ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aybintio 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conţine bevacizumab 25 mg*.
Fiecare flacon a 4 ml conţine bevacizumab 100 mg.
Fiecare flacon a 16 ml conţine bevacizumab 400 mg.
Pentru recomandări privind diluarea şi alte instrucţiuni de manipulare, vezi pct. 6.6.

*Bevacizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinant obţinut prin tehnologie ADN în celule ovariene de hamster chinezesc.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă (concentrat steril).

Lichid limpede până la uşor opalescent, incolor până la brun deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Aybintio, administrat în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom metastazat de colon sau rect.

Aybintio, administrat în asociere cu paclitaxel este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar metastazat. Pentru informaţii suplimentare referitoare la statusul receptorului 2 al factorului de creştere epidermal uman (HER2), vezi pct. 5.1.

Aybintio, administrat în asociere cu capecitabină este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar metastazat la care tratamentul cu alte opţiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat. Pacienţii la care s-au administrat scheme terapeutice conţinând taxani şi antracicline, ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni, trebuie excluşi din tratamentul cu Aybintio în asociere cu capecitabină. Pentru informaţii suplimentare referitoare la statusul HER2, vezi pct. 5.1.

Aybintio, administrat în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, diferit de tipul histologic cu celule predominant scuamoase, avansat inoperabil, metastazat sau recurent.

Aybintio, administrat în asociere cu erlotinib, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, diferit de tipul histologic cu celule scuamoase, avansat inoperabil, metastazat sau recurent, cu mutaţii activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR) (vezi pct. 5.1).

Aybintio, administrat în asociere cu interferon alfa-2a este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm renal avansat şi/sau metastazat.

Aybintio, administrat în asociere cu carboplatină şi paclitaxel este indicat ca tratament de primă linie al pacientelor adulte cu neoplasm ovarian epitelial (stadiile FIGO (Federaţia Internaţională de Ginecologie şi Obstetrică) IIIB, IIIC şi IV), neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate (vezi pct. 5.1).

Aybintio, administrat în asociere cu carboplatină şi gemcitabină sau în asociere cu carboplatină şi paclitaxel, este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte la care s-a diagnosticat prima recidivă de neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, sensibile la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alţi inhibitori ai factorului de creştere a endoteliului vascular (FCEV) sau terapie ţintă asupra receptorului FCEV.

Aybintio, administrat în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală polietilenglicată este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, recurente, rezistente la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-au administrat mai mult de două scheme chimioterapice şi care nu au fost tratate anterior cu bevacizumab sau cu alţi inhibitori ai FCEV sau cu terapie ţintă asupra receptorului FCEV (vezi pct. 5.1).

Aybintio, administrat în asociere cu paclitaxel şi cisplatină sau, în mod alternativ, cu paclitaxel şi topotecan la pacientele cărora nu li se poate administra chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze şi mod de administrare

Nu agitați flaconul.

Aybintio trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Carcinom metastazat de colon sau rect (CmCR)

Doza recomandată de Aybintio administrată sub formă de perfuzie intravenoasă este fie de 5 mg/kg sau 10 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 2 săptămâni, fie 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală administrată o dată la interval de 3 săptămâni.

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Neoplasm mamar metastazat (NMm)

Doza recomandată de Aybintio este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 2 săptămâni sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Tratamentul de primă linie al NSCLC non-scuamos în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină

Aybintio se administrează în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină timp de până la 6 cicluri terapeutice, după care se administrează Aybintio în monoterapie până la progresia bolii.

Doza recomandată de Aybintio este de 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Beneficiul clinic la pacienţii cu NSCLC a fost demonstrat atât pentru doze de 7,5 mg/kg cât şi pentru doze de 15 mg/kg (vezi pct. 5.1).

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul de primă linie al NSCLC non-scuamos cu mutaţii activatoare ale EGFR în asociere cu erlotinib

Testarea mutaţiei EGFR trebuie să fie efectuată înainte de iniţierea tratamentului cu asocierea de Aybintio şi erlotinib. Este important să fie aleasă o metodologie bine validată şi solidă pentru a evita determinările fals negative sau fals pozitive.

Doza recomandată de Aybintio utilizat în asociere cu erlotinib este de 15 mg/kg greutate corporală administrată o dată la interval de 3 săptămâni sub formă de perfuzie intravenoasă.

Se recomandă ca tratamentul cu Aybintio în asociere cu erlotinib să fie continuat până la progresia bolii.

Pentru doze și modul de administrare a erlotinib, consultaţi varianta completă a informaţiilor de prescriere pentru erlotinib.

Neoplasm renal în stadiu avansat şi/sau metastazat (NRm)

Doza recomandată de Aybintio este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 2 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine şi neoplasm peritoneal primar

Tratamentul de primă linie
Aybintio se administrează în asociere cu carboplatină şi paclitaxel timp de până la 6 cicluri terapeutice, urmat de administrarea continuă a Aybintio ca monoterapie până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maximum 15 luni sau până la toxicitate inacceptabilă, oricare dintre acestea apare mai întâi. Doza recomandată de Aybintio este de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Tratamentul bolii recurente, sensibilă la chimioterapia cu săruri de platină
Aybintio este administrat în asociere cu carboplatină şi gemcitabină timp de 6 până la 10 cicluri terapeutice sau în asociere cu carboplatină şi paclitaxel timp de 6 până la 8 cicluri, urmat de administrarea continuă de Aybintio ca monoterapie până la constatarea progresiei bolii. Doza recomandată de Aybintio este de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Tratamentul bolii recurente, rezistentă la chimioterapia cu săruri de platină
Aybintio este administrat în asociere cu unul din următoarele medicamente - paclitaxel, topotecan (administrat săptămânal) sau doxorubicină lipozomală polietilenglicată. Doza recomandată de Aybintio este de 10 mg/kg corp, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, o dată la interval de 2 săptămâni. Atunci când Aybintio este administrat în asociere cu topotecan (administrat în zilele 1-5, o dată la interval de 3 săptămâni), doza recomandată de Aybintio este de 15 mg/kg corp, administrată sub formă de perfuzie intravenosă, o dată la interval de 3 săptămâni. Este recomandată continuarea tratamentului până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă (vezi pct. 5.1, studiul clinic MO22224).

Neoplasm de col uterin

Aybintio este administrat în asociere cu una din următoarele scheme chimioterapice: paclitaxel şi cisplatină sau paclitaxel şi topotecan.

Doza recomandată de Aybintio este de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Este recomandată continuarea tratamentului până la progresia bolii existente sau până la toxicitate inacceptabilă (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienţi

Pacienţi vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Pacienţi cu insuficienţă renală
Siguranţa şi eficacitatea nu au fost studiate la pacienţii cu insuficienţă renală (vezi pct. 5.2).

Pacienţi cu insuficienţă hepatică
Siguranţa şi eficacitatea nu au fost studiate la pacienţii cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea bevacizumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și, 5.2, însă nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Bevacizumab nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi în indicaţiile privind tratamentul neoplasmului de colon, rect, mamar, bronhopumonar, ovarian, al trompelor uterine, peritoneal, de col uterin şi renal.

Mod de administrare

Aybintio este pentru administrare intravenoasă. Doza iniţială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, a doua perfuzie poate fi administrată pe durata a 60 minute. Dacă perfuzia administrată pe durata a 60 minute este bine tolerată, toate perfuziile următoare pot fi administrate pe durata a 30 minute.

Nu se administrează prin injecţie intravenoasă rapidă sau *bolus*.

Nu se recomandă reducerea dozelor în cazul apariţiei reacţiilor adverse. Dacă este indicat, terapia trebuie întreruptă fie permanent, fie temporar, conform recomandărilor de la pct. 4.4.

Precauţii care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Pentru instrucţiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Perfuziile cu Aybintio nu trebuie administrate sau amestecate cu soluţii de glucoză. Acest medicament nu trebuie administrat împreună cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

4.3 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la medicamentele obţinute pe celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) sau la alţi anticorpi recombinanţi umani sau umanizaţi.
- Sarcină (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Perforaţii gastro-intestinale (GI) şi fistule (vezi pct. 4.8)
Pacienţii trataţi cu bevacizumab prezintă un risc crescut de apariţie a perforaţiei gastro-intestinale şi de perforaţie a vezicii biliare. Procesul inflamator intraabdominal poate fi un factor de risc pentru perforaţiile gastro-intestinale la pacienţii cu carcinom metastazat de colon sau rect şi, ca urmare, tratamentul acestor pacienţi trebuie făcut cu prudenţă. Radioterapia efectuată anterior este un factor de risc pentru apariţia perforaţiei GI la pacientele cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat tratate cu bevacizumab, toţi pacienţii cu perforaţie GI prezentând antecedente de radioterapie. Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienţii la care apare perforaţie gastro-intestinală.

Fistule GI-vaginale în studiul GOG-0240
Pacientele cărora li se administrează bevacizumab pentru tratatea neoplasmului de col uterin persistent, recurent sau metastazat, prezintă un risc crescut de apariţie a fistulelor localizate între vagin şi orice parte a tractului GI (fistule gastro-intestinal-vaginale). Radioterapia efectuată anterior este un factor de risc major pentru apariţia fistulelor GI-vaginale, toţi pacienţii cu perforaţie gastro-intestinală prezentând antecedente de radioterapie. Recurenţa neoplaziei în cazul în care există antecedente de radioterapie este un factor de risc important suplimentar în apariţia fistulelor GI-vaginale.

Fistule care nu sunt localizate la nivelul tractului GI (vezi pct. 4.8)
În timpul tratamentului cu bevacizumab, pacienţii pot prezenta un risc crescut de a dezvolta fistule. Se va întrerupe definitiv tratamentul cu Aybintio la pacienţii cu fistulă traheoesofagiană (TE) sau orice fistulă de Grad 4 [Institutul Naţional de Cancer din S.U.A.– Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (NCI-CTCAE versiunea 3.0)]. Sunt disponibile informaţii limitate privind continuarea administrării de bevacizumab la pacienţii cu alte tipuri de fistulă. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Aybintio în cazurile de fistulă internă la alt nivel decât tractul gastro-intestinal.

Complicaţiile privind cicatrizarea plăgilor (vezi pct. 4.8)
Bevacizumabul poate afecta în sens negativ procesul de cicatrizare a plăgilor. Au fost raportate complicaţii grave privind cicatrizarea plăgilor, inclusiv complicaţii la nivelul anastomozei, cu evoluţie letală. Tratamentul nu trebuie iniţiat timp de cel puţin 28 de zile după o intervenţie chirurgicală majoră sau până la vindecarea completă a plăgii chirurgicale. În cazul pacienţilor care au prezentat complicaţii ale cicatrizării plăgilor în timpul terapiei, tratamentul trebuie oprit până la vindecarea completă a plăgii. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul când se programează o intervenţie chirurgicală.

La pacienţii trataţi cu bevacizumab au fost raportate cazuri rare de apariţie a fasceitei necrozante, inclusiv cazuri letale. De regulă, această afecţiune este o consecinţă a complicaţiilor privind cicatrizarea plăgilor, perforaţiei gastro-intestinale sau formării de fistule. La pacienţii la care apare

fasceita necrozantă, tratamentul cu Aybintio trebuie întrerupt, impunându-se instituirea imediată a tratamentului adecvat.

Hipertensiune arterială (vezi pct. 4.8)
La pacienţii trataţi cu bevacizumab s-a observat o incidenţă crescută a hipertensiunii arteriale. Datele de siguranţă clinică sugerează că incidenţa hipertensiunii arteriale pare a fi dependentă de doză. Înainte de iniţierea tratamentului cu Aybintio, hipertensiunea arterială existentă trebuie controlată corespunzător. Nu există date despre efectul bevacizumabului la pacienţii cu hipertensiune arterială necontrolată la momentul iniţierii tratamentului.

În general, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale în timpul tratamentului.

În cele mai multe cazuri, hipertensiunea arterială a fost controlată adecvat utilizând tratamentul antihipertensiv corespunzător situaţiei particulare a pacientului. Utilizarea diureticelor pentru tratamentul hipertensiunii arteriale nu este recomandată la pacienţii care urmează o schemă terapeutică care include cisplatină. Tratamentul cu Aybintio trebuie definitiv întrerupt dacă hipertensiunea arterială semnificativă clinic nu poate fi controlată adecvat cu terapie antihipertensivă, sau dacă la aceşti pacienţi apar crize hipertensive sau encefalopatie hipertensivă.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR) (vezi pct. 4.8)
Au fost raportate cazuri rare de pacienţi trataţi cu bevacizumab care au prezentat semne şi simptome asemănătoare SEPR, o boală neurologică rară, caracterizată printre altele de următoarele semne şi simptome: convulsii, cefalee, deteriorarea statusului mintal, tulburări de vedere sau orbire corticală, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Diagnosticul de SEPR necesită confirmare prin imagistică cerebrală, de preferinţă imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM). La pacienţii care dezvoltă SEPR, se recomandă tratamentul simptomelor specifice, inclusiv controlul hipertensiunii arteriale, şi întreruperea tratamentului cu Aybintio. Siguranţa reiniţierii terapiei cu bevacizumab la pacienţii care au avut SEPR nu este cunoscută.

Proteinurie (vezi pct. 4.8)
Pacienţii cu hipertensiune arterială în antecedente pot să prezinte un risc crescut de apariţie a proteinuriei dacă sunt trataţi cu bevacizumab. Există dovezi care sugerează că, toate gradele de proteinurie (Institutul Naţional de Cancer din S.U.A – Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse [NCI-CTCAE versiunea 3.0]) pot fi dependente de doză. Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul testării urinei prin metoda dipstick-urilor, înainte de începerea tratamentului şi în timpul tratamentului. A fost observată proteinurie de Grad 4 (sindrom nefrotic) la un procentaj de până la 1,4% dintre pacienții trataţi cu bevacizumab. Tratamentul trebuie înterupt definitiv la pacienţii la care sindromul nefrotic (NCI-CTCAE versiunea 3.0).

Tromboembolism arterial (vezi pct. 4.8)
În studiile clinice, incidenţa reacţiilor tromboembolice arteriale incluzând accidente vasculare cerebrale (AVC), accidente ischemice tranzitorii (AIT) şi infarcte miocardice (IM) a fost mai mare la pacienţii trataţi cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu cei trataţi numai cu chimioterapie.

Pacienţii cărora li se administrează bevacizumab în asociere cu chimioterapie, cu antecedente de evenimente tromboembolice arteriale, diabet zaharat sau cu vârsta peste 65 ani, prezintă un risc crescut de apariţie a reacţiilor tromboembolice arteriale în timpul tratamentului. Trebuie manifestată precauţie la tratarea acestor pacienţi cu Aybintio.

Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienţii la care apar reacţii tromboembolice arteriale.

Tromboembolism venos (vezi pct. 4.8)
În timpul tratamentului cu bevacizumab, pacienţii pot prezenta riscul dezvoltării de reacţii tromboembolice venoase, incluzând embolism pulmonar.

Pacientele cărora li se administrează bevacizumab în asociere cu paclitaxel şi cisplatină pentru tratarea neoplasmului de col uterin persistent, recurent sau metastazat, pot prezenta un risc crescut de apariţie a evenimentelor tromboembolice venoase.

Tratamentul cu Aybintio trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii tromboembolice, care pun în pericol viaţa (Grad 4), incluzând embolism pulmonar (NCI-CTCAE versiunea 3.0). Pacienţii cu reacţii tromboembolice de Grad ≤ 3 trebuie atent monitorizaţi (NCI-CTCAE versiunea 3.0).

Hemoragie
Pacienţii cărora li se administrează bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie, în special hemoragie asociată tumorii. Aybintio trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu hemoragie de Grad 3 sau 4 în timpul tratamentului cu bevacizumab (NCI-CTCAE versiunea 3.0) (vezi pct. 4.8).

Pe baza rezultatelor procedurilor imagistice sau a prezenţei semnelor şi simptomelor, pacienţii cu metastaze cerebrale netratate au fost excluşi în mod obişnuit din studiile clinice cu bevacizumab. Din acest motiv, la aceşti pacienţi, în studiile clinice randomizate, nu a fost evaluat în mod prospectiv riscul de hemoragii la nivelul SNC (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de sângerare la nivelul SNC şi tratamentul cu Aybintio trebuie înterupt în cazul depistării sângerării intracraniene.

Nu există informaţii referitoare la profilul de siguranţă al bevacizumab la pacienţii cu diateză hemoragică congenitală, coagulopatie dobândită sau la pacienţii care primesc doza maximă de anticoagulante pentru tratamentul tromboembolismului înainte de începerea tratamentului cu bevacizumab, deoarece aceşti pacienţi au fost excluşi din studiile clinice. Ca urmare, la aceşti pacienţi trebuie manifestată prudenţă înainte de începerea tratamentului. În orice caz, se pare că pacienţii care au dezvoltat tromboză venoasă în timpul tratamentului, nu au prezentat o rată crescută a hemoragiilor de Grad 3 sau mai mare atunci când au fost trataţi concomitent cu o doză maximă de warfarină şi bevacizumab (NCI-CTCAE versiunea 3.0).

Hemoragie pulmonară/hemoptizie
Pacienţii cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, cărora li se administrează bevacizumab pot prezenta risc de hemoragie pulmonară/hemoptizie gravă, şi în unele cazuri letală. Pacienţii cu hemoragie pulmonară/hemoptizie (> 2,5 ml sânge) nu trebuie trataţi cu bevacizumab.

Anevrisme și disecție arterială
Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienții cu sau fără hipertensiune arterială poate promova formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de inițierea tratamentului cu Aybintio, acest risc trebuie luat în considerare cu precauție la pacienții cu factori de risc cum sunt hipertensiunea arterială sau antecedentele de anevrisme.

Insuficienţă cardiacă congestivă (ICC) (vezi pct. 4.8)
Reacţii similare ICC au fost raportate în studiile clinice. Simptomele au variat de la declinul asimptomatic al fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng până la ICC simptomatică, care necesită tratament sau spitalizare. Atunci când sunt trataţi pacienţii cu boală cardiovasculară semnificativă clinic cum ar fi boala coronariană ischemică preexistentă sau insuficienţa cardiacă congestivă, trebuie manifestată prudenţă în timpul tratamentului cu bevacizumab.

Majoritatea pacienţilor care au dezvoltat ICC aveau neoplasm mamar metastazat şi au utilizat anterior tratament cu antracicline, radioterapie la nivelul peretului toracic stâng sau aveau alţi factori de risc pentru ICC.

La pacienţii din studiul AVF3694g la care s-a administrat tratament cu antracicline şi care nu au fost anterior trataţi cu antracicline, nu a fost observată o creştere a incidenţei tuturor gradelor de ICC în grupul tratat cu antracicline + bevacizumab, comparativ cu tratamentul doar cu antracicline. Reacţii de ICC de Grad 3 sau mai mare au fost oarecum mai frecvente în rândul pacienţilor la care s-a administrat bevacizumab în asociere cu chimioterapie decât la cei la care s-a administrat doar chimioterapie. Acest lucru este în concordanţă cu rezultatele pacienţilor din alte studii pentru neoplasmul mamar metastazat

la care nu s-a administrat tratament concomitent cu antracicline (NCI-CTCAE versiunea 3.0) (vezi pct. 4.8).

Neutropenie şi infecţii (vezi pct. 4.8)
O incidenţă crescută a neutropeniei severe, neutropeniei febrile sau a infecţiilor asociate sau nu cu neutropenie severă (inclusiv câteva decese), a fost observată la pacienţii cărora li s-au administrat regimuri de chimioterapie mielotoxică plus bevacizumab, comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat numai chimioterapie. Acest lucru a fost observat mai ales în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină sau taxani în tratamentul NSCLC, NMm şi în asociere cu paclitaxel şi topotecan, în cazul tratamentului pentru neoplasmul de col uterin persistent, recurent sau metastazat.

Reacţii de hipersensibilitate (inclusiv șoc anafilactic)/reacţii la administrarea perfuziei (vezi pct. 4.8)
Pacienţii pot prezenta risc de a dezvolta reacţii de hipersensibilitate (inclusiv șoc anafilactic)/reacţii la administrarea perfuziei. Aşa cum este de aşteptat pentru orice perfuzie cu un anticorp monoclonal umanizat, se recomandă supravegherea atentă a pacientului în timpul şi după administrarea de bevacizumab. Dacă apar astfel de reacţii, perfuzia trebuie întreruptă şi trebuie instituit tratament medical corespunzător. Nu se justifică o premedicaţie sistematică.

Osteonecroză de maxilar (ONM) (vezi pct. 4.8)
La pacienţii cu cancer trataţi cu bevacizumab au fost raportate cazuri de ONM, majoritatea acestora fiind trataţi anterior sau concomitent cu bifosfonaţi cu administrare intravenoasă, pentru care ONM reprezintă un risc identificat. Este necesară o atenţie deosebită atunci când se utilizează bevacizumab şi bifosfonaţi cu administrare intravenoasă, simultan sau secvenţial.

Intervenţiile stomatologice invazive reprezintă, de asemenea, un factor de risc identificat. Înaintea iniţierii tratamentului cu Aybintio trebuie luată în considerare o examinare dentară şi o prevenţie stomatologică adecvată. La pacienţii trataţi recent sau care sunt trataţi în prezent cu bifosfonaţi cu administrare intravenoasă, intervenţiile stomatologice invazive trebuie evitate, dacă este posibil.

Administrare intravitroasă
Aybintio nu este formulat pentru administrare intravitroasă.

Tulburări oculare
La pacienţii cu neoplasm, ca urmare a utilizării intravitroase – mod de administrare neaprobat - de bevacizumab preparat din flacoane care conţin forma farmaceutică aprobată pentru administrare intravenoasă, au fost raportate cazuri individuale şi grupuri de reacţii adverse oculare grave. Aceste reacţii includ endoftalmită infecţioasă, inflamaţie intraoculară ca de exemplu endoftalmită sterilă, uveită şi vitrită, dezlipire de retină, ruptură a epiteliului pigmentar retinian, creştere a tensiunii intraoculare, hemoragie intraoculară ca de exemplu hemoragie vitroasă sau hemoragie retiniană şi hemoragie conjunctivală. Unele dintre aceste reacţii au reducerea acuităţii vizuale în diferite grade, inclusiv orbire permanentă.

Efecte sistemice apărute ca urmare a administrării intravitroase
S-a demonstrat că administrarea intravitroasă în tratamentul anti-FCEV a determinat o scădere a concentraţiei factorului circulant FCEV. Ca urmare a administrării injectabile intravitroase a inhibitorilor FCEV, au fost raportate reacţii adverse sistemice, incluzând evenimente hemoragice non-oculare şi tromboembolice arteriale.

Insuficienţă ovariană/fertilitate
Bevacizumabul poate afecta fertilitatea femeilor (vezi pct. 4.6 şi 4.8). Ca urmare, înainte de începerea tratamentului cu bevacizumab, strategiile de conservare a fertilităţii trebuie discutate cu femeile aflate la vârsta fertilă.

Conținut de sodiu
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Efectul medicamentelor antineoplazice asupra farmacocineticii bevacizumab
Având ca bază rezultatele unor analize farmacocinetice ale populaţiei, nu a fost observată nicio interacţiune relevantă clinic asupra farmacocineticii bevacizumab în urma administrării concomitente cu chimioterapiei. Nu au existat diferenţe semnificative statistic sau relevante clinic între clearance-ul bevacizumab la pacienţii trataţi cu bevacizumab în monoterapie comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat bevacizumab în asociere cu interferon alfa-2a, erlotinib sau chimioterapice (IFL, 5-FU/LV, carboplatină/paclitaxel, capecitabină, doxorubicină sau cisplatină/gemcitabină).

Efectul bevacizumab asupra farmacocienticii altor medicamente antineoplazice
În cazul administrării concomitente a bevacizumab şi a interferon alfa 2a, erlotinib (şi metabolitul său activ OSI-420) sau al chimioterapicelor irinotecan (şi metabolitul său activ SN38), capecitabină, oxaliplatin (determinat prin măsurarea concentraţiei libere şi totale de săruri de platină) şi cisplatină, nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice relevante clinic. Nu se pot formula concluzii în ceea ce priveşte impactul bevacizumab asupra farmacocineticii gemcitabinei.

Asocierea bevacizumab şi malat de sunitinib
În două studii clinice efectuate la pacienţii cu carcinom renal metastazat, la 7 din 19 pacienţi trataţi cu bevacizumab (10 mg/kg la interval de două săptămâni) în asociere cu malat de sunitinib (50 mg zilnic), a fost raportată anemia hemolitică microangiopatică (AHMA).

AHMA este o afecţiune hemolitică în care poate să apară fragmentarea eritrocitelor, anemia şi trombocitopenia. În plus, la o parte dintre aceşti pacienţi au fost observate hipertensiune arterială (inclusiv crize hipertensive), creşterea creatininemiei şi simptome neurologice. Toate aceste simptome au fost reversibile la întreruperea tratamentului cu bevacizumab şi malat de sunitinib (vezi Hipertensiune arterială, Proteinurie, SEPR la pct. 4.4).

