsingarnar hér að framan eigi aðeins við um liðna atburði. Áður en þú færð Alymsys og meðan á meðferð með Alymsys stendur:

- ef þú ert með eða hefur verið með verk í munni, tönnum og/eða kjálka, þrota eða sár í munni, dofa eða tilfinningu um aukna þyngd kjálka eða ef tennur losna skalt þú láta lækninn eða tannlækni vita tafarlaust,
- ef til stendur að þú gangist undir ífarandi tannmeðferð eða tannaðgerð; láttu tannlækninn vita að þú ert á meðferð með Alymsys, einkum ef þú færð samtímis eða hefur áður fengið bisfosfónöt með inndælingu í æð.

Hugsanlega verður þér ráðlagt að fara í skoðun hjá tannlækni áður en þú hefur meðferð með Alymsys.

Alymsys hefur verið þróað og framleitt til meðferðar við krabbameini með innrennsli í blóðrás. Lyfið hefur ekki verið þróað og framleitt til inndælingar í auga. Slík notkun þess hefur því ekki verið

samþykkt. Eftirtaldar aukaverkanir geta komið fram þegar Alymsys er sprautað beint í auga (ósamþykkt notkun):

- sýking eða bólga í auganu sjálfu,
- rauð augu, litlar agnir eða blettir fyrir augum, augnverkur,
- blettir með leiftrum fyrir augum, sem geta leitt til sjónskerðingar,
- aukinn augnþrýstingur,
- blæðing í auga.

Börn og unglingar
Notkun Alymsys handa börnum og unglingum yngri en 18 ára er ekki ráðlögð, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og ávinning hjá þessum sjúklingahópum.

Notkun annarra lyfja samhliða Alymsys
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Gjöf Alymsys samtímis öðru lyfi sem nefnist sunitinib malat (notað við krabbameini í nýrum og meltingarfærum), getur valdið alvarlegum aukaverkunum. Ræddu við lækninn til að ganga úr skugga um að þú fáir þessi lyf ekki samtímis.

Láttu lækninn vita ef þú færð meðferð sem byggir á platínusamböndum eða taxönum við lungnakrabbameini eða brjóstakrabbameini með meinvörpum. Slík meðferð ásamt Alymsys getur aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum.

Láttu lækninn vita ef þú hefur nýverið fengið eða ert í geislameðferð.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi
Þetta lyf má ekki nota á meðgöngu. Alymsys getur skaðað ófætt barn þar sem það getur stöðvað myndun nýrra æða. Læknirinn á að gefa ráð varðandi notkun getnaðarvarna á meðan á meðferð með Alymsys stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir síðasta skammt af Alymsys.

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Alymsys stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir síðasta skammt af Alymsys þar sem lyfið getur truflað vöxt og þroska barnsins.

Alymsys getur skert frjósemi kvenna. Ræddu við lækninn til að fá frekari upplýsingar.

Konur á barneignaraldri (konur sem hafa blæðingar) geta orðið varar við óreglulegar blæðingar eða að blæðingar falli úr og geta upplifað ófrjósemi. Konur sem hyggja á barneignir ættu að ræða þetta við lækninn áður en meðferð hefst.

Akstur og notkun véla
Ekki hefur verið sýnt fram á að Alymsys skerði hæfni til aksturs eða stjórnunar tækja eða véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um svefndrunga og yfirlið í tengslum við notkun Alymsys. Ef þú finnur fyrir einkennum sem hafa áhrif á sjón þína, einbeitingu eða viðbragðsgetu skalt þú ekki aka eða stjórna vélum fyrr en einkennin ganga til baka.