Asocierea cu terapii pe bază de săruri de platină sau taxani (vezi pct. 4.4 şi 4.8)
În special la pacienţii trataţi cu terapii pe bază de săruri de platină sau taxani pentru tratamentul NSCLC şi NMm a fost observată o creştere a frecvenţei de apariţie a neutropeniei severe, neutropeniei febrile sau infecţiei cu sau fără neutropenie severă (incluzând unele decese).

Radioterapie
Siguranţa şi eficacitatea administrării concomitente de bevacizumab şi radioterapie nu fost stabilite.

Anticorpii monoclonali ai EGFR (receptorul factorului de creştere epidermal) în asociere cu schema chimioterapică cu bevacizumab
Nu au fost efectuate studii de interacţiune. Pentru tratamentul NmCR, anticorpii monoclonali ai EGFR nu trebuie administraţi în asociere cu chimioterapia care conţine bevacizumab. La pacienţii cu NmCR, rezultatele din studiile randomizate de fază III, PACCE şi CAIRO-2 sugerează că utilizarea anticorpilor monoclonali anti-EGFR, panitumumab şi, respectiv cetuximab, în asociere cu bevacizumab plus chimioterapie, este însoţită de o scădere a SFP şi/sau SG şi de o creştere a toxicităţii, comparativ cu administrarea de bevacizumab plus chimioterapie.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului (şi până la 6 luni după tratament).

Sarcina
Nu există date din studiile clince privind utilizarea bevacizumabului la gravide. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcţiei de reproducere, incluzând malformaţii (vezi pct. 5.3). Este cunoscut faptul că imunoglobulinele IgG traversează placenta şi este de anticipat ca bevacizumabul să inhibe angiogeneza la făt şi ca urmare se suspectează că determină malformaţii congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. În perioada ulterioară punerii pe piaţă,

s-au raportat cazuri de anomalii fetale la femeile tratate cu bevacizumab administrat în monoterapie sau în asociere cu medicamente chimioterapice cunoscute ca având proprietăţi embriotoxice (vezi pct. 4.8). Bevacizumab este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea
Nu se cunoaşte dacă la om bevacizumab se excretează în laptele uman. Deoarece IgG maternă este eliminată în lapte iar bevacizumab ar putea afecta creşterea şi dezvoltarea sugarilor alăptaţi (vezi pct. 5.3), femeile care alăptează trebuie să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului şi nu trebuie să alăpteze cel puţin 6 luni după ultima doză de bevacizumab.

Fertilitatea
Studiile de toxicitate după administrare de doze repetate la animale, au arătat că bevacizumab poate avea un efect advers asupra fertilităţii femelelor (vezi pct. 5.3). Într-un studiu clinic de fază III, în tratamentul adjuvant la pacienţi cu neoplasm de colon, un substudiu la femei în premenopauză a arătat o incidenţă crescută a cazurilor noi de insuficienţă ovariană în grupul tratat cu bevacizumab, comparativ cu grupul de control. După întreruperea tratamentului cu bevacizumab, funcţia ovariană s-a restabilit la majoritatea pacientelor. Efectele pe termen lung ale tratamentului cu bevacizumab asupra fertilităţii nu sunt cunoscute.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Bevacizumabul nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate stări de somnolenţă şi sincopă asociate utilizării de bevacizumab (vezi tabelul 1 de la pct. 4.8). Dacă pacienţii prezintă simptome care le afectează vederea, capacitatea de concentrare sau de reacţie, trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule şi să nu folosească utilaje până la dispariţia simptomelor.

4.8 Reacţii adverse

Sumarul profilului de siguranţă
Profilul general de siguranţă al bevacizumabului a fost studiat în studii clinice care au inclus peste 5700 pacienţi cu diferite malignităţi, în principal trataţi cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie.

Cele mai grave reacţii adverse au fost:
- Perforaţii gastro-intestinale (vezi pct. 4.4)
- Hemoragii, incluzând hemoragie pulmonară/hemoptizie, mai frecventă la pacienţii cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (vezi pct. 4.4)
- Tromboembolism arterial (vezi pct. 4.4)

Cele mai frecvente reacţii adverse observate în studiile clinice la pacienţii trataţi cu bevacizumab au fost: hipertensiune arterială, fatigabilitate sau astenie, diaree şi durere abdominală.

Analiza datelor de siguranţă clinică sugerează că apariţia hipertensiunii arteriale şi proteinuriei în timpul tratamentului cu bevacizumab pare să fie dependentă de doză.

Lista reacţiilor adverse prezentate sub formă de tabel
Reacţiile adverse prezentate în această secţiune se încadrează în următoarele categorii de frecvenţă: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000), foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelele 1 şi 2 prezintă reacţiile adverse asociate cu utilizarea de bevacizumab în asociere cu diferite scheme chimioterapice pentru indicaţii terapeutice multiple, în funcţie de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe.

Tabelul 1 prezintă, în funcţie de frecvenţă, toate reacţiile adverse care s-au dovedit a avea o relaţie de cauzalitate cu administrarea de bevacizumab, prin:

- incidenţele lor comparative observate între braţele de tratament din studiul clinic (cu o diferenţă de cel puţin 10%, comparativ cu braţul de control, pentru reacţiile de Grad 1-5 conform NCI-CTCAE sau cel puţin o diferenţă de 2%, comparativ cu braţul de control, pentru reacţiile de Grad 3-5 clasificate conform NCI-CTCAE),
- studiile privind siguranţa desfăşurate după punerea pe piaţă,
- raportările spontane,
- studiile epidemiologice/non-intervenţionale sau studiile observaţionale
- sau pe baza evaluării unor rapoarte individuale de caz.

Tabelul 2 prezintă frecvenţa reacţiilor adverse severe. Reacţiile severe sunt definite ca reacţii adverse care prezintă cel puţin o diferenţă de 2%, comparativ cu braţul de control, în studiile clinice, în ceea ce priveşte reacţiile de Grad 3-5 clasificate conform NCI-CTCAE. De asemenea, tabelul 2 include reacţii adverse care sunt considerate de DAPP ca fiind semnificative din punct de vedere clinic sau severe.

Reacţiile adverse apărute după punerea pe piaţă sunt incluse atât în tabelul 1, cât şi în tabelul 2, după caz. În tabelul 3 sunt prezentate informaţii detaliate cu privire la aceste reacţii apărute după punerea pe piaţă.

Reacţiile adverse sunt adăugate la categoria de frecvenţă corespunzătoare, în tabelele de mai jos, conform celei mai mari incidenţe, observate în oricare dintre indicaţiile terapeutice.

În cadrul fiecărei categorii de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Câteva reacţii adverse sunt reacţii observate frecvent pentru chimioterapie; cu toate acestea, bevacizumabul poate agrava aceste reacţii când este asociat cu medicamente chimioterapice. Exemplele includ sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare apărut în urma asocierii cu doxorubicină lipozomală polietilenglicată sau capecitabină, neuropatie senzitivă periferică în cazul asocierii cu paclitaxel sau oxaliplatină, modificări ale unghiilor sau alopecie la asocierea cu paclitaxel şi paronichie la asocierea cu erlotinib.

Tabelul 1. Reacţii adverse în funcţie de frecvenţă

Aparate, organe şi sisteme	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puţin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvenţă necunoscută
Infecţii şi infestări		Sepsis, Abces[b,d], Celulită, Infecţie, Infecţie la nivelul tractului urinar		Fasceită necrozantă[a]		
Tulburări hematologice şi limfatice	Neutropenie febrilă, Leucopenie, Neutropenie[b], Trombocitopenie	Anemie, Limfopenie				
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate, Reacţii la administrarea perfuziei[a,b,d]		Şoc anafilactic		
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Anorexie, Hipomagneziemie Hiponatremie	Deshidratare				
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă periferică[b] Disartrie, Cefalee, Disgeuzie	Accident vascular cerebral, Sincopă, Somnolenţă		Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile [a,b,d]	Encefalopatie hipertensivă	
Tulburări oculare	Tulburare oculară, Creştere a secreţiei lacrimale					

Aparate, organe şi sisteme	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puţin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvenţă necunoscută
Tulburări cardiace		Insuficienţă cardiacă congestivă[b,d], Tahicardie supraventriculară				
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială[b,d], Tromboembolism (venos)[b,d]	Tromboembolism (arterial)[b,d], Hemoragie[b,d], Tromboză venoasă profundă				Microangiopatie trombotică renală[a,b], Anevrisme şi disecţii arteriale
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Dispnee, Rinită, Epistaxis, Tuse	Hemoragie pulmonară/ Hemoptizie[b,d], Embolism pulmonar, Hipoxie, Disfonie[a]				Hipertensiune pulmonară[a], Perforaţie a septului nazal[a]
Tulburări gastro-intestinale	Hemoragie rectală, Stomatită, Constipaţie, Diaree Greaţă, Vărsături, Durere abdominală	Perforaţie gastro-intestinală[b,d], Perforaţie intestinală, Ileus, Obstrucţie intestinală, Fistule recto-vaginale[d,e], Tulburare gastro-intestinală, Proctalgie				Ulcer gastro-intestinal[a]
Tulburări hepatobiliare						Perforaţie a vezicii biliare[a,b]
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Complicaţii ale cicatrizării plăgilor[b,d], Dermatită exfoliativă, Xerodermie, Modificări ale culorii pielii	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară				
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Artralgie, Mialgie	Fistulă[b,d] Slăbiciune musculară, Dorsalgie				Osteonecroză de maxilar[a,b] Osteonecroză, alta decât cea mandibulară[a,f]
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Proteinurie[b,d]					
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Insuficienţă ovariană[b,c,d]	Durere pelvină				
Afecţiuni congenitale, familiale şi genetice						Anomalii fetale[a,b]
Tulburări generale şi la nivelul locului de injectare	Astenie, Fatigabilitate, Pirexie, Durere, Inflamaţie a mucoaselor	Letargie				
Investigaţii diagnostice	Scădere ponderală					

În cazul în care, în cadrul studiilor clinice, evenimentele au fost considerate ca fiind atât reacţii adverse de orice grad, cât şi de grad 3-5, a fost raportată cea mai mare frecvenţă observată la pacienţi. Datele nu sunt ajustate în funcţie de durata diferită de tratament.

[a] Pentru mai multe informaţii, vezi tabelul 3 „Reacţii adverse raportate după punerea pe piaţă”

[b] Termenii reprezintă un grup de evenimente care descriu mai degrabă un concept medical decât o singură afecţiune sau un termen preferat MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities - Dicţionar medical pentru activităţi de reglementare). Acest grup de termeni medicali poate implica aceeaşi fiziopatologie de bază (de exemplu, reacţiile

tromboembolice arteriale includ accident vascular cerebral, infarct miocardic, accident ischemic tranzitoriu şi alte reacţii trombotice arteriale).
[c] Pe baza unui substudiu din NSABP C-08 care a inclus 295 pacienţi.
[d] Pentru informaţii suplimentare vezi mai jos, la pct. „Informaţii suplimentare privind anumite reacţii adverse grave”
[e] Fistulele recto-vaginale sunt fistulele cele mai frecvente din categoria fistulelor GI-vaginale.
[f] Observat doar în cazul copiilor şi adolescenţilor

Tabelul 2. Reacţii adverse severe în funcţie de frecvenţă

Aparate, organe şi sisteme	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puţin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvenţă necunoscută
Infecţii şi infestări		Sepsis, Celulită, Abces[a,b], Infecţie, Infecţie la nivelul tractului urinar				Fasceită necrozantă[c]
Tulburări hematologice şi limfatice	Neutropenie febrilă, Leucopenie, Neutropenie[a], Trombocitopenie	Anemie, Limfopenie				
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate, Reacţii la administrarea perfuziei[a,b,c]		Şoc anafilactic		
Tulburări metabolice şi de nutriţie		Deshidratare, Hiponatremie				
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică[a]	Accident vascular cerebral, Sincopă, Somnolenţă, Cefalee				Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă[a,b,c], Encefalopatie hipertensivă[c]
Tulburări cardiace		Insuficienţă cardiacă congestivă[a,b], Tahicardie supraventriculară				
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială[b,d]	Tromboembolism arterial[a,b], Hemoragie[a,b], Tromboembolism (venos)[a,b], Tromboză venoasă profundă				Microangiopatie trombotică renală[b,c], Anevrisme şi disecţii arteriale
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale		Hemoragie pulmonară/ Hemoptizie[a,b], Embolism pulmonar, Epistaxis, Dispnee, Hipoxie				Hipertensiune pulmonară[c], Perforaţie a septului nazal[c]
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, Greaţă, Vărsături, Durere abdominală	Perforaţie intestinală, Ileus, Obstrucţie intestinală, Fistule recto-vaginale[c,d], Tulburare gastro-intestinală, Stomatită, Proctalgie				Perforaţie gastro-intestinală[a,b], Ulcer gastro-intestinal[c], Hemoragie rectală
Tulburări hepatobiliare						Perforaţia veziculei biliare [b,c]
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		Complicaţii ale cicatrizării plăgilor[a,b], Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară				

Aparate, organe şi sisteme	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puţin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvenţă necunoscută
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv		Fistulă[a,b], Mialgie, Artralgie, Slăbiciune musculară, Dorsalgie				Osteonecroză de maxilar[b,c]
Tulburări renale şi ale căilor urinare		Proteinurie[a,b],				
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Durere pelvină				Insuficienţă ovariană[a,b]
Afecţiuni congenitale, familiale şi genetice						Anomalii fetale[a,c]
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Astenie, Fatigabilitate	Durere, Letargie, Inflamaţie a mucoaselor				

Tabelul 2 prezintă frecvenţa reacţiilor adverse severe. Reacţiile severe sunt definite ca reacţii adverse care prezintă o diferenţă de cel puţin 2% comparativ cu braţul de control, în studiile clinice, în ceea ce priveşte reacţiile de Grad 3-5 clasificate conform NCI-CTCAE. De asemenea, tabelul 2 include reacţii adverse considerate de DAPP ca fiind semnificative din punct de vedere clinic sau severe. Aceste reacţii adverse semnificative din punct de vedere clinic au fost raportate în studiile clinice, însă reacţiile de grad 3-5 nu au atins pragul de cel puţin o diferenţă de 2% comparativ cu braţul de control. Tabelul 2 include, de asemenea, reacţii adverse semnificative din punct de vedere clinic care au fost observate numai în perioada ulterioară punerii pe piaţă şi de aceea, frecvenţa şi gradul conform NCI-CTCAE nu sunt cunoscute. Prin urmare, aceste reacţii semnificative din punct de vedere clinic au fost incluse în tabelul 2 în coloana denumită „Cu frecvenţă necunoscută”.

[a] Termenii reprezintă un grup de evenimente care descriu mai degrabă un concept medical decât o singură afecţiune sau un termen preferat MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities - Dicţionar medical pentru activităţi de reglementare). Acest grup de termeni medicali poate implica aceeaşi fiziopatologie de bază (de exemplu, reacţiile tromboembolice arteriale includ accident vascular cerebral, infarct miocardic, accident ischemic tranzitoriu şi alte reacţii trombotice arteriale).

[b] Pentru informaţii suplimentare vezi mai jos, la pct. „Informaţii suplimentare privind anumite reacţii adverse grave”

[c] Pentru informaţii suplimentare, vă rugăm să consultaţi tabelul 3 „Reacţii adverse raportate după punerea pe piaţă”

[d] Fistulele recto-vaginale sunt fistulele cele mai frecvente din categoria fistulelor GI-vaginale.

Descrierea anumitor reacţii adverse grave

Perforaţii gastro-intestinale (GI) şi fistule (vezi pct. 4.4)

Bevacizumabul a fost asociat cu cazuri severe de perforaţie gastro-intestinală.

Perforaţiile gastro-intestinale au fost raportate în studiile clinice cu o incidenţă de mai puţin de 1% la pacienţii cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici non-scuamos, cu o incidenţă de până la 1,3% la pacienţii cu neoplasm mamar metastazat, cu o incidenţă de până la 2% la pacienţii cu neoplasm renal metastazat sau la pacientele cu neoplasm ovarian şi de până la 2,7% (inclusiv fistulă gastro-intestinală şi abces) la pacienţii cu neoplasm colorectal metastazat.

Într-un studiu clinic desfăşurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat (studiul GOG-0240), s-au raportat cazuri de perforaţii GI (toate gradele) la 3,2% dintre paciente, toate pacientele prezentând antecedente de radioterapie pelvină.

Apariţia acestor evenimente a variat ca tip şi severitate, situându-se de la imagini aerice în cavitatea peritoneală observate pe radiografia abdominală simplă, care s-au rezolvat fără tratament, până la perforaţie intestinală cu abces abdominal şi deces. În unele cazuri, a coexistat o inflamaţie intraabdominală, determinată fie de boala ulceroasă gastrică, necroza tumorală, diverticulită sau de colita asociată chimioterapiei.

Decesul a fost raportat la aproximativ o treime din cazurile grave de perforaţii gastro-intestinale, reprezentând 0,2%-1% din numărul total al pacienţilor trataţi cu bevacizumab.

În studiile clinice în care s-a administrat bevacizumab, s-au raportat cazuri de apariţie a fistulelor gastro-intestinale (de toate gradele), cu o incidenţă de până la 2% la pacienţii cu neoplazii colorectale şi neoplasm ovarian metastazat, dar mai puţin frecvent la pacienţii cu alte tipuri de neoplazii.

Fistule GI-vaginale în studiul GOG-0240
Într-un studiu clinic desfăşurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat, incidenţa fistulelor GI-vaginale a fost de 8,3% la pacientele tratate cu bevacizumab şi de 0,9% la cele din grupul de control, toate pacientele prezentând antecedente de radioterapie pelvină. Frecvenţa de apariţie a fistulelor GI-vaginale în grupul tratat cu bevacizumab + chimioterapie a fost mai mare la pacientele care au prezentat recurenţă şi care au avut antecedente de radioterapie (16,7%), comparativ cu pacientele fără radioterapie în antecedente şi/sau fără recurenţe la nivelul câmpului de radioterapie anterior (3,6%). Frecvenţele corespunzătoare la pacientele din grupul de control cărora li s-a administrat numai chimioterapie, au fost de 1,1%, respectiv 0,8%. Pacientele la care apar fistule GI-vaginale pot dezvolta, de asemenea, ocluzii intestinale şi pot necesita intervenţii chirurgicale, precum şi stomii de deviere.

Fistule care nu sunt localizate la nivelul tractului GI (vezi pct. 4.4)
Administrarea de bevacizumab a fost asociată cu cazuri grave de fistule, incluzând reacţii letale.

Într-un studiu clinic desfăşurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat (GOG-240), la 1,8% dintre pacientele tratate cu bevacizumab şi la 1,4% dintre pacientele din grupul de control s-au raportat cazuri de apariţie a fistulelor care nu au fost localizate la nivel gastro-intestinal-vaginal, la nivelul vezicii urinare sau a tractului genital feminin.

Raportări mai puţin frecvente (≥ 0,1% până la < 1%) pentru fistule care apar în alte zone din organism decât la nivelul tractului gastro-intestinal (de exemplu fistule bronhopleurale şi biliare) au fost observate pentru indicaţii terapeutice variate. Cazuri de fistule au fost raportate şi în perioada după punerea pe piaţă.

Reacţiile au fost raportate la intervale de timp diferite în cursul tratamenului, variind de la o săptămână până la perioade mai mari de 1 an de la iniţierea tratamentului cu bevacizumab, majoritatea reacţiilor apărând în cursul primelor 6 luni de terapie.

Complicaţiile cicatrizării plăgilor (vezi pct. 4.4)
Deoarece bevacizumab poate afecta negativ procesul de cicatrizare al plăgilor, pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale importante în ultimele 28 zile au fost excluşi de la înrolarea în studiile clinice de fază III.

În studiile clinice pentru carcinom metastazat de colon sau de rect s-a observat că, la pacienţii care au fost supuşi unei intervenţii chirurgicale importante cu 28 până la 60 de zile înainte de începerea tratamentului cu bevacizumab, nu a existat un risc crescut de sângerare postoperatorie sau complicaţii ale cicatrizării plăgilor. O incidenţă crescută a sângerării postoperatorii sau a complicaţiilor cicatrizării plăgilor, apărute în decursul a 60 zile de la intevenţia chirurgicală, a fost observată la pacienţii supuşi unei operaţii chirurgicale importante în timpul tratamentului cu bevacizumab. Incidenţa a variat între 10% (4/40) şi 20% (3/15).

Au fost raportate complicaţii grave ale cicatrizării plăgilor, incluzând complicaţii la nivelul anastomozei, unele dintre acestea ducând la deces.

Complicaţii ale cicatrizării plăgilor de Grad 3-5 au fost observate în studiile clinice la până la 1,1% dintre pacienţii cu neoplasm mamar metastazat şi recidivant local, cărora li s-a administrat bevacizumab, comparativ cu până la 0,9% dintre pacienţii din braţul de control (NCI-CTCAE versiunea 3.0).

În studiile clinice la pacienţi cu neoplasm ovarian, au fost observate complicaţii ale cicatrizării plăgilor de Grad 3-5 la până la 1,8% dintre pacienţii din braţul de tratament cu bevacizumab, comparativ cu 0,1% dintre pacienţii din braţul de control (NCI-CTCAE versiunea 3.0).

Hipertensiune arterială (vezi pct. 4.4)
În studiile clinice, cu excepţia studiului JO25567, incidenţa totală a hipertensiunii arteriale (toate gradele) a variat între valori de până la 42,1% în braţele de tratament în care a fost administrat bevacizumab comparativ cu până la 14% în braţele de control. Incidenţa totală a hipertensiunii arteriale de Grad 3 şi 4 conform NCI-CTC la pacienţii trataţi cu bevacizumab a variat de la 0,4% la 17,9%. Hipertensiunea arterială de Grad 4 (puseul de hipertensiune arterială) a apărut la până la 1,0% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 0,2% dintre pacienţii trataţi numai cu acelaşi tip de chimioterapie.

În studiul JO25567, hipertensiunea arterială de orice grad a fost observată la 77,3% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab în asociere cu erlotinib ca terapie de primă linie pentru NSCLC diferit de tipul histologic cu celule scuamoase cu mutaţii activatoare ale EGFR, comparativ cu 14,3% dintre pacienţii trataţi numai cu erlotinib. Incidenţa hipertensiunii arteriale de grad 3 a fost de 60,0% la pacienţii trataţi cu bevacizumab în asociere cu erlotinib comparativ cu 11,7% la pacienţii trataţi numai cu erlotinib. Nu au existat evenimente de hipertensiune arterială de grad 4 sau 5.

Hipertensiunea arterială a fost tratată, în general, cu antihipertensive orale cum sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, diureticele şi blocantele canalelor de calciu şi controlată adecvat. Rareori a determinat întreruperea tratamentului cu bevacizumab sau spitalizare.

Au fost raportate cazuri foarte rare de encefalopatie hipertensivă, din care o parte au fost letale.

Riscul hipertensiunii arteriale asociate tratamentului cu bevacizumab nu s-a corelat cu caracteristicile iniţiale ale pacienţilor, boala existentă sau tratamentul concomitent.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (vezi pct. 4.4)
La pacienţii tratați cu bevacizumab au fost raportate cazuri rare care au prezentat semne şi simptome asemănătoare SEPR, o tulburare neurologică rară. Simptomele pot include convulsii, cefalee, deteriorare a statusului mintal, tulburări de vedere sau orbire corticală, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Tabloul clinic al SEPR este adesea nespecific şi, prin urmare, diagnosticul de SEPR necesită confirmare prin imagistică cerebrală, de preferinţă imagistică prin RMN.

La pacienţii care prezintă SEPR, este recomandată evaluarea precoce a simptomelor şi iniţierea promptă a tratamentului specific, inclusiv controlul hipertensiunii arteriale (dacă sindromul este asociat cu hipertenisune arterială severă, necontrolată), în plus faţă de întreruperea tratamentului cu bevacizumab. De obicei, simptomele se remit sau se ameliorează în decursul a câtorva zile de la întreruperea tratamentului, deşi unii pacienţi au prezentat sechele neurologice. Nu se cunoaşte siguranţa reiniţierii tratamentului cu bevacizumab la pacienţii care au prezentat SEPR.

În timpul studiilor clinice au fost raportate 8 cazuri de SPER. Două din cele opt cazuri nu au avut confirmare radiologică prin RMN.

Proteinurie (vezi pct. 4.4)
În studiile clinice, proteinuria a fost raportată la 0,7% până la 54,7% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab.

Proteinuria a variat în severitate de la proteinurie clinic asimptomatică, tranzitorie, proteinurie "în urme", până la sindrom nefrotic, în majoritatea cazurilor fiind prezentă proteinurie de Grad 1 (NCI-CTCAE versiunea 3.0). Proteinuria de Grad 3 a fost raportată la până 10,9% dintre pacienţii trataţi. Proteinuria de Grad 4 (sindrom nefrotic) a fost observată la un procent de până la 1,4% dintre pacienţii trataţi. Proteinuria observată în studiile clinice nu a fost asociată cu disfuncţia renală şi rareori a necesitat întreruperea permanentă a tratamentului. Testarea proteinuriei este recomandată înainte de iniţierea terapiei cu bevacizumab. În majoritatea studiilor clinice, concentraţii ale

proteinelor din urină ≥ 2 g/24 ore au determinat întreruperea administrării de bevacizumab până la atingerea unei valori < 2 g/24 ore.

Hemoragie (vezi pct. 4.4)
În studiile clinice pentru toate indicaţiile terapeutice, incidenţa generală a reacţiilor hemoragice de Grad 3-5 NCI-CTCAE versiunea 3.0, a variat de la 0,4% până la 6,9% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab, comparativ cu până la 4,5% dintre pacienţii trataţi cu chimioterapie din grupul de control.

Într-un studiu clinic desfăşurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat (studiul GOG-0240), s-au raportat cazuri de reacţii hemoragice de gradul 3-5 la până la 8,3% dintre pacientele tratate cu bevacizumab în asociere cu paclitaxel şi topotecan, comparativ cu până la 4,6% dintre pacientele tratate cu paclitaxel şi topotecan.

Reacţiile hemoragice care au fost observate în studiile clinice au fost în mod predominant hemoragii asociate tumorii (vezi mai jos) sau hemoragii minore cutaneo-mucoase (de exemplu epistaxis).

Hemoragiile asociate tumorii (vezi pct. 4.4)
Hemoptizia/hemoragia pulmonară importantă sau masivă a fost observată, în principal, în studiile clinice la pacienţii cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC). Factorii de risc posibili includ tipul histologic cu celule scuamoase, tratamentul cu substanţe antireumatice/antiinflamatoare, tratamentul cu anticoagulante, radioterapie anterioară, terapie cu bevacizumab, antecedente de ateroscleroză anterioare iniţierii tratamentului, localizarea centrală a tumorii şi cavitaţia tumorii înainte sau în timpul terapiei. Singurele variabile care au demonstrat o corelaţie semnificativă statistic cu hemoragia au fost terapia cu bevacizumab şi tipul histologic cu celule scuamoase. Pacienţii cu NSCLC cu tipul histologic scuamos identificat, sau cu tip mixt cu histologie predominantă de celule scuamoase, au fost excluşi din studiile clinice ulterioare de fază III, în timp ce pacienţii cu tipul histologic al tumorii neidentificat au fost incluşi în studii.

La pacienţii cu NSCLC, excluzând tipul histologic cu celule predominant scuamoase, reacţiile de toate gradele au fost observate cu o frecvenţă de până la 9,3% dintre pacienţii cărora li s-a administrat bevacizumab plus chimioterapie comparativ cu până la 5% dintre pacienţii cărora li s-a administrat numai chimioterapie. Reacţiile de Grad 3-5 au fost observate la un procent de până la 2,3% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab plus chimioterapie comparativ cu < 1% dintre pacienţii cărora li s-a administrat numai chimioterapie (NCI-CTCAE versiunea 3.0). Hemoptizia/hemoragia pulmonară importantă sau masivă poate să apară brusc şi la până la două treimi dintre cazurile grave de hemoragie pulmonară au dus la deces.

Hemoragiile gastro-intestinale, inclusiv rectoragie şi melenă au fost raportate la pacienţii cu neoplasm colorectal, şi au fost evaluate ca fiind hemoragii asociate tumorii.

Hemoragii asociate tumorii au fost, de asemenea, observate rar şi la alte tipuri şi localizări ale tumorilor, incluzând cazuri de sângerare la nivelul sistemului nervos central (SNC) la pacienţii cu metastaze la nivelul SNC (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice randomizate, la pacienţii cu metastaze ale SNC netratate, la care s-a administrat bevacizumab, nu a fost evaluată prospectiv incidenţa sângerării la nivelul SNC. Într-o analiză exploratorie retrospectivă a datelor din 13 studii clinice randomizate finalizate la pacienţi cu diferite tipuri de tumori, 3 pacienţi cu metastaze cerebrale din 91 (3,3%) au prezentat sângerări ale SNC (toate de Grad 4) când au fost trataţi cu bevacizumab, comparativ cu un caz (Grad 5) din 96 pacienţi (1%) care nu au fost expuşi la bevacizumab. În două studii finalizate ulterior, la pacienţii cu metastaze cerebrale tratate (care au inclus în jur de 800 pacienţi), la momentul analizei interimare de siguranţă, a fost raportat un caz de hemoragie de Grad 2 la nivelul SNC din 83 de subiecţi trataţi cu bevacizumab (1,2%) (NCI-CTCAE versiunea 3.0).

În toate studiile clinice, hemoragiile cutaneo-mucoase au fost observate la până la 50% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab. Cel mai frecvent eveniment raportat a fost epistaxis de Grad 1 NCI-CTCAE

versiunea 3.0 care a avut o durată de mai puţin de 5 minute, s-a rezolvat fără intervenţie medicală şi nu a necesitat modificarea schemei de tratament cu bevacizumab. Datele clinice privind siguranţa administrării sugerează că incidenţa hemoragiei cutaneo-mucoase minore (de exemplu epistaxis) poate fi dependentă de doză.

Au existat, de asemenea, reacţii mai puţin frecvente de hemoragii cutaneo-mucoase cu alte localizări cum ar fi sângerari gingivale sau vaginale.

Tromboembolism (vezi pct. 4.4.)
Tromboembolism arterial: o creştere a incidenţei reacţiilor tromboembolice arteriale a fost observată la pacienţii trataţi cu bevacizumab pentru diferite indicaţii terapeutice, inclusiv accidente vasculare cerebrale, infarct miocardic, atacuri ischemice tranzitorii şi alte reacţii tromboembolice arteriale.

În studiile clinice, incidenţa generală a reacţiilor tromboembolice arteriale s-a situat până la 3,8% în braţele de tratament care conţin bevacizumab, comparativ cu până la 2,1% în braţele de control cu chimioterapie. La 0,8% dintre pacienţii cărora li s-a administrat bevacizumab s-a raportat deces, comparativ cu 0,5% dintre pacienţii cărora li s-a administrat numai chimioterapie. Accidente vasculare cerebrale (inclusiv atacuri ischemice tranzitorii) au fost raportate la un procent de până la 2,7% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu până la 0,5% dintre pacienţii trataţi doar cu chimioterapie. Infarctul miocardic a fost raportat la până la 1,4% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu până la 0,7% la pacienţii trataţi doar cu chimioterapie.

Într-un studiu clinic, AVF2192g, care a evaluat bevacizumab în asociere cu 5-fluorouracil/acid folinic, au fost incluşi pacienţi cu neoplasm colorectal metastazat care nu au fost eligibili pentru tratament cu irinotecan. În acest studiu, reacţiile tromboembolice arteriale au fost observate la 11% (11/100) dintre pacienţi comparativ cu 5,8% (6/104) în grupul de control cu chimioterapie.

Tromboembolism venos: în studiile clinice, incidenţa reacţiilor tromboembolice venoase a fost similară la pacienţii cărora li s-a administrat bevacizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu cei cărora li s-a administrat numai chimioterapie de control. Reacţiile tromboembolice venoase includ tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar şi tromboflebită.

În studiile clinice pentru indicaţii terapeutice diferite, incidenţa generală a reacţiilor tromboembolice venoase a variat de la 2,8% până la 17,3% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab comparativ cu 3,2% până la 15,6% în grupurile de control.

Reacţiile tromboembolice venoase cu severitate de Grad 3-5 (NCI-CTCAE versiunea 3.0) au fost raportate la până la 7,8% dintre pacienţii trataţi cu chimioterapie plus bevacizumab, comparativ cu până la 4,9% dintre pacienţii trataţi numai cu chimioterapie (în cazul indicaţiilor aprobate, excluzând neoplasmul de col uterin persistent, recurent sau metastazat).

Într-un studiu clinic desfăşurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat (studiul GOG-0240) s-au raportat evenimente tromboembolice venoase de grad 3-5 la până la 15,6% dintre pacientele tratate cu bevacizumab în asociere cu paclitaxel şi cisplatină, comparativ cu până la 7,0% dintre pacientele tratate cu paclitaxel şi cisplatină.

Pacienţii cu antecedente de reacţii tromboembolice venoase, pot prezenta un risc mai mare de recurenţă dacă li se administrează bevacizumab în asociere cu chimioterapie comparativ numai cu chimioterapia.

Insuficienţă cardiacă congestivă (ICC)
În studiile clinice cu bevacizumab, insuficienţa cardică congestivă (ICC) a fost observată pentru toate indicaţiile terapeutice studiate până acum, dar a apărut, în principal, la pacienţii cu neoplasm mamar metastazat. În patru studii clinice de fază III (AVF2119g, E2100, BO17708 şi AVF3694g) a fost raportată o ICC de Grad 3 (NCI-CTCAE versiunea 3.0) sau mai mare la un procent de până la 3,5% dintre pacienţii cărora li s-a administrat bevacizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu până

la 0,9% în braţul de control. La pacienţii din studiul AVF3694g la care s-a administrat tratament cu antracicline concomitent cu bevacizumab, incidenţa ICC de Grad 3 sau mai mare pentru braţele respective cu bevacizumab şi de control a fost similară cu cea din alte studii în neoplasmul mamar metastazat: 2,9% în braţul cu antracicline + bevacizumab şi 0% în braţul cu antracicline + placebo. În plus, în studiul AVF3694g incidenţele tuturor gradelor de ICC au fost similare între braţele de tratament cu antracicline + bevacizumab (6,2%) şi cel cu antracicline + placebo (6,0%).

La majoritatea pacienţilor care au prezentat ICC în timpul studiilor clinice în NMm, simptomele sau/şi funcţia ventriculului stâng s-au ameliorat după terapie medicală adecvată.

În majoritatea studiilor clinice cu bevacizumab, pacienţii cu ICC preexistentă, clasa II-IV NYHA (New York Heart Association) au fost excluşi, ca urmare, nu există date disponibile privind riscul ICC la această grupă de pacienţi.

Expunerea anterioară la antracicline şi/sau radioterapie anterioară la nivelul peretelui toracic pot fi factori de risc potenţiali pentru dezvoltarea ICC.

În studiile clinice la pacienţii cu limfom difuz cu celule B mari la care s-a administrat bevacizumab cu o doză cumulativă de doxorubicină mai mare de 300 mg/m² a fost observată o incidenţă crescută a ICC. Acest studiu clinic de fază III a comparat rituximab/ciclofosfamidă/doxorubicină/vincristină/prednison (R-CHOP) plus bevacizumab cu R-CHOP fără bevacizumab. În timp ce incidenţa ICC a fost, în ambele braţe mai mare decât cea observată anterior în terapia cu doxorubicină, frecvenţa a fost mai mare în braţul R-CHOP plus bevacizumab. Aceste rezultate sugerează că, pentru pacienţii expuşi la doze cumulative de doxorubicină mai mari de 300 mg/m² atunci când este asociată cu bevacizumab, trebuie avută în vedere observarea clinică atentă şi o evaluare cardiacă adecvată.

Reacţii de hipersensibilitate/reacţii la administrarea perfuziei (vezi pct 4.4 şi *Experienţa după punerea pe piaţă* de mai jos)
În unele studii clinice au fost raportate mai frecvent reacţii de tip anafilactic şi anafilactoid la pacienţii trataţi cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie decât la cei la care se administrează doar chimioterapie. În unele studii clinice cu bevacizumab aceste reacţii sunt frecvente (până la 5% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab).

Infecţii
Într-un studiu clinic desfăşurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat (studiul GOG-0240), s-au raportat infecţii de grad 3-5 la până la 24% dintre pacientele tratate cu bevacizumab în asociere cu paclitaxel şi topotecan, comparativ cu până la 13% dintre pacientele tratate cu paclitaxel şi topotecan.

Insuficienţă ovariană (inclusiv şoc analifactic)/fertilitate (vezi pct. 4.4 şi 4.6)
În NSABP C-08, un studiu clinic de fază III cu bevacizumab în tratamentul adjuvant la pacienţi cu neoplasm de colon, a fost evaluată la 295 femei în premenopauză, incidenţa cazurilor noi de insuficienţă ovariană, definită ca prezenţa amenoreei o perioadă de 3 luni sau mai mare, valorile FSH ≥ 30 mUI/ml şi un test de sarcină β-HCG seric negativ. Noi cazuri de insuficienţă ovariană au fost raportate la 2,6% dintre pacientele din grupul mFOLFOX-6 comparativ cu 39% din grupul mFOLFOX-6 + bevacizumab. După întreruperea tratamentului cu bevacizumab, funcţia ovariană s-a restabilit la 86,2% dintre femeile evaluate. Efectele pe termen lung ale tratamentului cu bevacizumab asupra fertilităţii nu sunt cunoscute.

Rezultate anormale ale testelor de laborator
Scăderea numărului neutrofilelor, scăderea numărului leucocitelor şi prezenţa proteinelor în urină pot fi asociate cu tratamentul cu bevacizumab.

În studiile clinice, la pacienţii cărora li s-a administrat bevacizumab, următoarele modificări de Grad 3 şi 4 (NCI-CTCAE versiunea 3.0) ale probelor de laborator au apărut cu o diferenţă de cel puţin 2% comparativ cu grupurile corespunzătoare de control: hiperglicemie, scăderea valorii hemoglobinei, hiperkaliemie, hiponatremie, scăderea numărului de leucocite şi creşterea INR.

Studiile clinice au evidențiat faptul că creșterile tranzitorii ale creatininei serice (cuprinse între 1,5 și 1,9 ori nivelul inițial), atât atunci când sunt, cât și atunci când nu sunt însoțite de proteinurie, sunt asociate cu utilizarea bevacizumabului. Creșterea observată a creatininei serice nu a fost asociată cu o incidență mai mare a manifestărilor clinice de insuficiență renală la pacienții tratați cu bevacizumab.

Alte grupe speciale de pacienţi

Pacienţi vârstnici
În studiile clinice randomizate, vârsta > 65 ani a pacienţilor a fost asociată cu un risc crescut de dezvoltare a reacţiilor tromboembolice arteriale, inclusiv accidente vasculare cerebrale (AVC), accidente ischemice tranzitorii (AIT) şi infarct miocardic (IM). Alte reacţii care au apărut cu o frecvenţă mare, observate la pacienţii cu vârsta peste 65 ani, au fost leucopenie de Grad 3-4 şi trombocitopenie (NCI-CTCAE versiunea 3.0); neutropenie de toate gradele, diaree, greaţă, cefalee şi fatigabilitate comparativ cu pacienţii cu vârsta ≤ 65 ani trataţi cu bevacizumab. (vezi pct. 4.4 şi 4.8 la *Tromboembolism*). Într-un studiu clinic, incidenţa cazurilor de hipertensiune arterială de grad ≥ 3 a fost de două ori mai mare la pacienţii cu vârsta > 65 ani comparativ cu grupul care a inclus pacienţi mai tineri (< 65 ani). Într-un studiu efectuat la paciente cu neoplasm ovarian recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină, au fost raportate, de asemenea, cazuri de alopecie, inflamaţie a mucoaselor, neuropatie senzitivă periferică, proteinurie şi hipertensiune arterială, care au apărut cu o frecvenţă mai mare cu cel puţin 5% în braţul cu CT + BV, la pacienţii trataţi cu bevacizumab cu vârsta ≥ 65 ani, comparativ cu pacienţii trataţi cu bevacizumab cu vârsta < 65 ani.

Nu s-a observat o creştere a incidenţei altor reacţii, inclusiv perforaţie gastro-intestinală, complicaţii ale cicatrizării păgilor, insuficienţă cardiacă congestivă şi hemoragie la pacienţii vârstnici (> 65 ani) trataţi cu bevacizumab, comparativ cu cei cu vârsta ≤ 65 ani trataţi cu bevacizumab.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea administrării bevacizumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

În studiul BO25041 efectuat cu bevacizumab asociat cu radioterapie (RT) postoperatorie şi terapie adjuvantă și concomitentă cu temozolomid utilizată la copii şi adolescenţi nou-diagnosticaţi cu gliom de grad înalt cerebelar sau peduncular, localizat supratentorial sau infratentorial, profilul de siguranţă a fost comparabil cu cel observat în alte tipuri de tumori la pacienţi adulţi trataţi cu bevacizumab.

În studiul BO20924 efectuat cu bevacizumab asociat cu terapia standard în tratamentul rabdomiosarcomului metastazat şi al sarcomului de ţesuturi moi de alt tip decât rabdomiosarcom, profilul de siguranţă observat la copiii trataţi cu bevacizumab a fost comparabil cu cel observat la adulţii trataţi cu bevacizumab.

Bevacizumabul nu este aprobat pentru administrare la pacienţii cu vârsta sub 18 ani. Raportările publicate în literatura de specialitate prezintă cazuri de osteonecroză alta decât cea mandibulară la pacienţii cu vârsta sub 18 ani trataţi cu bevacizumab.

Experienţa după punerea pe piaţă

Tabelul 3. Reacţii adverse raportate după punerea pe piaţă

Aparate, sisteme şi organe (ASO)	Reacţii (frecvenţa*)
Infecţii şi infestări	Fasceită necrozantă, de regulă ca o consecinţă a complicaţiilor privind cicatrizarea plăgilor, perforaţiilor gastro-intestinale sau formării de fistule (rar) (vezi, de asemenea, pct. 4.4)
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacţii de hipersensibilitate şi reacţii la administrarea perfuziei (frecvente), cu următoarele manifestări asociate posibile: dispnee/dificultate la respiraţie, hiperemie facială/eritem/erupţie cutanată tranzitorie, hipotensiune sau hipertensiune arterială, scăderea saturaţiei de oxigen, durere toracică, frisoane şi greaţă/vărsături (vezi,

Aparate, sisteme şi organe (ASO)	Reacţii (frecvenţa*)
	de asemenea pct. 4.4 şi *Reacţii de hipersensibilitate şi reacţii la administrarea perfuziei* de mai sus). Şoc anafilactic (rar) (vezi, de asemenea, pct. 4.4).
Tulburări ale sistemului nervos	Encefalopatie hipertensivă (foarte rar) (vezi, de asemenea, pct. 4.4 şi *Hipertensiunea arterială* la pct. 4.8)**.** Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR), (rar) (vezi, de asemenea, pct. 4.4).
Tulburări vasculare	Microangiopatie trombotică renală, care poate fi manifestată clinic prin proteinurie (frecvenţă necunoscută), cu sau fără administrarea concomitentă de sunitinib. Pentru informaţii suplimentare privind Proteinuria vezi pct. 4.4 şi pct. 4.8.
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Perforaţie de sept nazal (frecvenţă necunoscută) Hipertensiune pulmonară (frecvenţă necunoscută) Disfonie (frecvent)
Tulburări gastro-intestinale	Ulcer gastro-intestinal (frecvenţă necunoscută)
Tulburări hepatobiliare	Perforaţie a vezicii biliare (frecvenţă necunoscută)
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	La pacienţii trataţi cu bevacizumab au fost raportate cazuri de osteonecroză de maxilar (ONM), majoritatea dintre acestea apărând la pacienţii la care s-a identificat un risc pentru ONM, în special expunerea la bifosfonaţi cu administrare intravenoasă şi/sau antecedente de afecţiuni dentare care au necesitat intervenţii stomatologice invazive (vezi, de asemenea pct. 4.4).
	S-au raportat cazuri de osteonecroză alta decât cea mandibulară la copiii şi adolescenţii trataţi cu bevacizumab (vezi pct. 4.8, Copii şi adolescenţi).
Afecţiuni congenitale, familiale şi genetice	S-au raportat cazuri de anomalii fetale la femei tratate cu bevacizumab administrat în monoterapie sau în asociere cu medicamente chimioterapice cunoscute ca având proprietăţi embriotoxice (vezi pct. 4.6).

*dacă este specificat, frecvenţa provine din datele din studiul clinic

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Cea mai mare doză testată la om (20 mg/kg, intravenos la interval de 2 săptămâni) a fost asociată cu migrenă severă la câţiva pacienţi.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice şi imunomodulatoare, agenţi antineoplazici, anticorpi monoclonali și conjugați anticorp medicament, codul ATC: L01F G01.

Aybintio este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

Mecanism de acţiune
Bevacizumab se leagă de factorul de creştere endotelial vascular (FCEV), factorul cheie al vasculogenezei şi angiogenezei, şi în consecinţă, inhibă legarea FCEV de receptorii săi Flt -1 (R FCEV1) şi KDR (R FCEV2), la suprafaţa celulelor endoteliale. Neutralizarea activităţii biologice a FCEV determină regresia vascularizării tumorilor, normalizează vascularizaţia tumorală rămasă şi inhibă formarea unei noi vascularizaţii tumorale inhibând astfel creşterea tumorală.

Efecte farmacodinamice
Administrarea de bevacizumab sau a anticorpului parental murinic în modele de cancer xenotransplantate la şoareci fără blană, a determinat o activitate antitumorala extensivă faţă de cancerele umane, inclusiv cel de colon, sân, pancreas şi prostată. Progresia bolii în sensul metastazării a fost inhibată şi a fost redusă permeabilitatea microvasculară.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Carcinom metastazat de colon sau rect (CmCR)

Siguranţa şi eficacitatea dozelor recomandate (5 mg/kg la interval de două săptămâni) în carcinomul metastazat de colon sau rect, au fost studiate în trei studii clinice randomizate, controlate cu comparator activ în asociere cu chimioterapie de primă linie cu fluoropirimidină. Bevacizumabul a fost asociat cu două scheme chimioterapice:

- AVF2107g: O schemă săptămânală de irinotecan/5-fluorouracil în *bolus*/acid folinic (IFL) timp de 4 săptămâni consecutive la fiecare ciclu terapeutic de 6 săptămâni (regimul Saltz).
- AVF0780g: În asociere cu 5-fluorouracil în *bolus*/acid folinic (5-FU/FA) timp de 6 săptămâni consecutive pentru fiecare ciclu terapeutic de 8 săptămâni (regim Roswell Park)
- AVF2192g: În asociere cu 5-FU în *bolus*/FA timp de 6 săptămâni consecutive la fiecare ciclu terapeutic de 8 săptămâni (regim Roswell Park) la pacienţii care nu au fost candidaţi eligibili pentru tratament cu irinotecan de primă linie.

Trei studii clinice suplimentare cu bevacizumab au fost efectuate la pacienţii cu CmCR: tratamentul de primă linie (NO16966), tratament de a doua linie la pacienţii cărora nu li s-a administrat anterior bevacizumab (E3200) şi tratament de a doua linie la pacienţii cărora li s-a administrat anterior bevacizumab şi la care a apărut progresia bolii după tratamentul de primă linie (ML18147). În aceste studii clinice, bevacizumab a fost administrat în următoarele scheme terapeutice: în asociere cu FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatină), XELOX (capecitabină/oxaliplatină) şi fluoropirimidină/irinotecan şi fluoropirimidină/oxaliplatină:

- NO16966: bevacizumab 7,5 mg/kg greutate corporală la interval de 3 săptămâni, în asociere cu capecitabină administrată oral şi oxaliplatină administrată intravenos (XELOX) sau bevacizumab 5 mg/kg la interval de 2 săptămâni, în asociere cu leucovorin plus 5-fluorouracil administrat în *bolus*, urmat de perfuzie cu 5-fluorouracil, cu oxaliplatină administrat intravenos (FOLFOX-4).
- E3200: bevacizumab 10 mg/kg greutate corporală la interval de 2 săptămâni, în asociere cu leucovorin şi 5-fluorouracil administrat în bolus, urmat de perfuzie cu 5-fluorouracil, cu oxaliplatină administrată intravenos (FOLFOX-4), la pacienţii netrataţi anterior cu bevacizumab.
- ML18147: bevacizumab 5,0 mg/kg la interval de 2 săptămâni sau bevacizumab 7,5 mg/kg la interval de 3 săptămâni, în asociere cu fluoropirimidină/irinotecan sau fluoropirimidină/oxaliplatină, la pacienţii la care a apărut progresia bolii după tratamentul de primă linie cu bevacizumab. Schema terapeutică conţinând irinotecan sau oxaliplatină a fost modificată în funcţie de utilizarea anterioară a oxaliplatinei, respectiv a irinotecanului, ca tratament de primă linie.