Alymsys inniheldur natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríumi í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Alymsys

Skömmtun og tíðni lyfjagjafar
Skammturinn af Alymsys fer eftir líkamsþyngd og þeirri gerð krabbameins sem meðhöndla á. Ráðlagður skammtur er 5 mg, 7,5 mg, 10 mg eða 15 mg á hvert kíló líkamsþyngdar sjúklings. Læknirinn ávísar þeim skammti af Alymsys sem hentar hverjum og einum. Alymsys er gefið einu sinni á 2 eða 3 vikna fresti. Fjöldi innrennslisgjafa fer eftir svörun við meðferðinni, en meðferð með Alymsys á að halda áfram þar til lyfið hættir að stöðva æxlisvöxtinn. Læknirinn ræðir þetta við þig.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið
Ekki má hrista hettuglasið. Alymsys er innrennslisþykkni, lausn. Í samræmi við ávísaðan skammt er allt innihald Alymsys hettuglassins eða hluti þess þynnt með natríumklóríðlausn fyrir notkun. Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur þynnta Alymsys lausnina með innrennsli í bláæð (um æðaslöngu). Fyrsta innrennslið er gefið á 90 mínútum. Ef það þolist vel, má gefa annað innrennslið á 60 mínútum. Síðari innrennsli má gefa á 30 mínútum.

Rjúfa á gjöf Alymsys um hríð
- ef blóðþrýstingur verður verulega hár, svo meðhöndla þarf með blóðþrýstingslyfjum,
- ef upp koma vandamál við að sár grói eftir skurðaðgerð,
- við skurðaðgerð.

Hætta á alveg að gefa Alymsys ef fram kemur
- verulega hár blóðþrýstingur sem ekki nást tök á með blóðþrýstingslyfjum eða ef skyndilega verður mikil hækkun á blóðþrýstingi,
- prótein í þvagi ásamt bjúg í líkamanum,
- rof á þarmavegg,
- óeðlileg tenging eða göng milli barka og vélinda, milli innvortis líffæra og húðar, milli legganga og einhvers hluta meltingarvegar eða milli annarra vefja sem almennt tengjast ekki (fistill), og læknirinn metur að sé alvarlegt,
- alvarleg sýking í húð eða dýpri vefjalögum undir húð,
- blóðtappi í slagæðum,
- blóðtappi í lungnaæðum,
- hvers kyns alvarleg blæðing.

Ef stærri skammtur af Alymsys en mælt er fyrir um er gefinn
- getur komið fram slæmt mígreni. Ef slíkt gerist, á strax að tala við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

Ef Alymsys skammtur gleymist
- ákveður læknirinn hvenær gefa á næsta skammt af Alymsys. Þetta á að ræða við lækninn.

Ef meðferð með Alymsys er hætt
Ef Alymsys meðferð er stöðvuð geta áhrif á æxlisvöxt stöðvast. Ekki á að stöðva Alymsys meðferð án þess að það hafi verið rætt við lækninn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram þegar Alymsys var gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð. Ekki er þar með sagt að þessar aukaverkanir hafi endilega verið af völdum Alymsys.

Ofnæmisviðbrögð
Ef þú færð ofnæmisviðbrögð skaltu gera lækninum eða heilbrigðisstarfsmanni viðvart án tafar. Einkennin geta m.a. verið öndunarerfiðleikar eða verkur fyrir brjósti. Þú gætir einnig fundið fyrir roða eða hita í húð eða útbrotum, kuldahrolli og skjálfta, ógleði eða uppköstum, þrota, yfirliðstilfinningu, hröðum hjartslætti og meðvitundarleysi.

Leitið tafarlaust aðstoðar ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fyrir.

Meðal alvarlegra aukaverkana sem geta verið **mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10) eru:
- hár blóðþrýstingur,
- doði eða náladofi í höndum eða fótum,
- fækkun frumna í blóði, þar á meðal hvítra blóðkorna sem hjálpa við að vinna á sýkingum (þessu getur fylgt hiti) og frumna sem hjálpa til við storknun blóðsins,
- þróttleysis- og máttleysistilfinning,
- þreyta,
- niðurgangur, ógleði, uppköst og kviðverkur.