AVF2107g
Acesta a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu orb, controlat cu comparator activ care a evaluat bevacizumabul în asociere cu IFL ca primă linie de tratament pentru carcinom metastazat de

colon sau rect. Opt sute treisprezece pacienţi au fost randomizaţi să li se administreze IFL + placebo (Braţul 1) sau IFL + bevacizumab (5 mg/kg la interval de 2 săptămâni, Braţul 2). Un al treilea grup de pacienţi de 110 pacienţi au fost trataţi cu 5-FU în *bolus*/FA + bevacizumab (Braţul 3). Înrolarea în braţul 3 a fost întreruptă, aşa cum era specificat iniţial, din momentul în care siguranţa bevacizumabului cu regimul IFL a fost stabilită şi considerată acceptabilă. Toate tratamentele au continuat până la progresia bolii. Vârsta medie generală a fost de 59,4 ani; 56,6% dintre pacienţi aveau o valoare a statusului de performanţă ECOG de 0,43% dintre pacienţi o valoare de 1 şi 0,4% dintre pacienţi aveau valoarea 2. 15,5% dintre pacienţi fuseseră supuşi anterior radioterapiei şi 28,4% chimioterapiei.

Variabila de eficacitate primară a studiului a fost SG. Adăugarea de bevacizumab la IFL a determinat o creştere semnificativ statistică în SG, SFP a bolii şi rata globală de răspuns (vezi tabelul 4). Beneficiul clinic, măsurat prin SG, a fost observat în toate subgrupurile de pacienţi prespecificate, inclusiv în cele definite prin vârstă, sex, status de performanţă, localizarea tumorii primare, numărul de organe implicate şi durata bolii în stadiul metastatic.

Eficacitatea rezultatelor schemei de tratament cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie IFL este prezentată în Tabelul 4.

Tabelul 4. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic AVF2107g

	AVF2107g	
	Braţul 1 **IFL + placebo**	**Braţul 2** **IFL + bevacizumab[a]**
Numărul de pacienţi	411	402
Supravieţuirea globală		
Valoarea mediană a duratei (luni)	15,6	20,3
IÎ 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Risc relativ[b]	0,660 (valoarea p = 0,00004)	
Supravieţuirea fără progresie a bolii		
Valoarea mediană a duratei (luni)	6,2	10,6
Risc relativ	0,54 (valoarea p < 0,0001)	
Rata globală de răspuns		
Rata (%)	34,8	44,8
	Valoarea p = 0,0036	

[a] 5 mg/kg la interval de 2 săptămâni.
[b] Relativ la braţul de control.

Într-un grup de 110 pacienţi repartizaţi randomizat pentru înrolarea în braţul 3 (5-FU/FA + bevacizumab), înainte de renunţarea la acest braţ, valoarea mediană a duratei SG a fost de 18,3 luni şi valoarea mediană a duratei SFP a fost de 8,8 luni.

AVF2192g
Acesta a fost un studiu de fază II randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ care a evaluat eficacitatea şi siguranţa bevacizumabului în asociere cu chimioterapie 5-FU/FA pentru tratamentul de primă linie a carcinomului metastazat colorectal la pacienţi care nu au fost candidaţi optimi pentru tratamentul de primă linie cu irinotecan. O sută cinci pacienţi au fost repartizaţi randomizat în braţul 5-FU/FA + placebo şi 104 pacienţi în braţul 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg la interval de 2 săptămâni). Toate schemele de tratament au fost continuate până la progresia bolii. Adăugarea de bevacizumab 5 mg/kg la interval de 2 săptămâni la 5-FU/FA a determinat o rată de răspuns obiectiv

înaltă, un interval semnificativ statistic mai lung, de SFP şi o tendinţă de prelungire a supravieţuirii comparativ cu simpla chimioterapie cu 5-FU/FA.

AVF0780g
Acesta a fost un studiu clinic deschis de fază II, randomizat, controlat cu comparator activ care a investigat bevacizumab în asociere cu chimioterapie cu 5-FU/FA pentru tratamentul de primă linie a neoplasmului colorectal metastazat. Vârsta medie a fost de 64 ani. La 19% dintre pacienţi li se administrase anterior chimioterapie şi la 14% radioterapie. Şaptezeci şi unu pacienţi au fost repartizaţi randomizat pentru a li se administra 5-FU în *bolus*/FA sau 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg la interval de 2 săptămâni). Unui al treilea grup de 33 pacienţi i s-a administrat 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg la interval de 2 săptămâni). Pacienţii au fost trataţi până la progresia bolii. Criteriile de evaluare finale principale ale studiului au fost rata de răspuns obiectiv şi SFP. Adăugarea de bevacizumab 5 mg/kg la interval de 2 săptămâni la 5-FU/FA a determinat o rată obiectivă de răspuns mai mare, un interval mai lung de SFP mai lungă şi o tendinţă de prelungire a supravieţuirii comparativ cu simpla chimioterapie cu 5-FU/FA (vezi Tabelul 5). Aceste date de eficacitate au fost în concordanţă cu rezultatele observate în studiul clinic AVF2107g.

Date de eficacitate din studiile clinice AVF0780g şi AVF2192g care au investigat bevacizumabul în asociere cu chimioterapia cu 5-FU/FA sunt rezumate în Tabelul 5.

Tabelul 5. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiile clinice AVF0780g şi AVF2192g

	AVF0780g			**AVF2192g**	
	5-FU/FA	**5-FU/FA + bevacizumab[a]**	**5-FU/FA + bevacizumab[b]**	**5-FU/FA + placebo**	**5-FU/FA + bevacizumab**
Numărul de pacienţi	36	35	33	105	104
Supravieţuire globală					
Valoarea mediană a timpului (luni)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
IÎ 95%				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Riscul relativ[c]	-	0,52	1,01		0,79
Valoarea p		0,073	0,978		0,16
Supravieţuire fără progresie a bolii					
Valoarea mediană a timpului (luni)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Riscul relativ		0,44	0,69		0,5
Valoarea p	-	0,0049	0,217		0,0002
Rata globală de răspuns					
Rata (procent)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
IÎ 95%	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
Valoarea p		0,029	0,43		0,055
Durata răspunsului					
Valoarea mediană a timpului (luni)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 percentile (luni)	5,5 – NR	6,1 – NR	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

[a] 5 mg/kg la interval de 2 săptămâni,
[b] 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni,

[c] Relativ la braţul de control,
NR = nu a fost atins.

NO16966

Acest studiu clinic a fost un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb (pentru bevacizumab) care a investigat bevacizumab 7,5 mg/kg în asociere cu capecitabină administrată oral şi oxaliplatină administrată intravenos (XELOX), administrat după schema terapeutică de 3 săptămâni; sau bevacizumab 5 mg/kg în asociere cu leucovorin şi 5-fluorouracil administrat în *bolus*, urmat de perfuzie cu 5-fluorouracil, cu oxaliplatină administrată intravenos (FOLFOX-4), administrat după schema terapeutică de 2 săptămâni. Studiul clinic a avut două părţi: o parte, iniţial deschisă, cu 2 braţe (Partea I) în care pacienţii au fost repartizaţi prin randomizare în două grupuri de tratament (XELOX şi FOLFOX-4) şi ulterior o parte cu 4 braţe 2 x 2 (Partea II), în care pacienţii au fost repartizaţi prin randomizare în patru grupuri de tratament (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). În Partea a II-a a studiului repartizarea tratamentului cu bevacizumab a fost făcută dublu-orb.

Aproximativ 350 pacienţi au fost repartizaţi randomizat în fiecare dintre cele 4 braţe ale studiului clinic din Partea a II-a.

Tabelul 6. Scheme terapeutice în studiul clinic NO16966 (CmCR)

	Tratament	**Doza iniţială**	**Mod de administrare**
FOLFOX-4 sau FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatină Leucovorin 5-Fluorouracil	85 mg/m^2 intravenos 2 ore 200 mg/m^2 intravenos 2 ore 400 mg/m^2 în *bolus*, 600 mg/ m^2 intravenos 22 ore	Oxaliplatină în ziua 1 Leucovorin în ziua 1 şi 2 5-fluorouracil intravenos în *bolus*/perfuzie, în ziua 1 şi 2
	Placebo sau bevacizumab	5 mg/kg intravenos 30-90 min	Ziua 1, înainte de FOLFOX-4, la interval de 2 săptămâni
XELOX sau XELOX+ bevacizumab	Oxaliplatină Capecitabină	130 mg/m^2 intravenos 2 ore 1000 mg/m^2 oral, de două ori pe zi	Oxaliplatină în ziua 1 Capecitabină oral, de două ori pe zi, timp de 2 săptămâni (urmate de 1 săptămână pauză)
	Placebo sau bevacizumab	7,5 mg/kg intravenos 30-90 min	Ziua 1, înainte de XELOX, la 3 săptămâni
5-Fluorouracil: injecţie intravenos în *bolus* imediat după administrarea de leucovorin			

Parametrul de eficacitate principal al studiului clinic a fost durata SFP. În acest studiu clinic, au fost două obiective principale: a demonstra că asocierea XELOX nu este inferioară asocierii FOLFOX-4 şi a demonstra că bevacizumabul în asociere cu chimioterapie, FOLFOX-4 sau XELOX a fost superior chimioterapiei administrate singure. Ambele obiective principale au fost îndeplinite:

- În cadrul comparaţiei generale a fost demonstrată non-inferioritatea braţelor la care s-a administrat XELOX comparativ cu braţele la care s-a administrat FOLFOX-4, în termenii supravieţuirii fără progresie a bolii şi supravieţuirii globale, în populaţia per-protocol eligibilă.

- În cadrul comparaţiei generale a fost demonstrată superioritatea braţelor la care s-a administrat bevacizumab comparativ cu braţele la care s-a administrat numai chimioterapie, în termenii SFP, în populaţia ITT (Tabel 7).

Analizele secundare ale SFP, pe baza evaluării răspunsului "în tratament", au confirmat beneficiul clinic semnificativ superior pentru pacienţii trataţi cu bevacizumab (analizele sunt prezentate în tabelul 7) şi au fost în concordanţă cu beneficiul semnificativ statistic observat în analiza globală a datelor.

Tabelul 7. Rezultatele cheie privind eficacitatea pentru analiza de superioritate (populaţie ITT, Studiul clinic NO16966)

Criteriu final de evaluare (luni)	**FOLFOX-4 sau XELOX + placebo (n = 701)**	**FOLFOX-4 sau XELOX + bevacizumab (n = 699)**	**Valoarea p**
Criteriu final de evaluare principal			
Valoarea mediană a SFP**	8,0	9,4	0,0023
Risc relativ (IÎ 97,5%) [a]	0,83 (0,72 – 0,95)		
Criterii finale de evaluare secundare			
Valoarea mediană a SFP (în tratament)**	7,9	10,4	< 0,0001
Risc relativ (IÎ 97,5%)	0,63 (0,52 - 0,75)		
Rata globală de răspuns (evaluarea investigatorului)**	49,2%	46,5%	
Valoarea mediană a supravieţuirii globale*	19,9	21,2	0,0769
Risc relativ (IÎ 97,5%)	0,89 (0,76 - 1,03)		

* Analiza interimară a supravieţuirii generale la data limită de acumulare a datelor clinice 31 ianuarie 2007
** Analiza primară, interimară la data limită de acumulare a datelor clinice 31 ianuarie 2006
[a] referitor la braţul de control

În subgrupul de tratament cu FOLFOX, valoarea mediană a SFP a fost de 8,6 luni pentru placebo şi 9,4 luni pentru pacienţii cărora li s-a administrat bevacizumab, raport de risc (RR) = 0,89, IÎ 97,5% = [0,73; 1,08]; valoarea p = 0,1871, rezultatele coresunzătoare pentru subgrupul de tratament cu XELOX fiind de 7,4 faţă de 9,3 luni, RR = 0,77, IÎ 97,5% = [0,63; 0,94]; valoarea p = 0,0026.

Valoarea mediană a SG a fost de 20,3 luni pentru placebo şi 21,2 luni pentru pacienţii cărora li s-a administrat bevacizumab, în subgrupul de tratament cu FOLFOX, RR = 0,94, IÎ 97,5% = [0,75; 1,16]; valoarea p = 0,4937, rezultatele coresunzătoare pentru subgrupul de tratament cu XELOX fiind de 19,2 faţă de. 21,4 luni, RR = 0,84, IÎ 97,5% = [0,68; 1,04]; valoarea p = 0,0698.

ECOG E3200
Acest studiu clinic a fost un studiu de fază III, deschis, randomizat, controlat cu comparator activ**,** care a investigat bevacizumab 10 mg/kg în asociere cu leucovorin şi 5-fluorouracil administrat în bolus şi apoi perfuzie cu 5-fluorouracil cu oxaliplatină administrată intravenos (FOLFOX-4), administrat după schema terapeutică la 2 săptămâni, la pacienţii cu neoplasm colorectal în stadiu avansat, trataţi anterior (tratament de linia a doua). În braţul cu chimioterapie, pentru asocierea FOLFOX-4, dozele utilizate şi modul de administrare, sunt aceleaşi cu cele prezentate în tabelul 6 pentru studiul clinic NO16966.

Parametrul de eficacitate principal al studiului clinic a fost SG, definită ca timpul de la randomizare până la deces de orice cauză. Opt sute douăzeci şi nouă pacienţi au fost repartizaţi prin randomizare (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 şi 244 bevacizumab în monoterapie). Adăugarea de bevacizumab la FOLFOX-4 a determinat prelungirea, semnificativ statistic, a supravieţuirii. De

asemenea, au fost observate îmbunătăţiri semnificative statistic privind SFP şi rata răspunsului obiectiv (vezi tabelul 8).

Tabelul 8. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	**FOLFOX-4 + bevacizumab[a]**
Numărul de pacienţi	292	293
Supravieţuirea globală		
Valoarea mediană (luni)	10,8	13,0
IÎ 95%	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Risc relativ[b]	0,751 (valoarea p = 0,0012)	
Supravieţuirea fără progresie a bolii		
Valoarea mediană (luni)	4,5	7,5
Risc relativ	0,518 (valoarea p < 0,0001)	
Rata răspunsului obiectiv		
Rata	8,6%	22,2%
	(valoarea p < 0,0001)	

[a] 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni

[b] referitor la braţul de control

Nu a fost observată o diferenţă semnificativă privind durata SG între pacienţii cărora li s-a administrat bevacizumab în monoterapie comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat FOLFOX-4. SFP şi rata răspunsului obiectiv au fost inferioare în braţul cu bevacizumab în monoterapie comparativ cu braţul cu FOLFOX-4.

ML18147
Acesta a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, deschis, controlat, care a investigat administrarea de bevacizumab în doze de 5,0 mg/kg la interval de 2 săptămâni sau de 7,5 mg/kg la interval de 3 săptămâni, în asociere cu chimioterapie conţinând fluoropirimidină, comparativ cu chimioterapia conţinând fluoropirimidină administrată în monoterapie, la pacienţii cu CmCR care au prezentat progresia bolii după tratamentul cu schema terapeutică care conţinea bevacizumab ca tratament de primă linie.

Pacienţii cu CmCR confirmat histologic şi la care a apărut progresia bolii, au fost randomizaţi 1:1, în decurs de 3 luni după întreruperea tratamentului de primă linie cu bevacizumab, pentru a li se administra chimioterapie care conţinea asocierea fluoropirimidină/oxaliplatină sau asocierea fluoropirimidină/irinotecan (chimioterapie modificată în funcţie de tratamentul chimioterapic de primă linie), cu sau fără bevacizumab. Tratamentul a fost administrat până la apariţia progresiei bolii sau a toxicităţii inacceptabile. Parametrul luat în calcul din rezultatele primare a fost SG, definită ca perioada de timp de la randomizare până la decesul din orice cauză.

Au fost randomizaţi un număr total de 820 pacienţi. Asocierea bevacizumabului cu chimioterapia conţinând fluoropirimidină a dus la prelungirea semnificativă statistic a supravieţuirii la pacienţii cu CmCR care au prezentat progresia bolii după tratamentul cu schema terapeutică care conţinea bevacizumab ca tratament de primă linie (ITT = 819) (vezi Tabelul 9).

Tabelul 9. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic ML18147 (populaţie ITT)

	ML18147	
	Chimioterapie pe bază de fluoropirimidină/irinotecan sau fluoropirimidină/oxaliplatină	**Chimioterapie pe bază de fluoropirimidină/irinotecan sau fluoropirimidină/oxaliplatină + bevacizumab[a]**
Numărul de pacienţi	410	409
Supravieţuirea globală		
Valoarea mediană (luni)	9,8	11,2
Risc relativ (interval de încredere 95%)	0,81 (0,69, 0,94) (valoarea p = 0,0062)	
Supravieţuirea fără progresia bolii		
Valoarea mediană (luni)	4,1	5,7
Risc relativ (interval de încredere 95%)	0,68 (0,59, 0,78) (valoarea p < 0,0001)	
Rata răspunsului obiectiv (RRO)		
Pacienţi incluşi în analiză	406	404
Rata	3,9%	5,4%
	(valoarea p = 0,3113)	

[a]5,0 mg/kg la interval de 2 săptămâni sau 7,5 mg/kg la interval de 3 săptămâni

Au fost observate de asemenea, îmbunătăţiri semnificative statistic ale SFP. Rata de răspuns obiectiv în cele două braţe de tratament a fost scăzută iar diferenţa a fost nesemnificativă.

În studiul E3200 s-a administrat o doză de bevacizumab echivalentă cu 5 mg/kg şi săptămână la pacienţii netrataţi anterior cu bevacizumab, în timp ce în studiul ML18147 s-a administrat o doză de bevacizumab echivalentă cu 2,5 mg/kg şi săptămână, la pacienţii trataţi anterior cu bevacizumab. O comparaţie încrucişată între datele din studiile clinice referitoare la eficacitate şi siguranţă este limitată din cauza diferenţelor dintre aceste studii, în special la nivelul pacienţilor, expunerii anterioare la bevacizumab şi a schemelor chimioterapeutice. Administrarea ambelor doze de bevacizumab echivalente cu 5 mg/kg şi săptămână şi, respectiv 2,5 mg/kg şi săptămână a arătat un beneficiu semnificativ statistic privind SG (RR 0,751 în studiul E3200; RR 0,81 în studiul ML18147) şi SFP (RR 0,518 în studiul E3200; RR 0,68 în studiul ML18147). În ceea ce priveşte siguranţa administrării, s-a observat o incidenţă generală mai mare a evenimentelor adverse de Grad 3-5 în studiul E3200, comparativ cu studiul ML18147.

Neoplasm mamar metastazat (NMm)

Două studii clinice de fază III ample au fost realizate pentru a investiga efectul tratamentului cu bevacizumab în asociere cu două medicamente citotoxice individuale, măsurat prin criteriul principal final de evaluare SFP. În ambele studii a fost observată o îmbunătăţire clinic şi statistic semnificativă în SFP.

Rezultatele SFP pentru agenţii chimioterapici individuali incluşi în indicaţie sunt rezumate mai jos:

- Studiul E2100 (paclitaxel)
- Valoarea mediană a SFP a crescut la 5,6 luni, RR 0,421 (p < 0,0001, IÎ 95% 0,343; 0,516)
- Studiul AVF3694g (capecitabină)
- Valoarea mediană a SFP a crescut la 2,9 luni, RR 0,69 (p = 0,0002, IÎ 95% 0,56; 0,84)

Detalii suplimentare şi rezultatele fiecărui studiu sunt prezentate mai jos.

ECOG E2100
Studiul clinic E2100, a fost un studiu deschis, randomizat, cu comparator activ, multicentric, care a evaluat bevacizumabul în asociere cu paclitaxel la pacienţii cu neoplasm mamar recidivat local sau metastazat, netrataţi anterior cu chimioterapie pentru recidiva locală şi boala metastatică. Pacienţii au fost repartizaţi prin randomizare cu paclitaxel monoterapie (90 mg/m^2 i.v. timp de o oră, o dată pe săptămână, o perioadă de trei din patru săptămâni) sau în asociere cu bevacizumab (10 mg/kg perfuzie intravenoasă, o dată la interval de două săptămâni). Terapia hormonală anterioară tratamentului bolii metastatice a fost permisă. Terapia adjuvantă cu taxani a fost permisă numai dacă s-a încheiat cu cel puţin 12 luni înainte de intrarea în studiul clinic. Din cei 722 pacienţi înrolaţi în studiul clinic, majoritatea au avut status negativ pentru receptorii HER2 (90%), un număr mic de pacienţi, cu status necunoscut (8%) sau status pozitiv pentru receptorii HER2, confirmat (2%), care au fost anterior în tratament sau consideraţi neeligibili pentru terapia cu trastuzumab. Mai mult, 65% dintre pacienţi au urmat tratament cu chimioterapie adjuvantă incluzând 19% pacienţi care au urmat terapie anterioară cu taxani şi 49% terapie anterioară cu antracicline. Pacienţii cu metastaze la nivelul sistemului nervos central, inclusiv cei trataţi anterior sau cu leziuni craniene rezecate au fost excluşi din studiu.

În studiul clinic E2100, pacienţii au urmat tratamentul până la progresia bolii. În situaţiile în care întreruperea precoce a chimioterapiei a fost necesară, tratamentul cu bevacizumab în monoterapie a fost continuat până la progresia bolii. Caracteristicile pacienţilor au fost similare în cele două braţe ale studiului clinic. Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost SFP, pe baza evaluării investigatorilor studiului clinic, privind progresia bolii. Suplimentar, a fost realizată o analiză independentă a criteriului final principal de evaluare. Rezultatele studiului clinic sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic E2100

Supravieţuirea fără progresie				
	Evaluarea investigatorului*		Evaluarea IRF	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 368)
Valoarea mediană a SFP (luni)	5,8	11,4	5,8	11,3
RR (IÎ 95%)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
Valoarea p	< 0,0001		< 0,0001	
Ratele de răspuns (pentru pacienţii cu boală cuantificabilă)				
	Evaluarea investigatorului		Evaluarea IRF	
	Paclitaxel (n = 273)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 252)	Paclitaxel (n = 243)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 229)
% pacienţi cu răspuns obiectiv	23,4	48,0	22,2	49,8
Valoarea p	< 0,0001		< 0,0001	

* analiză primară

Supravieţuirea globală		
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 368)
Valoarea mediană a SG (luni)	24,8	26,5
RR (IÎ 95%)	0,869 (0,722; 1,046)	
Valoarea p	0,1374	

Beneficiul clinic al bevacizumabului exprimat prin SFP a fost observat la toate subgrupurile studiate specificate anterior (inclusiv intervalul liber de boală, numărul localizărilor metastatice, chimioterapie adjuvantă anterioară tratamentului studiat şi statusul receptorilor pentru estrogen (RE)).

AVF3694g
AVF3694g a fost un studiu clinic randomizat, controlat placebo, multicentric de fază III care a evaluat eficacitatea şi siguranţa administrării de bevacizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu chimioterapie plus placebo, ca tratament de primă linie pentru pacienţii cu neoplasm mamar recidivant local sau metastazat cu un status negativ pentru receptorii HER2.

Alegerea chimioterapiei a fost lăsată la alegerea investigatorului înainte de repartizarea prin randomizare în raport de 2:1 pentru a se administra fie chimioterapie plus bevacizumab sau chimioterapie plus placebo. Alegerile chimioterapice au inclus capecitabină, taxani (paclitaxel legat de proteine, docetaxel) și agenţi pe bază de antracicline (doxorubicină/ciclofosfamidă, epirubicină/ciclofosfamidă, 5-fluorouracil/doxorubicină/ciclofosfamidă, 5-fluorouracil/epirubicină/ciclofosfamidă) administrate la interval de trei săptămâni (q3w). Bevacizumab sau placebo a fost administrat la o doză de 15 mg/kg la interval de trei săptămâni.

Acest studiu a inclus o fază de tratament orb, o fază post-progresie opţională de studiu deschis şi o fază de urmărire de supravieţuire. În timpul fazei de tratament orb, pacienţii au primit chimioterapie şi medicamentul (bevacizumab sau placebo) la interval de 3 săptămâni până la progresia bolii, toxicitate legată de tratament sau moarte. În cazul progresiei documentate a bolii, pacienţii care au intrat în faza opţională de regim deschis au putut primi bevacizumab în regim deschis împreună cu o gamă largă de linii de tratament secundare.

Rezultatele analizelor statistice au fost evaluate independent de 1) pacienţii la care s-a administrat capecitabină în asociere cu bevacizumab sau placebo, 2) pacienţii la care s-a administrat chimioterapie pe bază de taxani sau pe bază de antracicline în asociere cu bevacizumab sau placebo. Criteriul principal final de evaluare al studiului a fost SFP în funcţie de evaluarea investigatorului. Suplimentar, criteriul principal final de evaluare a fost de asemenea evaluat de către o comisie de analiză independentă (IRC).

Rezultatele acestui studiu din analiza definită a protocolului final pentru SFP şi ratele de răspuns sunt prezentate în Tabelul 11. Rezultatele dintr-o analiză exploratorie a SG care a inclus o perioadă de urmărire în plus de 7 luni (aproximativ 46% dintre pacienţi au decedat). Procentul de pacienţi din fiecare braţ la care s-a administrat bevacizumab în regim deschis a fost de 62,1% în braţul cu capecitabină + placebo şi de 49,9% în braţul cu capecitabină + bevacizumab.

Tabelul 11. Rezultatele privind eficacitatea studiului clinic AVF3694g: – Capecitabină[a] şi Bevacizumab/Placebo (Cap+ Bevacizumab/Pl)

Supravieţuirea fără progresie a bolii[b]				
	Evaluarea investigatorului		Evaluarea IRC (Comisia de analiză independentă)	
	Cap + Pl (n = 206)	Cap + bevacizumab (n = 409)	Cap + Pl (n = 206)	Cap + bevacizumab (n = 409)
Valoarea mediană a SFP (luni)	5,7	8,6	6,2	9,8
Risc relativ faţă de braţul placebo (IÎ 95%)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
Valoarea p	0,0002		0,0011	
Ratele de răspuns (pentru pacienţii cu boală cuantificabilă)[b]				
	Cap + Pl (n = 161)		Cap + bevacizumab (n = 325)	
% pacienţi cu răspuns obiectiv	23,6		35,4	
Valoarea p	0,0097			
Supravieţuirea globală[b]				
RR (IÎ 95%)	0,88 (0,69; 1,13)			
Valoarea p (exploratorie)	0,33			

[a]1000 mg/m^2 de două ori pe zi, administrat pe cale orală timp de 14 zile, la interval de 3 săptămâni
[b]Analiza stratificată include toate evenimentele de progresie şi de moarte, cu excepţia acelora unde tratamentul în afara protocolului (TFP) a fost iniţiat înainte de progresia confirmată; datele de la acei pacienţi au fost cenzurate la ultima evaluare a tumorii înainte de începerea TFP.

A fost efectuată o analiză nestratificată a SFP (evaluată de investigator) care nu a fost cenzurată pentru tratamentul în afara protocolului înainte de progresia bolii. Rezultatele acestor analize au fost foarte similare cu cele din rezultatele SFP primare.

Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Tratamentul de primă linie al NSCLC non-scuamos în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină

Siguranţa şi eficacitatea administrării bevacizumab, în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, a fost investigată în studiile clinice E4599 şi BO17704, ca tratament de primă linie la pacienţii cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC). În studiul clinic E4599 a fost demonstrat un beneficiu privind SG, pentru o doză de bevacizumab de 15 mg/kg, administrată o dată la 3 săptămâni. Studiul clinic BO17704 a demonstrat că ambele doze de bevacizumab, 7,5 mg/kg administrate o dată la 3 săptămâni şi 15 mg/kg administrate o dată la 3 săptămâni, cresc SFP şi rata de răspuns.

E4599
E4599 a fost un studiu clinic deschis, randomizat, cu comparator activ, multicentric, care a evaluat tratamentul de primă linie cu bevacizumab la pacienţii cu NSCLC local în stadiu avansat (stadiul IIIb cu revărsat pleural malign), metastazat sau recurent, altul decât cel cu tipul histologic predominant scuamos.

Pacienţii au fost repartizaţi prin randomizare pentru chimioterapie cu săruri de platină (paclitaxel 200 mg/m^2 şi carboplatină ASC = 6,0, ambele administrate în perfuzie intravenoasă) (PC) în ziua 1 a fiecărui ciclu terapeutic de 3 săptămâni pe o perioadă de până la 6 cicluri terapeutice sau PC în asociere cu bevacizumab în doză de 15 mg/kg perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu

terapeutic de 3 săptămâni. După încheierea a şase cicluri de chimioterapie carboplatină-paclitaxel sau după întreruperea prematură a chimioterapiei, la pacienţii din braţul bevacizumab + carboplatină-paclitaxel s-a administrat în continuare bevacizumab în monoterapie la interval de 3 săptămâni, până la progresia bolii. 878 pacienţi au fost repartizaţi prin randomizare în cele două braţe.

În timpul studiului clinic, la pacienţii cărora li s-a administrat tratamentul studiului, la 32,2% (136/422) dintre pacienţi s-a administrat bevacizumab de 7-12 ori şi la 21,1% (89/422) dintre pacienţi s-a administrat bevacizumab de 13 ori sau mai mult.

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost supravieţuirea. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic E4599

	Braţul 1 Carboplatină/ Paclitaxel	**Braţul 2 Carboplatină/ Paclitaxel + Bevacizumab 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni**
Numărul de pacienţi	444	434
Supravieţuirea globală		
Valoarea mediană (luni)	10,3	12,3
Risc relativ	0,80 (p=0,003) IÎ 95% (0,69; 0,93)	
Supravieţuirea fără progresie a bolii		
Valoarea mediană (luni)	4,8	6,4
Risc relativ	0,65 (p < 0,0001) IÎ 95% (0,56; 0,76)	
Rata globală de răspuns		
Rata (procent)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

Într-o analiză exploratorie, amplitudinea beneficiului adus de bevacizumab în ceea ce priveşte SG a fost mai puţin pronunţată în subgrupul de pacienţi care nu au prezentat histologie de adenocarcinom.

BO17704
Studiul clinic BO17704 a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb, care a evaluat bevacizumab în asociere cu cisplatină şi gemcitabină comparativ cu placebo, cisplatină şi gemcitabină la pacienţii cu NSCLC local avansat (stadiul IIIb cu metastaze supraclaviculare ganglionare sau cu revărsat pleural sau pericardic malign), metastazat sau recurent non-scuamos, pacienţi cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie. Criteriul principal final de evaluare a fost SFP, criteriul secundar al studiului clinic incluzând durata SG.

Pacienţii au fost repartizaţi prin randomizare pentru chimioterapie cu săruri de platină, cisplatină 80 mg/m^2 perfuzie intravenoasă în ziua 1 şi gemcitabină 1250 mg/m^2 perfuzie intravenoasă în zilele 1 şi 8 ale fiecărui ciclu terapeutic de 3 săptămâni, pentru o perioadă de până la 6 cicluri terapeutice (CG) cu placebo sau CG cu bevacizumab în doză de 7,5 mg sau 15 mg/kg perfuzie intravenoasă în ziua 1a fiecărui ciclu terapeutic de 3 săptămâni. În braţul de tratament cu bevacizumab, pacienţilor li s-a administrat bevacizumab în monoterapie la interval de 3 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Rezultatele studiului clinic au arătat că 94% (277/296) dintre pacienţii eligibili au primit în continuare bevacizumab în monoterapie în ciclul 7. La un procent crescut de pacienţi (aproximativ 62%) s-au administrat o varietate de tratamente antineoplazice nespecificate în protocol, care au putut avea un impact asupra analizei SG.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabelul 13. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic BO17704

	Cisplatină/Gemcitabină + placebo	**Cisplatină/Gemcitabină + Bevacizumab 7,5 mg/kg la interval de 3 săptămâni**	**Cisplatină/Gemcitabină + Bevacizumab 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni**
Numărul de pacienţi	347	345	351
Supravieţuirea fără progresie a bolii Valoare mediană (luni) Risc relativ	6,1	6,7 (p = 0,0026) 0,75 [0,62; 0,91]	6,5 (p = 0,0301) 0,82 [0,68; 0,98]
Cea mai bună rată globală de răspuns [a]	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)

[a] pacienţi cu boală cuantificabilă la intrarea în studiu

Supravieţuirea globală			
Valoare mediană (luni)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Risc relativ		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Tratamentul de primă linie al NSCLC non-scuamos cu mutaţii activatoare ale EGFR în asociere cu erlotinib

JO25567
Studiul JO25567 a fost un studiu clinic de fază II, randomizat, deschis, multi-centric, efectuat în Japonia pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa bevacizumabului administrat în asociere cu erlotinib la pacienţii cu NSCLC diferit de tipul histologic cu celule scuamoase şi cu mutaţii activatoare ale EGFR (deleţia exonului 19 sau mutaţia exonului 21 L858R), care nu au primit anterior terapie sistemică pentru boală în stadiul IIIB/IV sau recurentă.

Criteriul principal final de evaluare a fost SFP pe baza evaluării analizei independente. Criteriile secundare finale de evaluare au inclus SG, rata de răspuns, rata de control a bolii, durata răspunsului şi siguranţa.

Prezenţa mutaţiilor EGFR a fost determinată pentru fiecare pacient înainte de evaluarea iniţială a pacienţilor şi 154 pacienţi au fost randomizaţi pentru a primi tratament fie cu erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg oral zilnic + bevacizumab [15 mg/kg intravenosi la fiecare 3 săptămâni]), fie erlotinib în monoterapie (150 mg oral zilnic) până la progresia bolii (PB) sau până la toxicitate inacceptabilă. În absenţa PB, întreruperea administrării uneia dintre componentele tratamentului de studiu în braţul de tratament cu erlotinib + bevacizumab nu a dus la întreruperea celeilalte componente, aşa cum este specificat în protocolul studiului.

Rezultatele de eficacitate provenite din studiu sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabelul 14. Rezultatele de eficacitate provenite din studiul JO25567

	Erlotinib N = 77#	**Erlotinib + bevacizumab N = 75#**
SFP^ (luni)		
Mediană	9,7	16,0
RR (IÎ 95%)	0,54 (0,36; 0,79)	
Valoarea p	0,0015	
Rată globală de răspuns		
Rată (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
Valoarea p	0,4951	
Supravieţuirea globală* (luni)		
Mediană	47,4	47,0
RR (IÎ 95%)	0,81 (0,53; 1,23)	
Valoarea p	0,3267	

În total, au fost randomizaţi 154 pacienţi (valoare a statusului de performanţă ECOG 0 sau 1). Cu toate acestea, doi dintre pacienţii randomizaţi au părăsit studiul înainte de a primi orice tip de tratament de studiu
^ Analiză independentă fără cunoaşterea alocării la tratament (analiză principală definită în protocol)
* Analiză exploratorie: analiză finală a SG la data limită de acumulare a datelor clinice 31 octombrie 2017, aproximativ 59% dintre pacienţi au decedat.
IÎ, interval de încredere; RR, risc relativ conform analizei de regresie Cox nestratificate; NA, nu a fost atins.

Neoplasm renal în stadiu avansat şi/sau metastazat (NRm)

Bevacizumab în asociere cu interferon alfa-2a în tratamentul de primă linie al pacienţilor cu neoplasm renal în stadiu avansat şi/sau metastazat (BO17705)

Acesta a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb, proiectat pentru evaluarea eficacităţii şi siguranţei administrării de bevacizumab în asociere cu interferon (IFN) alfa-2a faţă de IFN alfa-2a în monoterapie, ca tratament de primă linie în NRm. Cei 649 pacienţi randomizaţi (641 trataţi) au avut un Status de performanţă Karnofsky (SPK) ≥ 70%, fără metastaze la nivelul SNC şi o funcţie renală corespunzătoare. Pacienţii au fost nefrectomizaţi pentru carcinom renal primar. Bevacizumab 10 mg/kg a fost administrat la interval de 2 săptămâni până la progresia bolii. IFN alfa-2a a fost administrat o perioadă de până la 52 săptămâni sau până la progresia bolii, cu doză iniţială recomandată de 9 milioane UI de trei ori pe săptămână, cu o reducere permisă de doză de 3 milioane UI de trei ori pe săptămână, în 2 etape. Pacienţii au fost stratificaţi în funcţie de ţară şi scorul Motzer şi braţele de tratament au fost bine echilibrate privind factorii de prognostic.

Criteriul principal final de evaluare a fost SG, criteriul secundar al studiului clinic incluzând SFP. Asocierea bevacizumabului la terapia cu IFN alfa-2a a crescut semnificativ SFP şi rata de răspuns obiectiv a tumorii. Aceste rezultate au fost confirmate printr-o analiză independentă radiologică. Cu toate acestea, creşterea din criteriul principal final de evaluare a SG cu 2 luni nu a fost semnificativă (RR = 0,91). La un procent ridicat de pacienţi (aproximativ 63% IFN/placebo; 55% bevacizumab/IFN) s-a administrat o varietate de tratamente antineoplazice nespecificate după închiderea studiului clinic, incluzând medicamente antineoplazice, care pot influenţa analiza SG.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 15.

Tabelul 15. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN[a]	**Bv[b] + IFN[a]**
Numărul de pacienţi	322	327
Supravieţuirea fără progresie a bolii		

Valoare mediană (luni)	5,4	10,2
Risc relativ IÎ 95%	0,63 0,52; 0,75 (valoarea p < 0,0001)	
Rata de răspuns obiectiv (%) la pacienţii cu boală cuantificabilă		
N	289	306
Rata de răspuns	12,8%	31,4%
	(valoarea p < 0,0001)	

[a] Interferon alfa-2a 9 milioane UI de 3 ori/săptămână
[b] Bevacizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni

Supravieţuirea globală		
Valoare mediană (luni)	21,3	23,3
Risc relativ IÎ 95%	0,91 0,76; 1,10 (valoarea p = 0,3360)	

Un model de regresie Cox multiplă exploratorie, utilizând selecţia inversă, a indicat că, următorii factori de prognostic iniţiali au fost puternic asociaţi cu supravieţuirea independent de tratament: sex, numărul de leucocite, trombocite, scăderea în greutate în ultimele 6 luni înainte de intrarea în studiul clinic, numărul de locuri în care este metastază, suma celor mai lungi diametre ale leziunilor organelor ţintă, scorul Motzer. Ajustarea pentru aceşti factori iniţiali a determinat un risc relativ pentru tratament de 0,78 (IÎ 95% [0,63;0,96], p = 0,0219), indicând o reducere cu 22% a riscului de deces la pacienţii din braţul cu bevacizumab + IFN alfa-2a, comparativ cu braţul IFN alfa-2a.

La nouăzeci şi şapte (97) pacienţi din braţul cu IFN alfa-2a şi la 131 pacienţi din braţul cu bevacizumab, a fost redusă doza de IFN alfa-2a de la 9 milioane UI la 6 sau 3 milioane UI de trei ori pe săptămână aşa cum a fost specificat anterior în protocol. Reducerea dozei de IFN alfa-2a nu a părut să afecteze eficacitatea asocierii de bevacizumab şi IFN alfa-2a pe baza ratei de SFP lipsită de evenimente de-a lungul timpului, aşa cum a fost demonstrat printr-o analiză a subgrupului. Cei 131 pacienţi din braţul cu bevacizumab + IFN alfa-2a la care s-au redus şi menţinut dozele de IFN alfa-2a la 6 sau 3 milioane UI în timpul studiului clinic, au prezentat în lunile 6, 12 sau 18 rate ale SFP lipsite de evenimente de 73, 52 şi respectiv 21% comparativ cu 61, 43 şi 17% pentru pacienţii din populaţia totală cărora li s-a administrat bevacizumab + IFN alfa-2a.

AVF2938
Acesta a fost un studiu clinic de fază II, randomizat, dublu-orb, care a comparat bevacizumab 10 mg/kg administrat o dată la 2 săptămâni cu aceeaşi doză de bevacizumab administrată în asociere cu erlotinib 150 mg zilnic, la pacienţii cu NR metastazat cu celule clare. În acest studiu clinic, un număr total de 104 pacienţi au fost repartizaţi prin randomizare pentru tratament, 53 pacienţi pentru tratamentul cu bevacizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni plus placebo şi 51 pacienţi pentru tratament cu bevacizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni plus erlotinib 150 mg zilnic. Analiza criteriului final principal de evaluare al studiului nu a arătat nicio diferenţă între braţul cu Bevacizumab + Placebo şi braţul cu Bevacizumab + Erlotinib (SFP mediană 8,5 faţă de 9,9 luni). Şapte pacienţi în fiecare braţ au prezentat un răspuns obiectiv. Asocierea erlotinib la bevacizumab nu a determinat o îmbunătăţire a SG (RR=1,764; p = 0,1789), durata răspunsului obiectiv (6,7 faţă de 9,1 luni) sau timpul până la progresia bolii (RR = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890
Acesta a fost un studiu clinic de fază II, randomizat, care a comparat eficacitatea şi siguranţa administrării bevacizumab comparativ cu placebo. Un număr total de 116 pacienţi au fost repartizaţi prin randomizare pentru tratament cu bevacizumab 3 mg/kg la interval de 2 săptămâni (n = 39), 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni; (n = 37), sau placebo (n = 40). O analiză interimară a arătat că

există o prelungire semnificativă a timpului până la progresia bolii în grupul cu 10 mg/kg comparativ cu grupul placebo (riscul relativ, 2,55; p < 0,001). A existat o mică diferenţă, cu semnificaţie limitată, între timpul până la progresia bolii în grupul cu 3 mg/kg comparativ cu grupul placebo (riscul relativ, 1,26; p < 0,053). Patru pacienţi au prezentat răspuns obiectiv (parţial) şi la toţi aceşti pacienţi s-a administrat doza de bevacizumab de 10 mg/kg; Rata de răspuns obiectiv pentru doza de 10 mg/kg a fost de 10%.

Neoplasmul ovarian epitelial, al trompei uterine şi neoplasmul peritoneal primar

Tratamentul de primă linie al neoplasmului ovarian

Siguranţa şi eficacitatea bevacizumabului în tratamentul de primă linie la pacienţii cu neoplasm ovarian epitelial, al trompei uterine sau neoplasm peritoneal primar au fost evaluate în două studii de fază III (GOG-0218 şi BO17707) care au evaluat efectul asocierii bevacizumabului cu carboplatină şi paclitaxel comparativ cu regimul chimioterapeutic în monoterapie.

GOG-0218
Studiul GOG-0218 a fost un studiu de fază III, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu trei braţe, care a evaluat efectul asocierii bevacizumabului la o schemă terapeutică de chimioterapie aprobată (carboplatină şi paclitaxel) la pacienţii cu neoplasm ovarian epitelial în stadiu avansat (stadiile IIIB, IIIC şi IV, conform stadializării FIGO, versiunea din 1988), al trompei uterine sau neoplasm peritoneal primar.

Pacienţii trataţi anterior cu bevacizumab sau la care s-a administrat anterior terapie sistemică antineoplazică pentru neoplasmul ovarian (de exemplu chimioterapie, terapie cu anticorpi monoclonali, terapie cu inhibitori de tirozinkinază sau terapie hormonală) sau radioterapie anterioară la nivelul abdomenului sau pelvisului au fost excluşi din studiu.

Un număr total de 1873 pacienţi au fost repartizaţi randomizat în proporţie egală în următoarele trei braţe:

- Braţul CPP: cinci cicluri de placebo (începând cu ciclul 2) în asociere cu carboplatină (ASC 6) şi paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice, urmate apoi numai de administrarea placebo, pentru o perioadă totală de până la 15 luni de tratament.
- Braţul CPB15: cinci cicluri de bevacizumab (15 mg/kg la interval de trei săptămâni începând cu ciclul 2) în asociere cu carboplatină (ASC 6) şi paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice, urmate apoi numai de administrarea placebo, pentru o perioadă totală de până la 15 luni de tratament.
- Braţul CPB15+: cinci cicluri de bevacizumab (15 mg/kg la interval de trei săptămâni începând cu ciclul 2) în asociere cu carboplatină (ASC 6) şi paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice, urmate apoi de administrarea continuă de bevacizumab (15 mg/kg la interval de trei săptămâni) în monoterapie, pentru o perioadă totală de până la 15 luni de tratament.

Majoritatea pacienţilor incluşi în studiu au fost de rasă caucaziană (87% în toate cele trei braţe); vârsta mediană a fost de 60 ani în braţele CPP şi CPB15 şi de 59 ani în braţul CPB15+; şi 29% dintre pacienţii din braţele CPP sau CPB15 şi 26% din braţul CPB15+ au avut peste 65 ani. În general, aproximativ 50% dintre pacienţi au avut un scor PS GOG de 0 la includerea în studiu, 43% un scor PS GOG de 1, şi 7% un scor PS GOG de 2. Majoritatea pacienţilor au avut neoplasm ovarian epitelial (82% în braţele CPP şi CPB15, 85% în braţul CPB15+), urmat de neoplasm peritoneal primar (16% în braţul CPP, 15% în braţul CPB15, 13% în braţul CPB15+) şi neoplasm al trompei uterine (1% în braţul CPP, 3% în braţul CPB15, 2% în braţul CPB15+). Majoritatea pacienţilor au avut adenocarcinom de tip histologic seros (85% în braţele CPP şi CPB15, 86% în braţul CPB15+). Per total, aproximativ 34% dintre pacienţi au fost stadiul FIGO III cu intervenţie chirurgicală optimală cu boală reziduală macroscopică, 40% în stadiul III cu intervenţie chirurgicală suboptimală şi 26% au fost pacienţi în stadiul IV.

Criteriul de evaluare final principal a fost SFP, bazat pe evaluarea de către investigator a progresiei bolii pe baza scanărilor radiologice sau a titrurilor CA 125, sau deteriorarea simptomatică per protocol. În plus, a fost efectuată o analiză prespecificată a datelor progresiei evenimentelor cenzurate pentru CA 125, precum şi o evaluare independentă a SFP, aşa cum a fost determinată prin scanări radiologice.

Studiul a atins criteriul său final de evaluare principal, şi anume îmbunătăţirea SFP. Comparativ cu pacienţii trataţi doar cu chimioterapie (carboplatină şi paclitaxel) ca tratament de primă linie, pacienţii la care s-a administrat o doză de 15 mg/kg de bevacizumab la interval de trei săptămâni în asociere cu chimioterapie şi la care s-a continuat administrarea de bevacizumab în monoterapie (braţul CPB15+), au avut o îmbunătăţire semnificativă clinic şi statistic a SFP.

La pacienţii la care s-a administrat doar bevacizumab în asociere cu chimioterapie şi nu au continuat tratamentul cu bevacizumab în monoterapie (braţul CPB15), nu a fost observat niciun beneficiu clinic semnificativ în ceea ce priveşte SFP.

Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în Tabelul 16.

Tabelul 16. Rezultate privind eficacitatea pentru studiul clinic GOG-0218

Supravieţuirea fără progresie a bolii[1]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
SFP mediană (luni)	10,6	11,6	14,7
Risc relativ (IÎ 95%)2		0,89 (0,78, 1,02)	0,70 (0,61, 0,81)
Valoarea p[3, 4]		0,0437	< 0,0001
Rata de răspuns obiectiv[5]			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% pacienţi cu răspuns obiectiv	63,4	66,2	66,0
Valoarea p		0,2341	0,2041
Supravieţuirea globală[6]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
SG mediană (luni)	40,6	38,8	43,8
Risc relativ (IÎ 95%)[2]		1,07 (0,91, 1,25)	0,88 (0,75, 1,04)
Valoarea p[3]		0,2197	0,0641

[1] Investigatorul a evaluat protocolul GOG – analiza SFP specifică (necenzurată nici pentru progresiile CA-125 nici pentru TFP înainte de progresia bolii) cu date interimare la 25 Februarie 2010.
[2] Comparativ cu braţul de control; risc relativ stratificat.
[3] Testul log-rank unilateral, valoarea p.
[4] Cu o valoare p limită de 0,0116.
[5] Pacienţii cu boală cuantificabilă la momentul iniţial.
[6] Analiza finală a SG efectuată când 46,9% dintre pacienţi au decedat.

A fost efectuată analiza SFP prespecificată, cu date interimare la data de 29 Septembrie 2009. Rezultatele acestei analize prespecificate sunt după cum urmează:

- Analiza specificată a protocolului de către investigator - evaluarea SFP (fără cenzurare pentru progresia CA-125 sau tratamentul în afara protocolului [TFP]) arată un risc relativ stratificat de 0,71 (IÎ 95%: 0,61-0,83, testul log-rank unilateral, valoarea p < 0,0001) atunci când braţul CPB15+ este comparat cu braţul CPP, cu o SFP mediană de 10,4 luni în braţul CPP şi de 14,1 luni în braţul CPB15+.

- Analiza primară a investigatorului - evaluarea SFP (cenzurare pentru progresia CA-125 şi TFP) arată un risc relativ stratificat de 0,62 (IÎ 95%: 0,52-0,75, testul log-rank unilateral, valoarea p < 0,0001) atunci când braţul CPB15+ este comparat cu braţul CPP, cu o SFP mediană de 12 luni în braţul CPP şi de 18,2 luni în braţul CPB15+.

- Analiza SFP aşa cum a fost determinată de o comisie de analiză independentă (cenzurată pentru TFP) arată un risc relativ stratificat de 0,62 (IÎ 95%: 0,50-0,77, testul log-rank unilateral, valoarea p < 0,0001) atunci când braţul CPB15+ este comparat cu braţul CPP, cu o SFP mediană de 13,1 luni în braţul CPP şi de 19,1 luni în braţul CPB15+.

Analiza pe subgrupuri a SFP în funcţie de stadiul bolii şi statusul de citoreducţie a tumorii este prezentată sumar în Tabelul 17. Aceste rezultate demonstrează puterea statistică a analizei SFP aşa cum se arată în Tabelul 16.

Tabelul 17. Rezultate privind SFP[1] în funcţie de stadiul bolii şi statusul de citoreducţie a tumorii din studiul GOG-0218

Pacienţi randomizaţi cu boală în stadiul III cu citoreducţie optimală a tumorii[2,3]			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
SFP mediană (luni) Risc relativ (IÎ 95%)[4]	12,4	14,3 0,81 (0,62, 1,05)	17,5 0,66 (0,50, 0,86)
Pacienţi randomizaţi cu boală în stadiul III cu citoreducţie suboptimală a tumorii[3]			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
SFP mediană (luni) Risc relativ (IÎ 95%)[4]	10,1	10,9 0,93 (0,77, 1,14)	13,9 0,78 (0,63, 0,96)
Pacienţi randomizaţi cu boală în stadiul IV			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
SFP mediană (luni) Risc relativ (IÎ 95%)[4]	9,5	10,4 0,90 (0,70, 1,16)	12,8 0,64 (0,49, 0,82)

[1] Investigatorul a evaluat protocolul GOG – analiza SFP specifică (necenzurată nici pentru progresiile CA-125 nici pentru TFP înainte de progresia bolii) cu date interimare la 25 Februarie 2010
[2] Cu boală reziduală macroscopică.
[3] 3,7% dintre toţi pacienţii randomizaţi au avut boală în stadiul IIIB.
[4] Comparativ cu braţul de control.

BO17707 (ICON7)
Studiul BO17707 a fost un studiu de fază III, cu două braţe, multicentric, randomizat, controlat, deschis, care a comparat efectul asocierii bevacizumabului la carboplatină plus paclitaxel la pacienţii cu neoplasm epitelial ovarian, stadiile FIGO I sau IIA (Grad 3 sau doar histologie cu celule clare; n = 142), sau stadiile FIGO IIB - IV (toate gradele şi toate tipurile histologice, n = 1386), al trompei uterine sau neoplasm peritoneal primar după intervenţie chirurgicală (NCI-CTCAE versiunea 3.0). În acest studiu s-a folosit stadializarea FIGO din 1988.

Pacienţii trataţi anterior cu bevacizumab sau terapie sistemică antineoplazică pentru neoplasmul ovarian (de exemplu chimioterapie, terapie cu anticorpi monoclonali, terapie cu inhibitori de tirozinkinază sau terapie hormonală) sau radioterapie anterioară la nivelul abdomenului sau pelvisului au fost excluşi din studiu.

Un număr total de 1528 pacienţi au fost repartizaţi randomizat în proporţie egală în următoarele două braţe:

- Braţul CP: Carboplatină (ASC 6) şi paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice cu durata de 3 săptămâni
- Braţul CPB7,5+: Carboplatină (ASC 6) şi paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice cu durata de 3 săptămâni plus bevacizumab (7,5 mg/kg la interval de trei săptămâni) timp de până la 12 luni (bevacizumab a fost introdus în ciclul 2 de chimioterapie dacă tratamentul a fost iniţiat în interval de 4 săptămâni de la intervenţia chirurgicală sau în

primul ciclu terapeutic dacă tratamentul a fost iniţiat după mai mult de 4 săptămâni de la intervenţia chirurgicală).

Majoritatea pacienţilor incluşi în studiu au fost de rasă caucaziană (96%); vârsta mediană a fost de 57 ani în ambele braţe de tratament, 25% dintre pacienţii din fiecare braţ de tratament au avut 65 ani sau mai mult şi aproximativ 50% dintre pacienţi au avut un scor PS ECOG de 1; 7% dintre pacienţii din fiecare braţ de tratament au avut un scor PS ECOG de 2. Majoritatea pacienţilor au avut neoplasm ovarian epitelial (87,7%), urmat de neoplasm peritoneal primar (6,9%) şi neoplasm al trompei uterine (3,7%) sau un amestec ale celor trei origini (1,7%). Majoritatea pacienţilor au fost stadiul FIGO III (ambele 68%), urmat de stadiul FIGO IV (13% şi 14%), stadiul FIGO II (10% şi 11%) şi stadiul FIGO I (9% şi 7%). Majoritatea pacienţilor din fiecare braţ de tratament (74% şi 71%) au avut la momentul iniţial tumori primare slab diferenţiate (Grad 3). Incidenţa fiecărui subtip histologic de neoplasm ovarian epitelial a fost similară între braţele de tratament; 69% dintre pacienţii din fiecare braţ de tratament au avut adenocarcinom de tip histologic seros.

Criteriul de evaluare final principal a fost SFP, aşa cum a fost evaluată de către investigator utilizând RECIST.

Studiul a atins criteriul final de evaluare principal, şi anume îmbunătăţirea SFP. Comparativ cu pacienţii trataţi doar cu chimioterapie (carboplatină şi paclitaxel) ca tratament de primă linie, pacienţii la care s-a administrat o doză de 7,5 mg/kg bevacizumab la interval de trei săptămâni în asociere cu chimioterapie şi au continuat să fie trataţi cu bevacizumab o perioadă de până la 18 cicluri terapeutice, au avut o îmbunătăţire semnificativă statistic a SFP.

Rezultatele acestui studiu sunt prezentate sumar în Tabelul 18.

Tabelul 18. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic BO17707 (ICON7)

Supravieţuirea fără progresie a bolii		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
SFP mediană (luni)[2]	16,9	19,3
Risc relativ [IÎ 95%][2]	0,86 [0,75; 0,98] (Valoarea p = 0,0185)	
Rata de răspuns obiectiv[1]		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Rata de răspuns	54,9%	64,7%
	(Valoarea p = 0,0188)	
Supravieţuirea globală[3]		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediană (luni)	58,0	57,4
Risc relativ [IÎ 95%]	0,99 [0,85; 1,15] (Valoarea p = 0,8910)	

[1] La pacienţii cu boală cuantificabilă la momentul iniţial.
[2] Investigatorul a evaluat analiza SFP cu date interimare la 30 Noiembrie 2010.
[3] Analiza finală a SG a fost efectuată când 46,7% dintre pacienţi au decedat, data de întrerupere fiind 31 Martie 2013.

Analiza primară a investigatorului – evaluarea SFP cu date interimare la 28 Februarie 2010, a arătat un risc relativ nestratificat de 0,79 (IÎ 95%: 0,68-0,91, testul log-rank bilateral, valoarea p = 0,0010) cu o SFP mediană de 16 luni în braţul CP şi de 18,3 luni în braţul CPB7,5+.

Analiza pe subgrupuri a SFP în funcţie de stadiul bolii şi statusul de citoreducţie a tumorii este prezentată sumar în Tabelul 19. Aceste rezultate demonstrează puterea statistică a analizei SFP aşa cum se arată în Tabelul 18.

Tabelul 19. Rezultatele privind SFP[1] în funcţie de stadiul bolii şi statusul de citoreducţie a tumorii din studiul BO17707 (ICON7)

Pacienţi randomizaţi cu boală în stadiul III cu citoreducţie optimală a tumorii[2,3]		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
SFP mediană (luni) Risc relativ (IÎ 95%)[4]	17,7	19,3 0,89 (0,74, 1,07)
Pacienţi randomizaţi cu boală în stadiul III cu citoreducţie suboptimală a tumorii[3]		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
SFP mediană (luni) Risc relativ (IÎ 95%)[4]	10,1	16,9 0,67 (0,52, 0,87)
Pacienţi randomizaţi cu boală în stadiul IV		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
SFP mediană (luni) Risc relativ (IÎ 95%)[4]	10,1	13,5 0,74 (0,55, 1,01)

[1] Investigatorul a evaluat analiza SFP cu date interimare la 30 Noiembrie 2010.
[2] Cu sau fără boală reziduală macroscopică.
[3] 5,8% dintre toţi pacienţii randomizaţi au avut boală în stadiul IIIB.
[4] Comparativ cu braţul de control.

Neoplasm ovarian recurent

Siguranţa şi eficacitatea bevacizumabului în tratamentul neoplasmului ovarian epitelial, al neoplasmului trompelor uterine sau al neoplasmului peritoneal primar, recurent, au fost studiate în trei studii clinice de fază III (AVF4095g, MO22224 şi GOG-0213) desfăşurate la grupe diferite de pacienţi la care s-au administrat scheme chimioterapice diferite.

- AVF4095g a evaluat eficacitatea şi siguranţa bevacizumab administrat în asociere cu carboplatină şi gemcitabină, urmat de bevacizumab în monoterapie, la pacienţii cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, sensibil la chimioterapia cu săruri de platină.
- GOG-0213 a evaluat eficacitatea şi siguranţa bevacizumab în asociere cu carboplatină şi paclitaxel, urmat de bevacizumab în monoterapie, la pacienţii cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, sensibil la chimioterapia cu săruri de platină.
- MO22224 a evaluat eficacitatea şi siguranţa bevacizumab administrat în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală polietilenglicată la pacienţii cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină.

AVF4095g
Siguranţa şi eficacitatea bevacizumabului în tratamentul pacienţilor cu neoplasm epitelial ovarian recurent, sensibil la chimioterapia cu săruri de platină, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm primar peritoneal, cărora nu li s-a administrat chimioterapie în cazul unei recidive sau cărora nu li s-a administrat bevacizumab, au fost studiate într-un studiu clinic randomizat de fază III, dublu orb, controlat placebo. (AVF4095g). Studiul a comparat efectul adăugării de bevacizumab la chimioterapia cu carboplatină şi gemcitabină şi continuarea cu bevacizumab ca monoterapie, până la progresia bolii, cu administrarea de carboplatină şi gemcitabină în monoterapie.

Au fost incluşi în studiu numai pacienţii cu carcinom ovarian documentat histologic, carcinom primar peritoneal sau al trompelor uterine, la care recurenţa a apărut la mai mult de 6 luni după chimioterapia cu săruri de platină şi cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alţi inhibitori ai FCEV sau terapie ţintă asupra receptorilor FCEV.

Un total de 484 pacienţi cu boală cuantificabilă au fost randomizaţi 1:1 în următoarele braţe de tratament:

- Carboplatină (ASC4, Ziua 1) şi gemcitabină (1000 mg/m^2 în Zilele 1 şi 8) şi administrare concomitentă de placebo la interval de 3 săptămâni, timp de 6 până la 10 cicluri terapeutice, urmate de administrarea de placebo (la interval de 3 săptămâni) în monoterapie până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă
- Carboplatină (ASC4, Ziua 1) şi gemcitabină (1000 mg/m^2 în Zilele 1 şi 8) şi administrare concomitentă de bevacizumab (15 mg/kg în ziua 1) la interval de 3 săptămâni, timp de 6 până la 10 cicluri terapeutice, urmate de administrarea de bevacizumab (15 mg/kg la interval de 3 săptămâni) în monoterapie, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Criteriul final de evaluare principal a fost SFP care a luat în calcul evaluarea investigatorului utilizând RECIST, versiunea 1.0 modificată. Criteriile finale de evaluare suplimentare au inclus răspunsul obiectiv, durata răspunsului, SG şi siguranţa. De asemenea, a fost efectuată o analiză independentă a criteriului final principal de evaluare.

Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în Tabelul 20.

Tabelul 20. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul AVF4095

Supravieţuire fără progresie a bolii				
	Evaluarea investigatorului		Evaluarea IRC (Comisia de analiză independentă)	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
Date necenzurate pentru TFP				
Valoarea mediană a SFP (luni)	8,4	12,4	8,6	12,3
Risc relativ (IÎ 95%)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
valoarea p	< 0,0001		< 0,0001	
Date cenzurate pentru TFP				
Valoarea mediană a SFP (luni)	8,4	12,4	8,6	12,3
Risc relativ (IÎ 95%)	0,484 [0,388, 0,605]		0,451 [0,351, 0,580]	
valoarea p	< 0,0001		< 0,0001	
Rata de răspuns obiectiv				
	Evaluarea investigatorului		Evaluarea IRC	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
% pacienţi cu răspuns obiectiv	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
valoarea p	< 0,0001		< 0,0001	
Supravieţuirea globală				
	Placebo + C/G (n = 242)		Bevacizumab + C/G (n = 242)	
Valoarea mediană a SG (luni)	32,9		33,6	
Risc relativ (IÎ 95%)	0,952 [0,771, 1,176]			
valoarea p	0,6479			

Analizele SFP de subgrup în funcţie de recurenţa de la ultimul tratament cu săruri de platină sunt prezentate în Tabelul 21.

Tabelul 21. Supravieţuirea fără progresia bolii de la ultimul tratament cu săruri de platină până la recurenţă

	Evaluarea investigatorului	
Perioada de timp de la ultimul tratament cu săruri de platină până la recurenţă	**Placebo + C/G (n = 242)**	**Bevacizumab + C/G (n = 242)**
6 - 12 luni (n = 202)		
Valoarea mediană	8,0	11,9
Risc relativ (IÎ 95%)	0,41 (0,29 – 0,58)	
> 12 luni (n = 282)		
Valoarea mediană	9,7	12,4
Risc relativ (IÎ 95%)	0,55 (0,41 – 0,73)	

GOG-0213
GOG-0213, un studiu deschis de fază III, randomizat, controlat, a evaluat siguranţa şi eficacitatea bevacizumabului în tratamentul pacientelor cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, sensibil la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru recurenţă. Nu a existat niciun criteriu de excludere pentru terapia anti-angiogenică anterioară. Studiul a evaluat efectul adăugării de bevacizumab la carboplatină+paclitaxel şi al continuării bevacizumabului în monoterapie până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile, comparativ cu schema de tratament doar cu carboplatină+paclitaxel.

În total, 673 paciente au fost randomizate, în mod egal, în următoarele două braţe de tratament:
- Braţul CP: Carboplatină (ASC5) şi paclitaxel (175 mg/m^2 intravenos) la interval de 3 săptămâni, timp de 6 până la 8 cicluri.
- Braţul CPB: Carboplatină (ASC5) şi paclitaxel (175 mg/m^2 intravenos) şi bevacizumab concomitent (15 mg/kg) la interval de 3 săptămâni, timp de 6 până la 8 cicluri, urmat de bevacizumab (15 mg/kg la interval de 3 săptămâni) în monoterapie, până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

Majoritatea pacientelor, atât în braţul CP (80,4%) cât şi în braţul CPB (78,9%) au fost caucaziene. Vârsta mediană a fost de 60,0 ani în braţul CP şi 59,0 ani în braţul CPB. Majoritatea pacientelor (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) au fost în categoria de vârstă < 65 ani. La includerea în studiu, cele mai multe paciente din ambele braţe de tratament aveau un scor de performanţă (SP) GOG de 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) sau 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). Scorul PS GOG de 2, la includerea în studiu, a fost raportat la 0,9% din pacienţi în braţul CP şi la 1,2% din pacienţi în braţul CPB.

Criteriul principal de evaluare a eficacităţii a fost SG. Principalul criteriu secundar de evaluare a eficacităţii a fost SFP. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 22.

Tabelul 22. Rezultate de eficacitate[1,2] din studiul GOG-0213

Criteriul principal de evaluare a eficacităţii		
Supravieţuirea globală (SG)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
SG mediană (luni)	37,3	42,6
Risc relativ (IÎ 95%) (FRCe)[a]	0,823 [IÎ: 0,680, 0,996]	
Valoarea p	0,0447	
Risc relativ (IÎ 95%) (formular de înregistrare)[b]	0,838 [IÎ: 0,693, 1,014]	
Valoarea p	0,0683	
Criteriul secundar de evaluare a eficacităţii		
Supravieţuirea fără progresie a bolii (SFP)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
SFP mediană (luni)	10,2	13,8
Risc relativ (IÎ 95%)	0,613 [IÎ: 0,521, 0,721]	
Valoarea p	< 0,0001	

[1] Analiza finală
[2] Măsurătorile tumorale şi evaluările răspunsului au fost realizate de investigatori, folosind criteriile GOG RECIST (Ghidul revizuit RECIST (versiunea 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

[a] Riscul relativ a fost estimat pe baza modelelor Cox de risc proporţional, stratificate în funcţie de durata intervalului fără chimioterapie pe bază de săruri de platină înainte de înrolarea în acest studiu, conform FRCe (formulare de raportare a cazului – versiunea electronică) şi de statusul Da/Nu al intervenţiei chirurgicale de reducţie per secundam (Da = randomizat pentru efectuarea citoreducţiei sau randomizat pentru neefectuarea citoreducţiei; Nu = nu s-a calificat sau nu a consimţit la efectuarea citoreducţiei).
[b] stratificat în funcţie de durata intervalului fără tratament înainte de înrolarea în acest studiu, conform formularului de înregistrare şi statusul Da/Nu al intervenţiei chirurgicale de reducţie per secundam.

Studiul clinic şi-a atins obiectivul primar de îmbunătăţire a SG. Tratamentul cu bevacizumab în doză de 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni, în asociere cu chimioterapia (carboplatină şi paclitaxel) pentru 6 până la 8 cicluri, urmat de bevacizumab până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă a asigurat, atunci când datele au fost extrase din FRCe, o îmbunătăţire relevantă clinic şi statistic semnificativă a SG comparativ cu tratamentul doar cu carboplatină şi paclitaxel.

MO22224
Studiul clinic MO22224 a evaluat eficacitatea şi siguranţa bevacizumab administrat în asociere cu chimioterapie, la pacienţii cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină. Acest studiu a fost conceput ca un studiu clinic de fază III, deschis, randomizat, cu două braţe, în care a fost evaluată administrarea bevacizumab plus chimioterapie (CT+BV), comparativ cu chimioterapia administrată în monoterapie (CT).

În acest studiu clinic au fost înrolaţi 361 pacienţi cărora li s-a administrat chimioterapie (paclitaxel, topotecan sau doxororubicină lipozomală polietilenglicată (PLD)) în monoterapie sau în asociere cu bevacizumab.

- Braţul cu CT (numai chimioterapie):
  - Paclitaxel 80 mg/m^2 sub formă de perfuzie intravenoasă administrată în decurs de o oră, în Zilele 1, 8, 15 şi 22, la interval de 4 săptămâni.

- Topotecan 4 mg/m^2 sub formă de perfuzie intravenoasă administrată în decurs de 30 minute, în Zilele 1,8 şi 15, la interval de 4 săptămâni. Alternativ, se poate administra o doză de 1,25 mg/m^2 în decurs de 30 minute, în Zilele 1-5, la interval de 3 săptămâni.
- PLD 40 mg/m^2 sub formă de perfuzie intravenoasă 1 mg/min, administrat doar în Ziua 1, la interval de 4 săptămâni.

- Braţul cu CT+BV (chimioterapie plus bevacizumab):
  - Chimioterapia aleasă a fost administrată în asociere cu bevacizumab 10 mg/kg intravenoasă, la interval de 2 săptămâni (sau bevacizumab 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni dacă este administrat în asociere cu topotecan 1,25 mg/m^2 în Zilele 1-5, o dată la interval de 3 săptămâni).

Pacienţii eligibili au fost pacienţii cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar care a progresat în decurs de < 6 luni de la ultima administrare a chimioterapiei pe bază de săruri de platină, constând din minimum 4 cicluri terapeutice cu săruri de platină. Pacienţii trebuie să fi avut o speranţă de viaţă ≥ 12 săptămâni şi să nu fi fost trataţi cu radioterapie în zona pelviană sau abdominală. Majoritatea pacienţilor erau în stadii IIIC sau IV FIGO. Majoritatea pacienţilor din ambele braţe au avut o valoare a statusului de performanţă (PS) ECOG de 0 (CT: 56,4% versus CT + BV: 61,2%). Procentul de pacienţi cu un PS ECOG de 1 sau ≥ 2 a fost de 38,7% şi 5% în braţul cu CT şi de 29,8% şi 9,0% în braţul cu CT + BV. Informaţiile privind rasa sunt disponibile pentru 29,3% dintre pacienţi, aproape toţi pacienţii aparţinând rasei caucaziene. Vârsta mediană a pacienţilor a fost de 61,0 ani (între 25 şi 84 ani). Un număr de 16 pacienţi (4,4%) au avut vârsta > 75 ani. Proporţia generală a întreruperii tratamentului din cauza apariţiei reacţiilor adverse a fost de 8,8% pentru braţul cu CT şi de 43,6% pentru braţul cu CT + BV (în special din cauza apariţiei reacţiilor adverse de Gradul 2-3), iar timpul median până la întreruperea tratamentului pentru braţul cu CT + BV a fost de 5,2 luni, comparativ cu 2,4 luni în braţul cu CT. Proporţia întreruperii tratamentului din cauza apariţiei reacţiilor adverse în subgrupul de pacienţi cu vârsta > 65 ani a fost de 8,8% pentru braţul cu CT şi de 50,0% pentru braţul cu CT + BV. RR pentru SFP a fost 0,47 (IÎ 95%: 0,35 şi 0,62) şi 0,45 (IÎ 95%: 0,31 şi 0,67) pentru grupurile de vârstă < 65 ani şi, respectiv, ≥ 65 ani.

Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost SFP, iar criteriile finale de evaluare secundare au inclus rata de răspuns obiectiv şi SG. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 23.

Tabelul 23. Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic MO22224

Criteriu final de evaluare principal		
Supravieţuire fără progresie a bolii*		
	CT (n = 182)	CT+BV (n = 179)
Mediană (luni)	3,4	6,7
Risc relativ (IÎ 95%)	0,379 [0,296, 0,485]	
Valoarea p	< 0,0001	
Criterii finale de evaluare secundare		
Rata de răspuns obiectiv**		
	CT (n = 144)	CT+BV (n = 142)
% pacienţi cu răspuns obiectiv	18 (12,5%)	40 (28,2%)
Valoarea p	0,0007	
Supravieţuire globală (analiză finală)***		
	CT (n = 182)	CT+BV (n = 179)
Valoare mediană a SG (luni)	13,3	16,6
Risc relativ (IÎ 95%)	0,870 [0,678, 1,116]	
Valoarea p	0,2711	

Toate analizele prezentate în acest tabel sunt analize stratificate.
*Analiza primară a fost efectuată având data de închidere a bazei de date 14 noiembrie 2011.
**Pacienţi randomizaţi cu boală măsurabilă la momentul iniţial.

***Analiza finală a SG a fost efectuată în momentul în care au fost observate 266 de decese, adică 73,7% din pacienţii înrolaţi.

Studiul clinic şi-a îndeplinit criteriul final de evaluare principal, şi anume îmbunătăţirea SFP. Comparativ cu pacienţii cu neoplasm rezistent la chimioterapia cu săruri de platină, recurent, trataţi cu chimioterapie (paclitaxel, topotecan sau PLD) ca monoterapie, pacienţii cărora li s-a administrat bevacizumab în doză de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni (sau 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni, dacă este utilizat în asociere cu topotecan 1,25 mg/m^2 în Zilele 1-5 la interval de 3 săptămâni), în asociere cu chimioterapie şi continuă să li se administreze bevacizumab până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă, au avut o îmbunătăţire semnificativă statistic a SFP. Analizele exploratorii ale SFP şi SG în funcţie de cohorta căreia i s-a administrat tratament chimioterapic (paclitaxel, topotecan şi PLD) sunt prezentate în tabelul 24.

Tabelul 24. Analizele SFP şi ale SG exploratorii în funcţie de cohorta căreia i s-a administrat tratament chimioterapic

	CT	**CT+BV**
Paclitaxel	n = 115	
Valoarea mediană a SFP (luni)	3,9	9,2
Risc relativ (IÎ 95%)	0,47 [0,31, 0,72]	
Valoarea mediană a SG (luni)	13,2	22,4
Risc relativ (IÎ 95%)	0,64 [0,41, 0,99]	
Topotecan	n=120	
Valoarea mediană a SFP (luni)	2,1	6,2
Risc relativ (IÎ 95%)	0,28 [0,18, 0,44]	
Valoarea mediană a SFP (luni)	13,3	13,8
Risc relativ (IÎ 95%)	1,07 [0,70, 1,63]	
PLD	n=126	
Valoarea mediană a SFP (luni)	3,5	5,1
Risc relativ (IÎ 95%)	0,53 [0,36, 0,77]	
Valoarea mediană a SFP (luni)	14,1	13,7
Risc relativ (IÎ 95%)	0,91 [0,61, 1,35]	

Neoplasm de col uterin

GOG-0240
Eficacitatea şi siguranţa bevacizumabului administrat în asociere cu chimioterapie (paclitaxel şi cisplatină sau paclitaxel şi topotecan) pentru tratamentul pacientelor cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat, au fost evaluate în studiul GOG-0240, un studiu de fază III multicentric, deschis, cu patru braţe, randomizat.

Au fost randomizate în total 452 paciente pentru a li se administra:

- fie paclitaxel 135 mg/m^2 intravenos în decursul a 24 ore în Ziua 1 şi cisplatină 50 mg/m^2 intravenos în Ziua 2, o dată la interval de 3 săptămâni; sau
  Paclitaxel 175 mg/m^2 în decursul a 3 ore în Ziua 1 şi cisplatină 50 mg/m^2 intravenos în Ziua 2 (o dată la interval de 3 săptămâni); sau
  Paclitaxel 175 mg/m^2 în decursul a 3 ore în Ziua 1 şi cisplatină 50 mg/m^2 intravenos în Ziua 1 (o dată la interval de 3 săptămâni)

- fie paclitaxel 135 mg/m^2 intravenos în decursul a 24 ore în Ziua 1 şi cisplatină 50 mg/m^2 intravenos în Ziua 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenos în Ziua 2 (o dată la interval de 3 săptămâni); sau
  Paclitaxel 175 mg/m^2 în decursul a 3 ore în Ziua 1 şi cisplatină 50 mg/m^2 intravenos în Ziua 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenos în Ziua 2 (o dată la interval de 3 săptămâni); sau
  Paclitaxel 175 mg/m^2 în decursul a 3 ore în Ziua 1 şi cisplatină 50 mg/m^2 intravenos în Ziua 1 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenos în Ziua 1 (o dată la interval de 3 săptămâni)

- fie paclitaxel 175 mg/m^2 intravenos în decursul a 3 ore în Ziua 1 şi topotecan 0,75mg/m^2 în 30 minute în zilele 1-3 (o dată la interval de 3 săptămâni);

- fie paclitaxel 175 mg/m^2 intravenos în decursul a 3 ore în Ziua 1 şi topotecan 0,75 mg/m^2 intravenos în decursul a 30 minute în zilele 1-3 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenos în Ziua 1 (o dată la interval de 3 săptămâni)

Pacientele eligibile au prezentat carcinom persistent, recurent sau metastazat cu celule scuamoase, carcinom adenoscuamos sau adenocarcinom de col uterin care nu a putut fi supus unui tratament curativ care presupune intervenţie chirurgicală şi/sau radioterapie şi cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alţi inhibitori FCEV sau terapie ţintă asupra receptorului FCEV.

Vârsta mediană a fost de 46,0 ani (interval: 20-83) în grupul tratat cu chimioterapie administrată ca monoterapie şi 48,0 ani (interval: 22-85) în grupul cu tratat chimioterapie+bevacizumab; 9,3% dintre pacientele din grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie şi 7,5% dintre pacientele din grupul cu chimioterapie+bevacizumab aveau vârsta peste 65 ani.

Din cele 452 paciente randomizate iniţial, majoritatea aparţineau rasei caucaziene (80,0% din grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie şi 75,3% din grupul cu chimioterapie+bevacizumab), aveau carcinom cu celule scuamoase (67,1% în grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie şi 69,6% în grupul cu chimioterapie+bevacizumab), aveau boală persistentă/recurentă (83,6% în grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie şi 82,8% în grupul cu chimioterapie+bevacizumab), prezentau 1-2 localizări metastatice (72,0% din grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie şi 76,2% din cel cu chimioterapie+bevacizumab), prezentau diseminare ganglionară (50,2% în grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie şi 56,4% în grupul cu chimioterapie+bevacizumab) şi un interval de timp ≥ 6 luni în care nu li s-a administrat tratament pe bază de săruri de platină (72,5% în grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie şi 64,4% în grupul cu chimioterapie+bevacizumab).

Criteriul final principal de evaluare a eficacităţii a fost SG. Criteriile finale de evaluare secundare au inclus SFP şi rata de răspuns obiectiv. Rezultatele din analiza primară şi analiza de urmărire sunt prezentate în funcţie de adăugarea bevacizumab la tratament şi în funcţie de schema de tratament administrată în studiul clinic, în tabelul 25 şi, respectiv, 26.

Tabelul 25. Rezultate privind eficacitatea în funcţie de adăugarea de bevacizumab la tratamentul administrat în studiul clinic GOG-0240

	Chimioterapie (n = 225)	**Chimioterapie + bevacizumab (n = 227)**
Criteriu final de evaluare principal		
Supravieţuirea globală– Analiză primară[6]		
Valoare mediană (luni)[1]	12,9	16,8
Risc relativ [IÎ 95%]	0,74 [0,58, 0,94] (valoarea p[5] = 0,0132)	
Supravieţuirea globală – Analiză de urmărire[7]		
Valoarea mediană (luni)[1]	13,3	16,8
Risc relativ [IÎ 95%]	0,76 [0,62, 0,94](valoarea p[5,8] = 0,0126)	
Crierii finale de evaluare secundare		
Supravieţuire fără progresie a bolii – Analiză primară[6]		
Valoare mediană a SFP (luni)[1]	6,0	8,3
Risc relativ [IÎ 95%]	0,66 [0,54, 0,81](valoare p[5] < 0,0001)	
Cel mai bun răspuns global –Analiză primară[6]		
Respondenţi (Rată de răspuns[2])	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
IÎ 95% pentru ratele de răspuns[3]	[27,6%, 40,4%]	[38,8%, 52,1%]
Diferenţă în ratele de răspuns	11,60%	
IÎ 95% pentru diferenţa în ratele de răspuns[4]	[2,4%, 20,8%]	
valoare p (Test Chi pătrat)	0,0117	

[1] Estimări Kaplan-Meier
[2] Paciente şi procent de paciente cu cel mai bun răspuns global pentru RC sau RP confirmate; procent calculat în cazul pacientelor cu boală măsurabilă la momentul iniţial
[3] IÎ 95% pentru un model binomial, folosind metoda Pearson-Clopper
[4] IÎ de aproximativ 95% pentru diferenţa a două rate, folosind metoda Hauck-Anderson
[5] test log-rank (stratificat)
[6]Analiza primară a fost efectuată pe baza datelor colectate până la data limită 12 decembrie 2012 şi a fost considerată analiza finală
[7]Analiza de urmărire a fost efectuată pe baza datelor colectate până la data limită 7 martie 2014
[8]valoarea p menţionată este doar în scop descriptiv

Tabelul 26. Rezultate privind supravieţuirea globală în funcţie de schema de tratament administrată în studiul clinic GOG-0240

Compararea tratamentelor	Alt factor	Supravieţuire globală – Analiză primară[1] Risc relativ (IÎ 95%)	Supravieţuirea globală – Analiză de urmărire[2] Risc relativ (IÎ 95%)
Bevacizumab vs fără bevacizumab	Cisplatină + Paclitaxel	0,72 (0,51, 1,02) (17,5 vs 14,3 luni; p = 0,0609)	0,75 (0,55, 1,01) (17,5 vs 15,0 luni; p = 0,0584)
	Topotecan + Paclitaxel	0,76 (0,55, 1,06) (14,9 vs 11,9 luni; p = 0,1061)	0,79 (0,59, 1,07) (16,2 vs 12,0 luni; p = 0,1342)
Topotecan+ Paclitaxel vs Cisplatină+ Paclitaxel	Bevacizumab	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 vs 17,5 luni; p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 vs 17,5 luni; p = 0,3769)
	Fără bevacizumab	1,13 (0,81, 1,57) (11,9 vs 14,3 luni; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 vs 15,0 luni; p = 0,6267)

[1]Analiza primară a fost efectuată pe baza datelor colectate până la data limită 12 decembrie 2012 şi este considerată analiza finală
[2]Analiza de urmărire a fost efectuată pe baza datelor colectate până la data limită 7 martie 2014; toate valorile p sunt menţionate doar în scop descriptiv

Copii şi adolescenţi
Agenţia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu bevacizumab la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în carcinomul mamar, adenocarcinomul de colon şi rect, carcinomul pulmonar (cu celule mici şi altul decât cel cu celule mici), carcinomul renal şi pelvian (excluzând adenosarcomul renal, nefroblastomatoza, sarcomul cu celule clare, nefromul mezoblastic, carcinomul medular renal şi tumora rabdoidă a rinichiului), carcinomul ovarian (excluzând rabdomiosarcomul şi tumorile cu celule germinale), carcinomul trompei uterine (excluzând rabdomiosarcomul şi tumorile cu celule germinale), carcinomul peritoneal (excluzând blastomul şi sarcoamele) şi carcinomul de col uterin şi de corp uterin.

Gliom de grad înalt
Activitatea antitumorală nu a fost observată în cadrul a două studii mai vechi, la un total de 30 de copii şi adolescenţi, cu vârsta > 3 ani, cu gliom cu grad înalt de malignitate, recidivant sau progresiv, în timpul tratamentului cu bevacizumab şi irinotecan (CPT-11). Nu există date suficiente pentru a determina siguranţa şi eficacitatea bevacizumab la copiii şi adolescenţii diagnosticaţi recent cu gliom cu grad înalt de malignitate.

Într-un studiu clinic cu un singur braţ (PBTC-022), 18 copii şi adolescenţi cu gliom non-pontin cu grad înalt de malignitate recidivant sau progresiv (incluzând 8 cu glioblastom [Grad IV OMS], 9 cu astrocitom anaplazic [Grad III] şi 1 cu oligodendrogliom anaplazic [Grad III]) au fost trataţi cu bevacizumab (10 mg/kg) la diferenţă de două săptămâni şi apoi bevacizumab în asociere cu CPT-11 (125-350 mg/m²) o dată la două săptămâni, până la progresia bolii. Nu s-au înregistrat răspunsuri obiective (parţiale sau complete) radiologice (criteriul MacDonald). Toxicitatea şi reacţiile adverse au inclus hipertensiunea arterială şi fatigabilitatea, precum şi ischemia SNC cu deficit neurologic acut.

Într-o analiză retrospectivă dintr-o singură instituţie, 12 cazuri consecutive de copii și adolescenți (2005-2008), cu gliom cu grad înalt de malignitate recidivant sau progresiv (3 cu Grad IV OMS, 9 cu Grad III) au fost trataţi cu bevacizumab (10 mg/kg) şi irinotecan (125 mg/m²) la interval de 2 săptămâni. Au fost înregistrate 2 răspunsuri parţiale şi niciun răspuns complet (criteriul MacDonald).

Într-un studiu randomizat de fază II (BO25041), un total de 121 pacienţi cu vârsta ≥ 3 ani şi < 18 ani, nou-diagnosticaţi cu gliom de grad înalt cerebelar sau peduncular localizat supratentorial sau infratentorial au fost trataţi cu radioterapie (RT) postoperator şi terapie adjuvantă cu temozolomid (T), în asociere sau nu cu bevacizumab: în doză de 10 mg/kg administrată intravenos la fiecare 2 săptămâni.

Studiul nu şi-a îndeplinit obiectivul principal de a demonstra creşterea semnificativă a SFE (evaluată de un comitet central de recenzie radiologică - CRRC) sub tratament asociat cu bevacizumab şi RT/T

comparativ cu cel numai cu RT/T (RR = 1,44; IÎ 95%: 0,90 – 2,30). Aceste rezultate au fost concordante cu cele provenite din diferite analize de sensibilitate şi la subgrupuri relevante din punct de vedere clinic. Rezultatele tuturor obiectivelor secundare (SFE evaluată de investigator, RRO şi SG) au arătat în manieră unitară că nu a existat nicio îmbunătăţire asociată adăugării bevacizumab la brațul RT/T comparativ cu utilizarea numai a în brațul RT/T.

Adăugarea de bevacizumab la RT/T nu a demonstrat beneficii clinice în studiul BO25041 la 60 copii şi adolescenţi evaluabili, nou-diagnosticaţi cu gliom de grad înalt cerebelar sau peduncular localizat supratentorial sau infratentorial (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Sarcom de ţesuturi moi
Într-un studiu randomizat de fază II (BO20924), un număr total de 154 pacienţi cu vârsta ≥ 6 luni şi < 18 ani cu rabdomiosarcom metastazat nou diagnosticat şi sarcom de ţesuturi moi de alt tip decât rabdomiosarcom, au fost trataţi cu terapia standard (terapie de inducţie cu IVADO/IVA+/- terapie locală urmată de terapie de întreţinere cu vinorelbină şi ciclofosfamidă), în asociere sau nu cu bevacizumab (2,5 mg/kg/săptămână) pentru o durată totală a tratamentului de aproximativ 18 luni. La momentul analizei finale principale, criteriul de evaluare finală principal al studiului reprezentat de supraviețuirea fără evenimente (SFE) evaluat prin recenzie centrală independentă, nu a demonstrat o diferenţă semnificativă statistic între cele două braţe de tratament, cu o valoare a RR de 0,93 (IÎ 95%: 0,61, 1,41; valoarea p = 0,72). Conform evaluării comitetului independent de evaluare central, diferenţa dintre RRO a fost de 18% (IÎ: 0,6%, 35,3%) între cele două braţe de tratament, la cei câţiva pacienţi care au avut tumora evaluabilă la momentul initial şi au avut un răspuns confirmat înainte de a li se administra orice terapie locală: 27/75 pacienţi (36,0%, IÎ 95: 25,2%, 47,9%) în braţul în care a fost administrată chimioterapia şi 34/63 pacienţi (54,0%, IÎ 95: 40,9%, 66,6%) în braţul de tratament cu bevacizumab + chimioterapie. Analizele finale ale supraviețuirii globale nu au evidențiat niciun beneficiu clinic semnificativ al adăugării de bevacizumab la chimioterapie la această grupă de pacienți.

Adăugarea de bevacizumab la terapia standard nu a demonstrat beneficii clinice în studiul clinic BO20924, efectuat la 71 de copii evaluabili (cu vârsta între 6 luni şi sub 18 ani) cu rabdomiosarcom metastazat şi sarcom de ţesuturi moi de alt tip decât rabdomiosarcom (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

Incidenţa evenimentelor adverse, inclusiv a evenimentelor adverse de grad ≥ 3 şi a evenimentelor adverse grave, a fost similară între cele două braţe de tratament. Nu s-au înregistrat evenimente adverse care să ducă la deces în niciunul dintre braţele de tratament; toate decesele au fost atribuite progresiei bolii. Se pare că adăugarea bevacizumab la terapia multimodală standard a fost bine tolerată la această categorie de copii şi adolescenţi.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Datele de farmacocinetică pentru bevacizumab sunt disponibile din zece studii clinice la pacienţii cu tumori solide. În toate studiile clinice, bevacizumab a fost administrat ca perfuzie intravenoasă. Viteza de administrare a perfuziei s-a bazat pe tolerabilitate, cu o durată a perfuziei iniţiale de 90 minute. Farmacocinetica bevacizumab a fost liniară, la doze variind de la 1 la 10 mg/kg.

Distribuţie
Valoarea reprezentativă pentru volumul compartimentului central (V_c) a fost de 2,73 l la femei şi, respectiv de 3,28 l la bărbaţi, valori care sunt în intervalul care a fost descris pentru IgG şi alţi anticorpi monoclonali. Valoarea reprezentativă pentru volumul compartimentului periferic (V_p) a fost de 1,69 l la femei şi, respectiv de 2,35 l la bărbaţi, când bevacizumab este administrat concomitent cu medicamente antineoplazice. După corecţia pentru greutatea corporală, bărbaţii au un V_c mai mare (+20%) faţă de femei.

Metabolizare
Analiza metabolizării bevacizumab la iepuri după o doză unică i.v. de bevacizumab marcat cu ^{125}I a arătat că profilul metabolic a fost similar cu cel anticipat pentru o moleculă nativă de IgG care nu se

leagă de FCEV. Metabolizarea şi eliminarea bevacizumab este similară IgG endogene şi anume, în principal prin catabolism proteolitic în organism, incluzând celule endoteliale şi nu se bazează, în principal, pe eliminarea renală sau hepatică. Legarea IgG de receptorul FcRn determină protecţia faţă de metabolismul celular şi un timp de înjumătăţire prin eliminare lung.

Eliminare
Valoarea clearance-ului este, în medie, egală cu 0,188 l/zi la femei şi, respectiv 0,220 l/zi la bărbaţi. După corecţia pentru greutatea corporală, bărbaţii au un clearance al bevacizumab mai mare (+ 17%) faţă de femei. Ţinând seama de modelul dublu compartimental, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este de 18 zile pentru pacienţii reprezentativi femei şi de 20 zile pentru pacienţii reprezentativi bărbaţi.

Albuminemia scăzută şi încărcarea tumorală crescută sunt, în general, elocvente pentru severitatea bolii. Clearance-ul bevacizumab a fost cu aproximativ 30% mai rapid la pacienţii cu valori scăzute ale albuminelor serice şi cu 7% mai rapid la subiecţii cu încărcare tumorală crescută, atunci când au fost comparaţi cu pacienţi reprezentativi cu o valoare medie a albuminemiei şi a încărcării tumorale.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienţi
Pentru a evalua efectele caracteristicilor demografice s-au analizat datele de farmacocinetică la pacienţi adulţi, copii şi adolescenţi. La adulţi, rezultatele nu au arătat nici o diferenţă semnificativă în farmacocinetica bevacizumab în funcţie de vârstă.

Insuficienţa renală
Nu au fost efectuate studii clinice care să investigheze farmacocinetica bevacizumab la pacienţii cu insuficienţă renală, deoarece rinichii nu sunt organele principale pentru metabolizarea sau eliminarea bevacizumab.

Insuficienţa hepatică
Nu au fost efectuate studii clinice care să investigheze farmacocinetica bevacizumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică, deoarece ficatul nu este organul principal pentru metabolizarea sau eliminarea bevacizumab.

Copii şi adolescenţi
Farmacocinetica bevacizumab a fost evaluată la 152 pacienţi copii, adolescenţi şi adulţi de vârstă tânără (cu vârsta între 7 luni şi 21 ani, cu greutatea între 5,9 şi 125 kg) înrolaţi în 4 studii clinice efectuate folosind un model de farmacocinetică populaţională. Rezultatele de farmacocinetică demonstrează că valorile clearance-ului şi a volumului de distribuţie corespunzătoare bevacizumab au fost comparabile între pacienţii copii, adolescenţi şi adulţi de vârstă tânără, atunci când au fost normalizate în funcţie de greutatea corporală, existând tendinţa ca expunerea să scadă pentru valori descrescătoare ale greutăţii. Vârsta nu s-a asociat cu profilul farmacocinetic al bevacizumab, atunci când s-a ţinut cont de greutatea corporală.

Farmacocinetica bevacizumab a fost bine caracterizată prin intermediul modelului pediatric de farmacocinetică populaţională la 70 pacienţi în studiul BO20924 (cu vârsta între 1,4 şi 17,6 ani; cu greutatea între 11,6 şi 77,5 kg) şi la 59 pacienţi în studiul BO25041 (cu vârsta între 1 şi 17 ani; cu greutatea între 11,2 şi 82,3 kg). În studiul BO20924, expunerea la bevacizumab a fost în general mai mică comparativ cu un pacient adult obişnuit, pentru aceeaşi doză. În studiul BO25041, expunerea la bevacizumab a fost în general similară comparativ cu un pacient adult obişnuit, pentru aceeaşi doză. În ambele studii, a existat o tendinţă de scădere a expunerii la bevacizumab pentru valori mai mici ale greutăţii corporale.

5.3 Date preclinice de siguranţă

În studii cu durata de până la 26 săptămâni efectuate la maimuţe cynomolgus, a fost observată apariţia displaziei la nivelul cartilajelor de creştere la animalele tinere cu cartilaje deschise, la o concentraţie plasmatică medie de bevacizumab sub concentraţiile terapeutice medii aşteptate la om. La iepuri s-a

constatat că bevacizumab inhibă vindecarea rănilor la doze sub dozele clinice propuse. Efectele asupra vindecării rănilor au fost total reversibile.

Nu au fost efectuate studii pentru a evalua potenţialul carcinogen şi mutagen al bevacizumab.

Nu au fost efectuate studii specifice la animale pentru a evalua efectul asupra fertilităţii. Cu toate acestea, se poate anticipa un efect advers asupra fertilităţii feminine deoarece studiile privind toxicitatea după doze repetate au arătat o inhibare a maturării foliculilor ovarieni şi o scădere/absenţă a corpilor luteali precum şi o scădere asociată a greutăţii uterine şi ovariene ca şi o scădere a numărului de cicluri estrale.

Administrat la iepuri, bevacizumab s-a dovedit embriotoxic şi teratogen. Efectele observate au inclus scăderea greutăţii femelei şi fetuşilor, un număr crescut de resorbţii fetale şi o incidenţă crescută a malformaţiilor scheletale fetale şi macroscopice specifice. Efectele adverse fetale au fost observate la toate dozele testate, dintre care cea mai mică doză a determinat concentraţii plasmatice medii de aproximativ 3 ori mai mari decât cele obţinute la oamenii cărora li se administrează 5 mg/kg la interval de două săptămâni. Informaţii privind cazurile de malformaţii fetale raportate în perioada ulterioară punerii pe piaţă sunt furnizate la pct. 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea şi pct. 4.8 Reacţii adverse.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Trehaloză dihidrat
Acetat trihidrat de sodiu
Acid acetic
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

La diluarea cu soluţii de glucoză (5%) s-a observat un profil de degradare al bevacizumab dependent de concentraţie.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

Flaconul nedeschis poate fi păstrat la temperaturi de maximum 30°C, timp de până la 35 zile. Flaconul trebuie aruncat dacă nu este utilizat în interval de 35 zile după scoaterea de la frigider, chiar dacă a fost repus la frigider în această perioadă.

Medicament diluat

Stabilitatea chimică şi fizică după diluare în soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) a fost demonstrată pentru până la 45 zile la 2°C - 8°C și pe o perioadă suplimentară de 72 ore la temperaturi de maximum 30°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea privind durata şi condiţiile de păstrare înainte de utilizare revine utilizatorului şi nu trebuie să depăşească 24 ore la temperaturi de 2°C - 8°C, cu excepţia cazurilor când diluarea a fost realizată în condiţii de asepsie controlate şi validate.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).
A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutia de carton, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiţiile de păstrare ale flaconului nedeschis nepus în frigider, vezi pct. 6.3.

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

4 ml soluţie într-un flacon (sticlă de tip I) închis cu un dop (din cauciuc butilic), care conţine 100 mg de bevacizumab.

16 ml soluţie într-un flacon (sticlă de tip I) închis cu un dop (din cauciuc butilic), care conţine 400 mg de bevacizumab.

Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Nu agitați flaconul.

Aybintio trebuie preparat de către personalul medical, în condiţii aseptice, pentru asigurarea sterilităţii soluţiei preparate. Pentru prepararea Aybintio trebuie utilizate un ac și o seringă sterile.

Cantitatea necesară de bevacizumab trebuie extrasă şi diluată cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), până la volumul de administrare necesar. Concentraţia soluţiei finale de bevacizumab trebuie menţinută în intervalul cuprins între 1,4 mg/ml şi 16,5 mg/ml. În majoritatea cazurilor, cantitatea necesară de Aybintio poate fi diluată cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 0,9%, până la un volum total de 100 ml.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie să fie verificate vizual înainte de utilizare, pentru decelarea oricăror particule sau modificări de culoare.

Nu au fost observate incompatibilităţi ale Aybintio cu pungile din clorură de polivinil sau din poliolefină sau cu trusele de perfuzie.

Aybintio este pentru o singură utilizare, deoarece medicamentul nu conţine conservanţi antimicrobieni. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 19 august 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului substanţei biologic active

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

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aybintio 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă
bevacizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conţine bevacizumab 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Trehaloză dihidrat, acetat trihidrat de sodiu, acid acetic, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă
1 flacon a 4 ml
100 mg/4 ml

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după diluare
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra flaconul în ambalajul original.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1454/001

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Aybintio 25 mg/ml concentrat steril
bevacizumab
i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg/4 ml

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aybintio 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă
bevacizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conţine bevacizumab 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Trehaloză dihidrat, acetat trihidrat de sodiu, acid acetic, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă
1 flacon a 16 ml
400 mg/16 ml

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după diluare
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra flaconul în ambalajul original.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1454/002

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Aybintio 25 mg/ml concentrat steril
bevacizumab
i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

400 mg/16 ml

6. ALTE INFORMAŢII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Aybintio 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă
bevacizumab

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este Aybintio şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Aybintio
3. Cum să utilizaţi Aybintio
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Aybintio
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Aybintio şi pentru ce se utilizează

Substanţa activă din compoziţia Aybintio este un anticorp monoclonal umanizat (un tip de proteină care este produsă în mod normal de sistemul imunitar pentru a apăra corpul de infecţii şi cancer), numit bevacizumab. Bevacizumab se leagă selectiv de o proteină numită factorul de creştere a endoteliului vascular uman (FCEV), care se găseşte în interiorul pereţilor vaselor de sânge şi limfatice din organism. Proteina FCEV determină creşterea vaselor de sânge în interiorul tumorii, iar aceste vase furnizează tumorii substanţe nutritive şi oxigen. Odată ce bevacizumab s-a legat de FCEV, extinderea tumorii este prevenită prin blocarea creşterii vaselor de sânge care îi furnizează substanţe nutritive şi oxigen.

Aybintio este un medicament utilizat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer în stadiu avansat al intestinului gros, adică cu cancer de colon sau de rect. Aybintio va fi administrat în asociere cu chimioterapie care conţine un medicament de tip fluoropirimidină.

Aybintio este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de sân metastazat. Atunci când se utilizează la pacienții cu cancer de sân, va fi administrat împreună cu un medicament chimioterapic numit paclitaxel sau capecitabină.

Aybintio este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici. Aybintio va fi administrat în asociere cu chimioterapie care conţine săruri de platină.

Aybintio este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, când celulele afectate de cancer au mutaţii specifice ale unei proteine denumite receptorul pentru factorul de creştere epidermal (EGFR). Aybintio va fi administrat în asociere cu erlotinib.

Aybintio este utilizat, de asemenea, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer de rinichi în stadiu avansat. Când este utilizat la pacienţii cu cancer de rinichi, va fi administrat împreună cu un alt tip de medicament numit interferon.

Aybintio este utilizat, de asemenea, pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer ovarian epitelial în stadiu avansat, cancer al trompelor uterine sau cancer primar peritoneal. Atunci când este utilizat la pacientele cu cancer ovarian epitelial, cancer al trompelor uterine sau cancer primar peritoneal, va fi administrat în asociere cu carboplatină şi paclitaxel.

Atunci când este utilizat la pacientele adulte cu cancer ovarian epitelial în stadiu avansat, cancer al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar, la care boala a recidivat la cel puţin 6 luni după ultimul tratament cu o schemă chimioterapică care a conţinut un medicament pe bază de săruri de platină, Aybintio va fi administrat în asociere cu carboplatină şi gemcitabină sau cu carboplatină şi paclitaxel.

Atunci când este utilizat la pacientele adulte cu cancer ovarian epitelial în stadiu avansat, cancer al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar, la care boala a recidivat la cel mult 6 luni după ultimul tratament cu o schemă chimioterapică care a conţinut un medicament pe bază de săruri de platină, Aybintio va fi administrat în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală polietilenglicată.

Aybintio este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer de col uterin persistent, recurent sau cu metastaze. Aybintio va fi administrat în asociere cu paclitaxel şi cisplatină sau, în mod alternativ, cu paclitaxel şi topotecan, la pacientele care nu sunt eligibile pentru tratamentul cu săruri de platină.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Aybintio

Nu utilizaţi Aybintio dacă

- sunteţi alergic (hipersensibil) la bevacizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- sunteţi alergic (hipersensibil) la medicamente obţinute din celule ovariene de hamster chinezesc (COH) sau la alţi anticorpi monoclonali umani sau umanizaţi recombinanţi.
- sunteţi gravidă.

Atenţionări şi precauţii

Înainte să utilizaţi Aybintio, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Este posibil ca Aybintio să crească riscul de perforaţie a peretelui intestinal. Dacă aveţi afecţiuni care determină inflamaţie în interiorul abdomenului (de exemplu diverticulită, ulcer gastric, colită asociată cu chimioterapia), vă rugăm să discutaţi cu medicul dumneavoastră.

- Aybintio poate creşte riscul apariţiei unei căi anormale de comunicare sau un pasaj între două organe sau vase de sânge. Riscul de a dezvolta căi de comunicare între vagin şi orice părţi ale intestinului poate fi mai crescut dacă aveţi cancer de col uterin persistent, recurent sau cu metastaze.

- Acest medicament poate creşte riscul de sângerare sau poate influenţa procesul de vindecare a plăgii după intervenţia chirurgicală. Dacă urmează să vi se efectueze o intervenţie chirurgicală, dacă aţi avut o intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 zile sau dacă încă aveţi o rană nevindecată după o intervenţie chirurgicală, nu trebuie să vi se administreze acest medicament.

- Aybintio poate creşte riscul de a dezvolta infecţii grave ale pielii sau ale straturilor inferioare ale pielii, în special dacă aţi avut perforaţii ale peretelui intestinal sau probleme cu cicatrizarea rănilor.

- Aybintio poate duce la creşterea tensiunii arteriale. Dacă aveţi tensiune arterială mare care nu este bine controlată cu medicamente antihipertensive, vă rugăm să discutaţi cu medicul dumneavoastră, deoarece înainte de începerea tratamentului cu Aybintio trebuie asigurat faptul că tensiunea arterială este menţinută sub control.

- Dacă aveți sau ați avut un anevrism (mărire și slăbire a peretelui unui vas de sânge) sau o ruptură la nivelul peretelui unui vas de sânge.

- Acest medicament poate creşte riscul prezenţei proteinelor în urină, dacă aveţi deja tensiune arterială mare.

- Riscul formării de cheaguri de sânge în artere (un tip de vase de sânge) poate creşte dacă aveţi vârsta peste 65 ani, dacă aveţi diabet zaharat sau dacă în trecut aţi avut cheaguri de sânge în artere. Vă rugăm să discutaţi cu medicul dumneavoastră, deoarece cheagurile de sânge pot determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

- Aybintio poate creşte, de asemenea, riscul apariţiei cheagurilor de sânge în vene (un tip de vase de sânge).

- Acest medicament poate determina sângerare, în special sângerare indusă de prezenţa tumorii. Vă rugăm să vă adresaţi medicului dacă dumneavoastră sau cineva din familia dumneavoastră are tendinţa de a prezenta sângerări sau dacă luaţi medicamente pentru subţierea sângelui, din orice cauză.

- Este posibil ca Aybintio să determine sângerarea în şi în jurul creierului. Vă rugăm să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi cancer cu metastaze care vă afectează creierul.

- Este posibil ca Aybintio să crească riscul de sângerare la nivelul plămânilor, incluzând tuse sau eliminare de sânge. Vă rugăm să discutaţi cu medicul dumeavoastră dacă aţi observat acest lucru anterior.

- Aybintio poate creşte riscul instalării unei reduceri a funcţiei inimii. Este important ca medicul dumneavoastră să ştie dacă vi s-au administrat vreodată antracicline (de exemplu doxorubicină, un tip special de chimioterapice utilizate pentru tratamentul unor tipuri de cancer) sau aţi făcut radioterapie la nivelul pieptului sau dacă aveţi o afecţiune a inimii.

- Acest medicament poate duce la apariţia infecţiilor şi scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule ale sângelui importante pentru protejarea dumneavoastră împotriva bacteriilor).

- Este posibil ca Aybintio să determine hipersensibilitate (inclusiv șoc anafilactic) şi/sau reacţii la administrarea perfuziei (reacţii legate de injecţia cu acest medicament). Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aţi avut anterior probleme după administrarea injecţiilor, cum sunt ameţeli/senzaţie de leşin, senzaţie de lipsă de aer, umflare sau erupţie trecătoare pe piele.

- O reacţie adversă neurologică rară, numită sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR), a fost asociată tratamentului cu Aybintio. Dacă aveţi dureri de cap, tulburări de vedere, stare de confuzie sau convulsii cu sau fără tensiune arterială mare, vă rugăm să vă adresaţi medicului dumneavoastră.

Vă rugăm să vă adresaţi medicului dumneavoastră, chiar dacă v-aţi aflat în oricare dintre situaţiile menţionate mai sus, numai în trecut.

Înainte de a vi se administra Aybintio sau în timp ce sunteţi tratat cu Aybintio:

- dacă aveţi sau aţi avut durere la nivelul gurii, dinţilor şi/sau maxilarului, umflături sau leziuni în gură, amorţeală sau o senzaţie de greutate în maxilar sau aţi pierdut un dinte, spuneţi imediat medicului dumneavoastră şi dentistului.
- dacă aveţi nevoie de un tratament stomatologic invaziv sau vi se va efectua o intervenţie chirurgicală dentară, spuneţi medicului dentist că sunteţi în tratament cu Aybintio, mai ales dacă sunteţi tratat deja sau vi s-a administrat într-un vas de sânge o injecţie cu bifosfonaţi.

Este posibil să vi se recomande să efectuaţi un control stomatologic înainte de a începe tratamentul cu Aybintio.

Copii şi adolescenţi
Aybintio nu este recomandat copiilor şi adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani, întrucât pentru acest grup de pacienţi nu s-au stabilit siguranţa şi beneficiile acestui medicament.

La pacienţii cu vârsta sub 18 ani trataţi cu Aybintio s-a observat necrozarea ţesutului osos (osteonecroză) în cazul unor oase, altele decât cele de la nivelul maxilarului.

Aybintio împreună cu alte medicamente
Spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Administrarea de Aybintio împreună cu un alt medicament numit sunitinib malat (prescris pentru tratamentul cancerului renal sau gastro-intestinal), poate cauza reacţii adverse severe. Discutaţi cu medicul dumneavoastră pentru a fi sigur că nu vi se administrează în acelaşi timp aceste medicamente.

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă vi se administrează tratamente pe bază de săruri de platină sau taxani pentru tratamentul cancerului de plămâni sau de sân, cu metastaze. Aceste tratamente, utilizate în asociere cu Aybintio, pot creşte riscul de reacţii adverse severe.

Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi urmat recent sau urmaţi radioterapie.

Sarcina, alăptarea şi fertilitatea
Nu trebuie să utilizaţi acest medicament dacă sunteţi gravidă. Aybintio poate afecta fătul deoarece poate opri formarea de vase de sânge noi. Medicul dumneavoastră trebuie să vă sfătuiască despre utilizarea unor metode contraceptive în timpul tratamentului cu Aybintio şi cel puţin 6 luni după ultima doză de Aybintio.

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă sunteţi gravidă, dacă aţi rămas gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă în viitorul apropiat.

Nu trebuie să vă alăptaţi copilul în timpul tratamentului cu Aybintio şi cel puţin 6 luni după ultima doză de Aybintio, deoarece acest medicament poate să influenţeze creşterea şi dezvoltarea copilului dumneavoastră.

Aybintio poate afecta fertilitatea femeilor. Vă rugăm să vă adresaţi medicului dumneavoastră pentru mai multe informaţii. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
Nu s-a demonstrat că Aybintio vă reduce capacitatea de a conduce sau folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate stări de somnolenţă sau de leşin asociate utilizării Aybintio. Dacă prezentaţi simptome care vă afectează vederea, capacitatea de concentrare sau de reacţie, nu conduceţi vehicule şi nu folosiţi utilaje până la dispariţia simptomelor.

Informații importante privind unele componente ale Aybintio
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizaţi Aybintio

Doze şi frecvenţa administrării
Doza de Aybintio necesară depinde de greutatea dumneavoastră şi de tipul de cancer care urmează a fi tratat. Doza recomandată este de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg sau 15 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală. Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza de Aybintio potrivită. Veţi fi tratat cu Aybintio o dată la interval de 2 sau 3 săptămâni. Numărul perfuziilor care vi se vor administra depinde de modul în care răspundeţi la tratament. Administrarea acestui medicament trebuie să continue până când Aybintio nu mai poate opri creşterea tumorii. Medicul va discuta aceasta cu dumneavoastră.

Mod şi cale de administrare
Nu agitaţi flaconul. Aybintio este un concentrat pentru soluţie perfuzabilă. În funcţie de doza care v-a fost prescrisă, o parte sau întreg conţinutul unui flacon de Aybintio va fi diluat cu o soluţie de clorură de sodiu înainte de utilizare. Un medic sau o asistentă medicală vă va administra soluţia diluată de Aybintio prin perfuzie intravenoasă (picurare într-una din vene). Prima perfuzie vi se va administra pe durata a 90 minute. Dacă aceasta a fost bine tolerată, a doua perfuzie poate să fie administrată pe durata a 60 minute. Perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 minute.

Administrarea Aybintio trebuie oprită temporar
- dacă dezvoltaţi hipertensiune arterială severă care necesită tratament cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale,
- dacă aveţi probleme cu vindecarea rănilor după o intervenţie chirurgicală,
- dacă urmează să fiţi supuşi unei intervenţii chirurgicale.

Administrarea Aybintio trebuie oprită definitiv dacă apar
- hipertensiune arterială severă care nu poate fi controlată cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale; sau o creştere bruscă şi severă a tensiunii arteriale,
- prezenţa proteinelor în urină, însoţită de edeme corporale,
- o perforaţie în peretele intestinului,
- o cale anormală de comunicare de tip tubular sau un pasaj între trahee şi esofag, între organele interne şi piele, între vagin şi orice părţi ale intestinului sau între alte ţesuturi care, în mod normal nu sunt în legătură (fistulă) şi sunt considerate de medicul dumneavoastră ca fiind severe,
- infecţii grave ale pielii sau ale straturilor inferioare ale pielii,
- un cheag de sânge în artere,
- un cheag de sânge în vasele de sânge de la nivelul plămânilor,
- orice sângerare severă.

Dacă se administrează prea mult Aybintio
- puteţi manifesta o migrenă severă. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să discutaţi imediat cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă este omisă o doză de Aybintio
- medicul dumneavoastră va decide când trebuie să vă fie administrată următoarea doză de Aybintio. Trebuie să discutaţi despre aceasta cu medicul dumneavoastră.

Dacă încetaţi tratamentul cu Aybintio
Oprirea tratamentului dumneavoastră cu Aybintio poate determina oprirea efectului asupra creşterii tumorii. Nu opriţi tratamentul decât dacă aţi discutat despre aceasta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect.

Reacţiile adverse de mai jos au fost observate la administrarea Aybintio în asociere cu chimioterapie, ceea ce nu înseamnă că aceste reacţii adverse au fost determinate strict de Aybintio.

Reacţii alergice
Dacă aveţi o reacţie alergică, spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau unui membru din personalul medical. Semnele pot include: dificultate la respiraţie sau durere în piept. Puteţi prezenta, de asemenea, înroşire a pielii, înroşire a feţei sau erupţie trecătoare pe piele, frisoane şi tremurături, senzaţie de rău (greaţă) sau stare de rău (vărsături), umflare, senzație de leșin, bătăi rapide ale inimii și pierderea stării de conștiență.

Trebuie să cereţi ajutor imediat, dacă sufériţi de oricare dintre reacţiile adverse menţionate mai jos.

Reacţiile adverse severe, care pot fi **foarte frecvente**, (pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10) includ:
- tensiune arterială mare,
- senzaţie de amorţeli sau furnicături la nivelul mâinilor sau labelor picioarelor,
- scădere a numărului celulelor din sânge, incluzând globulele albe care ajută la protecţia împotriva infecţiilor (aceasta poate fi însoţită de febră) şi celulele care ajută la coagularea sângelui,
- senzaţie de slăbiciune şi lipsă de energie,
- oboseală,
- diaree, greaţă, vărsături şi durere abdominală.

Reacţiile adverse severe, care pot fi **frecvente**, (pot afecta 1 până la 10 utilizatori) includ:
- perforaţie a intestinului,
- sângerare, inclusiv sângerare la nivelul plămânilor la pacienţi cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici,
- blocare a arterelor de către un cheag de sânge,
- blocare a venelor de către un cheag de sânge,
- blocare a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor de către un cheag de sânge,
- blocare a venelor de la nivelul picioarelor de către un cheag de sânge,
- insuficienţă cardiacă,
- vindecare dificilă a plăgilor după intervenţii chirurgicale,
- îmroșire, descuamare, sensibilitate, durere sau apariţie de vezicule la nivelul degetelor sau labelor picioarelor,
- scădere a numărului de globule roşii din sânge,
- lipsă de energie,
- tulburări la nivelul stomacului şi intestinului,
- durere la nivelul muşchilor şi articulaţiilor, slăbiciune musculară,
- uscăciune a gurii însoţită de sete şi/sau reducere a volumului urinei sau urină închisă la culoare,
- inflamaţie a mucoasei de la nivelul cavităţii bucale şi intestinului, plămânilor şi căilor respiratorii, aparatului reproducător şi tractului urinar,
- leziuni la nivelul gurii şi tubului care uneşte cavitatea bucală de stomac, care pot fi dureroase şi pot cauza dificultăţi la înghiţire,
- durere, inclusiv durere de cap, durere de spate şi durere în regiunea pelvină şi anală,
- colecţii purulente localizate,
- infecţii, şi în particular infecţii ale sângelui sau vezicii urinare,

- reducere a aportului de sânge la nivelul creierului sau accident vascular cerebral,
- somnolenţă,
- sângerări din nas,
- accelerare a ritmului bătăilor inimii (pulsului),
- blocare a activităţii intestinului,
- rezultate anormale ale testelor de urină (prezenţa de proteine în urină),
- scurtare a respiraţiei sau concentraţii scăzute de oxigen în sânge,
- infecţii ale pielii sau ale straturilor profunde de sub piele,
- fistulă: cale anormală de comunicare de tip tubular între organele interne şi piele sau alte ţesuturi, care nu comunică între ele în mod normal, inclusiv căi de comunicare între vagin şi intestin la pacientele cu cancer de col uterin.
- reacţii alergice (semnele pot include dificultate în respiraţie, roşeaţă la nivelul feţei, erupţie trecătoare pe piele, tensiune arterială mică sau mare, concentraţii scăzute de oxigen în sânge, durere în piept sau greaţă/vărsături).

Reacţiile adverse severe, care pot fi **rare** (pot afecta 1 până la 1000 utilizatori) includ:
- reacție alergică subită, severă, cu dificultate în respirație, umflare, senzație de leșin, bătăi rapide ale inimii, transpirație și pierderea stării de conștiență (șoc anafilactic).

Reacţiile adverse severe cu frecvenţă **necunoscută** (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile) includ:
- infecţii grave ale pielii sau ale straturilor profunde de sub piele, în special dacă aţi prezentat perforaţii ale peretelui intestinului sau vindecarea dificilă a rănilor,
- efect negativ asupra capacităţii unei femei de a avea copii (pentru mai multe recomandări, consultaţi paragrafele aflate sub lista reacţiilor adverse).
- o tulburare la nivelul creierului caracterizată prin simptome care includ crize convulsive, durere de cap, stare de confuzie şi tulburări de vedere (sindromul encefalopatiei posterioare reversibile sau SEPR),
- lărgirea şi slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme şi disecţii de arteră),
- simptome care sugerează modificări ale funcţionării normale a creierului (dureri de cap, tulburări de vedere, stare de confuzie sau crize convulsive) şi tensiune arterială mare,
- blocare a unui(unor) vas(e) de sânge de la nivelul rinichiului,
- presiune anormal de mare a sângelui în vasele de la nivelul plămânilor, ceea ce determină ca partea dreaptă a inimii să funcţioneze mai greu decât în mod normal,
- perforaţie la nivelul cartilajului care separă nările nasului,
- perforaţie la nivelul stomacului sau a intestinului,
- leziune deschisă sau perforaţie la nivelul mucoasei stomacului sau a intestinului subţire (semnele pot include durere abdominală, senzaţie de balonare, scaune (materii fecale) negre lucioase sau scaune cu sânge sau vărsături cu sânge
- sângerare în partea inferioară a intestinului gros,
- leziuni la nivelul gingiilor, cu expunere a unei părţi a osului maxilarului, care nu se vindecă şi care pot fi asociate cu durere şi inflamaţie a ţesutului care le înconjoară (pentru mai multe recomandări, consultaţi paragrafele aflate sub lista de reacţii adverse),
- perforaţie a vezicii biliare (simptomele şi semnele pot include durere abdominală, febră şi greaţă/vărsături).

Trebuie să cereţi ajutor cât mai curând posibil, dacă aveți oricare dintre reacţiile adverse menţionate mai jos.

Reacţiile adverse **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10) care nu au fost severe includ:
- constipaţie,
- pierdere a poftei de mâncare,
- febră,
- tulburări la nivelul ochilor (inclusiv creşterea secreţiei lacrimale),

- tulburări de vorbire,
- modificări ale percepţiei gustului,
- secreţii nazale abundente,
- uscăciune a pielii, descuamare şi inflamaţie a pielii, modificare a culorii pielii,
- scădere în greutate,
- sângerări nazale

Reacţiile adverse **frecvente**, (pot afecta 1 până la 10 utilizatori) care nu au fost severe includ:
- modificări ale vocii şi răguşeală.

Pacienţii cu vârsta peste 65 ani prezintă un risc crescut de a manifesta următoarele reacţii adverse:
- cheaguri de sânge în artere care pot duce la un accident vascular cerebral sau infarct miocardic,
- scădere a numărului globulelor albe din sânge şi a celulelor care ajută la coagularea sângelui,
- diaree,
- stare de rău,
- dureri de cap,
- oboseală,
- tensiune arterială mare.

Aybintio poate determina şi modificări ale testelor de laborator pe care vi le face medicul dumneavoastră. Acestea includ o scădere a numărului globulelor albe din sânge, în particular al neutrofilelor (un tip de globule albe care protejează împotriva infecţiilor) din sânge; prezenţa proteinelor în urină; scădere a potasiului, sodiului sau fosforului (mineral) din sânge; creştere a glucozei din sânge; creştere a fosfatazei alcaline (o enzimă) sânguine; creșterea creatininei serice (o proteină, măsurată printr-un test de sânge, pentru a vedea cum funcționează rinichii dumneavoastră); scădere a concentraţiei de hemoglobină (se găseşte în globulele roşii ale sângelui şi transportă oxigen), care poate fi severă.

Durerea la nivelul gurii, dinţilor şi/sau maxilarului, umflarea sau leziunile de la nivelul gurii, senzaţia de amorţeală sau greutatea la nivelul maxilarului sau pierderea unui dinte pot fi semnele şi simptomele distrugerii osului maxilarului (osteonecroză). Spuneţi imediat medicului dumneavoastră şi dentistului dacă prezentaţi oricare dintre acestea.

Femeile aflate în premenopauză (femei care au ciclu menstrual) pot observa că ciclurile lor devin neregulate sau lipsesc şi pot prezenta afectarea fertilităţii. Dacă vă doriţi copii, trebuie să discutaţi aceasta cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul.

Aybintio a fost conceput şi indicat pentru tratamentul cancerului prin injectarea sa în fluxul de sânge; nu a fost conceput şi recomandat pentru administrarea injectabilă în ochi. De aceea, nu este autorizat pentru utilizarea în acest mod. Atunci când Aybintio este injectat direct în ochi (mod de administare neaprobat), pot apărea următoarele reacţii adverse:

- Infecţie sau inflamaţie la nivelul globului ocular,
- Înroşire a ochiului, particule mici sau pete în câmpul vizual (flocoane vitreene), durere la nivelul ochiului,
- Perceperea unor fulgerări luminoase și a flocoanelor, progresând până la pierderea parţială a vederii,
- Creştere a presiunii în interiorul ochiului,
- Sângerare în ochi.

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aybintio

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau pe eticheta flaconului, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
A se ţine flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Flaconul nedeschis poate fi păstrat la temperaturi de maximum 30°C, timp de până la 35 zile. Flaconul trebuie aruncat dacă nu este utilizat în interval de 35 zile după scoaterea de la frigider, chiar dacă a fost repus la frigider în această perioadă.

Soluţiile perfuzabile trebuie utilizate imediat după diluare. Dacă nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea privind durata şi condiţiile de păstrare înainte de utilizare revine utilizatorului şi nu trebuie să depăşească 24 ore la temperaturi de 2°C - 8°C, cu excepţia cazurilor când soluțiile perfuzabile au fost preparate într-un mediu steril. Când diluarea a fost efectuată într-un mediu steril, Aybintio este stabil timp de 45 zile la temperaturi de 2°C - 8°C și pe o perioadă suplimentară de 72 ore, la temperaturi de maximum 30°C.

Nu utilizaţi Aybintio dacă observaţi orice particule străine sau modificări de culoare înainte de administrare.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Aybintio

- Substanţa activă este bevacizumab. Fiecare ml de concentrat conţine bevacizumab 25 mg
  Fiecare flacon a 4 ml conţine bevacizumab 100 mg, corespunzător la 1,4 mg/ml, atunci când diluarea se efectuează conform recomandărilor.
  Fiecare flacon a 16 ml conţine bevacizumab 400 mg, corespunzător la 16,5 mg/ml, atunci când diluarea se efectuează conform recomandărilor.
- Celelalte componente sunt trehaloză dihidrat, acetat trihidrat de sodiu, acid acetic, polisorbat 20 şi apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2).

Cum arată Aybintio şi conţinutul ambalajului
Aybintio este un concentrat pentru soluţie perfuzabilă. Concentratul este un lichid limpede, incolor până la brun deschis, aflat într-un flacon de sticlă cu dop din cauciuc. Fiecare flacon conţine bevacizumab 100 mg în 4 ml soluţie sau 400 mg în 16 ml soluţie. Fiecare cutie de Aybintio conţine un flacon.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda
bioepis.mi@medinformation.co.uk

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

Olanda

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informaţii

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.