Meðal alvarlegra aukaverkana sem geta verið **algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10) eru:
- garnarof,
- blæðing, að meðtalinni blæðingu í lungum hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð,
- stífla í slagæðum af völdum blóðtappa,
- stífla í bláæðum af völdum blóðtappa,
- stífla í lungnaæðum af völdum blóðtappa,
- stífla í bláæðum í fótleggjum af völdum blóðtappa,
- hjartabilun,
- erfiðleikar við að fá sár til að gróa eftir skurðaðgerð,
- roði, flögnun, eymsli, verkur eða blöðrumyndun á fingrum eða fótum,
- fækkun rauðra blóðkorna í blóði,
- þróttleysi,
- kvillar í maga eða meltingarvegi,
- vöðvaverkir og liðverkir, máttleysi í vöðvum,
- munnþurrkur ásamt þorsta og/eða minna eða dekkra þvag,
- bólga í slímhúð í munni eða meltingarvegi, lungum eða loftvegi, æxlunarfærum eða þvagrás,
- sár í munni eða vélinda, sem geta valdið verkjum og kyngingarerfiðleikum,
- verkir, að meðtöldum höfuðverk, bakverk og verk á grindarholssvæði eða endaþarmssvæði,
- staðbundin uppsöfnun graftar,
- sýking, og einkum sýking í blóði eða blöðru,
- minnkað blóðstreymi til heila eða heilablóðfall,
- syfja,
- blóðnasir,
- aukinn hjartsláttur (púls),
- teppa í þörmum,
- óeðlilegar þvagprufur (prótein í þvagi),
- mæði eða lítið magn af súrefni í blóði,
- sýkingar í húð eða dýpri lögum undirhúðar,
- fistlar: óeðlileg tenging sem líkist röri á milli innvortis líffæra og húðar eða annarra vefja sem almennt tengjast ekki, þ.m.t. tengingar milli legganga og meltingarvegar hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi.
- ofnæmisviðbrögð (meðal einkenna geta verið öndunarerfiðleikar, roði í andliti, útbrot, lágur blóðþrýstingur eða hár blóðþrýstingur, lítil súrefnismettun í blóði, brjóstverkur eða ógleði/uppköst),

Meðal alvarlegra aukaverkana sem geta verið **mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000) eru:

- skyndileg alvarleg ofnæmisviðbrögð með öndunarerfiðleikum, þrota, yfirliðstilfinningu, hröðum hjartslætti, svitamyndun og meðvitundarleysi (bráðaofnæmislost).

Meðal aukaverkana sem geta verið alvarlegar en **tíðni er ekki þekkt** (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum) eru:

- alvarleg sýking í húð eða dýpri vefjalögum undir húð, einkum ef meltingarvegur hefur rofnað eða ef erfiðleikar hafa verið við að fá sár til að gróa,
- skert frjósemi hjá konum (sjá frekari upplýsingar hér aftar, á eftir upptalningu aukaverkana),
- heilakvilli, meðal einkenna eru flog (kast), höfuðverkur, ringlun og breytingar á sjón (afturkræfur aftari heilakvilli, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)),
- einkenni sem benda til breytinga á eðlilegri heilastarfsemi (höfuðverkur, sjóntruflanir, rugl eða flog), ásamt háum blóðþrýstingi,
- útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar),
- stífla í örsmáum æðum í nýrum,
- óeðlilega hár blóðþrýstingur í lungnaæðum sem veldur auknu álagi á hægri helming hjartans,
- gat á brjóskplötunni sem skilur að nasirnar (miðsnes),
- gat á maga eða þörmum,
- opið sár eða gat á yfirborði maga eða smáþarma (meðal einkenna geta verið kviðverkur, þembutilfinning, svartar og tjörukenndar hægðir eða blóð í hægðum eða blóðug uppköst),
- blæðing frá neðri hluta ristils,
- sár í tannholdi allt inn að kjálkabeini, sem gróa ekki og geta tengst verk og bólgu í nærliggjandi vefjum (sjá frekar í málsgreinunum fyrir neðan upptalningu aukaverkana),
- gat á gallblöðru (meðal einkenna geta verið kviðverkur, hiti eða ógleði/uppköst).

Leitið aðstoðar eins fljótt og hægt er ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fyrir.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10) sem voru ekki alvarlegar eru meðal annars:

- hægðatregða,
- lystarleysi,
- hiti,
- augnkvillar (þar með talin aukin táraseyting),
- breyting á tali,
- breyting á bragðskyni,
- nefrennsli,
- húðþurrkur, flögnun og bólga í húð, breyting á litarafti,
- minnkuð líkamsþyngd,
- blóðnasir.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10) sem voru ekki alvarlegar eru meðal annars:

- raddbreytingar og hæsi.

Sjúklingar eldri en 65 ára eru í aukinni hættu á að fá eftirtaldar aukaverkanir:

- blóðtappi í slagæðum sem getur valdið heilablóðfalli eða hjartaslagi,
- fækkun hvítra blóðkorna í blóði og frumna sem hjálpa til við storknun blóðsins,
- niðurgangur,
- ógleði,
- höfuðverkur,
- þreyta,
- hár blóðþrýstingur.

Alymsys getur einnig valdið breytingum á rannsóknarstofuprófum sem læknirinn gerir. Meðal þeirra eru fækkun hvítra blóðkorna, einkum daufkyrninga (ein gerð hvítra blóðkorna sem stuðlar að vörn gegn sýkingum) í blóði, að prótein finnst í þvagi, lækkun á kalíum, natríum eða fosfór (steinefni) í blóði, hækkaður blóðsykur, hækkaður alkalískur fosfatasi (ensím), hækkað gildi kreatíníns í sermi (prótein sem mælt er í blóðsýnum til að athuga hversu vel nýru þín starfa); lækkun á blóðrauða (finnst í rauðum blóðkornum, sem súrefni berst með) sem getur verið alvarleg.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Alymsys

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri öskju og merkimiða á hettuglasi á eftir skammstöfuninni EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli. (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Innrennslislausnir á að nota tafarlaust eftir þynningu. Ef lausnin er ekki notuð tafarlaust eru geymslutími og geymsluskilyrði við notkun á ábyrgð notandans og á yfirleitt ekki að geyma lausnina lengur en í 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema innrennslislausnir hafi verið útbúnar í dauðhreinsuðu umhverfi. Ef lyfið hefur verið þynnt í dauðhreinsuðu umhverfi er Alymsys stöðugt í allt að 30 daga við 2°C til 8°C eftir þynningu og í allt að 48 klukkustundir við hitastig lægra en 30°C.

Ekki nota Alymsys ef þú tekur eftir ögnum eða litabreytingu fyrir lyfjagjöf.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Alymsys inniheldur
- Virka innihaldsefnið er bevacízúmab. Hver ml af þykkni inniheldur 25 mg af bevacízúmabi, sem samsvarar 1,4 til 16,5 mg/ml þegar þynnt er samkvæmt ráðleggingum.
- Hvert 4 ml hettuglas inniheldur 100 mg af bevacízúmabi, sem samsvarar 1,4 mg/ml þegar þynnt er samkvæmt ráðleggingum.
- Hvert 16 ml hettuglas inniheldur 400 mg af bevacízúmabi, sem samsvarar 16,5 mg/ml þegar þynnt er samkvæmt ráðleggingum.
- Önnur innihaldsefni eru trehalós díhýdrat, natríumfosfat einhýdrat, tvínatríumfosfat, pólýsorbat 20 og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „Alymsys inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Alymsys og pakkningastærðir
Alymsys er innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni). Þykknið er litlaus til gul- eða brúnleitur vökvi með ópalbjarma í glerhettuglasi með gúmmítappa. Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af bevacízúmabi í 4 ml af lausn eða 400 mg af bevacízúmabi í 16 ml af lausn. Hver pakkning af Alymsys inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi
Mabxience Research SL

C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Spánn

Framleiðandi
GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edifício GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spánn

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien
Mabxience Research SL
Tél/Tel: +34 917 711 500

България
Zentiva, k.s.
Тел.: +35924417136

Česká republika
Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111

Danmark
Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Deutschland
Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010

Eesti
Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308

Ελλάδα
Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

España
Cipla Europe NV sucursal en España
Tel: +34 91 534 16 73

France
Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219

Hrvatska
Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830

Lietuva
Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

Luxembourg/Luxemburg
Mabxience Research SL
Tél/Tel: +34 917 711 500

Magyarország
Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058

Malta
Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796

Nederland
Medical Valley Invest AB
Tel.: +46 40 122131

Norge
Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Österreich
G.L. Pharma GmbH
Tel: +43 3136 82577

Polska
Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 375 92 00

Portugal
Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360

România
ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597

Ireland
Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia
Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631

Κύπρος
Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

Slovenija
Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408

Slovenská republika
Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010

Suomi/Finland
Medical Valley Invest AB
Puh/Tel: +46 40 122131

Sverige
Medical Valley Invest AB
Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)
Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <{MM/ÁÁÁÁ}><{mánuður ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu