ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aybintio 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr koncentratu zawiera 25 mg bewacyzumabu*.
Każda fiolka o objętości 4 ml zawiera 100 mg bewacyzumabu.
Każda fiolka o objętości 16 ml zawiera 400 mg bewacyzumabu.
Zalecenia dotyczące rozcieńczania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania, patrz punkt 6.6.

*Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda fiolka o objętości 4 ml zawiera 1,6 mg polisorbatu 20.
Każda fiolka o objętości 16 ml zawiera 6,4 mg polisorbatu 20.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Produkt ma postać przejrzystego lub lekko opalizującego, bezbarwnego do jasnobrązowego płynu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Aybintio w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

Terapia skojarzona produktem Aybintio z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym rakiem piersi. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), patrz punkt 5.1.

Terapia skojarzona produktem Aybintio z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Aybintio w skojarzeniu z kapecytabiną. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora HER2, patrz punkt 5.1.

Produkt Aybintio w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Produkt Aybintio w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym,

niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) (patrz punkt 5.1).

Produkt Aybintio w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsianym rakiem nerki.

Produkt Aybintio w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej. (Patrz punkt 5.1).

Produkt Aybintio w skojarzeniu z karboplatyną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.

Produkt Aybintio w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF (patrz punkt 5.1).

Produkt Aybintio, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie wstrząsać fiolką.

Podawanie produktu Aybintio musi być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (mCRC)

Zalecana dawka produktu Aybintio podawana w postaci infuzji dożylnej to zarówno 5 mg/kg masy ciała lub 10 mg/kg masy ciała podawana co 2 tygodnie jak i 7,5 mg/kg masy ciała lub 15 mg/kg masy ciała podawana co 3 tygodnie.

Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Rozsiany rak piersi (mBC)

Zalecane dawkowanie produktu Aybintio: 10 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie lub 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC)

Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny

Aybintio jest podawany jako uzupełnienie chemioterapii opartej na pochodnych platyny przez maksymalnie 6 cykli leczenia, a następnie w monoterapii do wystąpienia progresji choroby.

Zalecana dawka produktu Aybintio wynosi 7,5 mg/kg mc. lub 15 mg/kg mc. podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

U pacjentów z NSCLC zaobserwowano korzyści kliniczne zarówno po podaniu dawki 7,5 mg/kg mc. jak i 15 mg/kg mc. (patrz punkt. 5.1).

Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC z aktywującymi mutacjami w genie EGFR w skojarzeniu z erlotynibem

Badanie statusu mutacji w genie EGFR należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem produktu Aybintio w skojarzeniu z erlotynibem. Ważne jest użycie zwalidowanej (potwierdzonej) i rzetelnej metody badania aby uniknąć oznaczeń fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych.

Zalecana dawka produktu Aybintio stosowanego w skojarzeniu z erlotynibem wynosi 15 mg/kg mc. podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

Zaleca się prowadzenie leczenia produktem Aybintio stosowanym w skojarzeniu z erlotynibem aż do wystąpienia progresji choroby.

W celu uzyskania informacji na temat dawkowania i sposobu podawania erlotynibu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego erlotynibu.

Zaawansowany i (lub) rozsiany rak nerki (mRCC)

Zalecane dawkowanie produktu Aybintio to 10 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie we wlewie dożylnym.

Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej

Leczenie pierwszego rzutu
Aybintio jest stosowany łącznie z karboplatyną i paklitakselem przez maksymalnie 6 cykli leczenia, a następnie w monoterapii aż do progresji choroby lub przez maksymalnie 15 miesięcy lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, zależnie od tego, które z tych zjawisk wystąpi wcześniej. Zalecana dawką produktu Aybintio wynosi 15 mg/kg mc. podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

Leczenie nawrotu choroby wrażliwej na związki platyny
Aybintio jest stosowany w skojarzeniu albo z karboplatyną i gemcytabiną przez 6 do 10 cykli, albo w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem przez 6 do 8 cykli, a następnie w monoterapii aż do stwierdzenia progresji choroby. Zalecana dawka produktu Aybintio to 15 mg/kg masy ciała raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

Leczenie nawrotu choroby opornej na związki platyny
Aybintio jest stosowany w skojarzeniu z jednym z następujących leków – paklitakselem, topotekanem (podawany w odstępach tygodniowych) lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną. Zalecana dawka produktu Aybintio wynosi 10 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie w postaci wlewu dożylnego. W przypadku stosowania produktu Aybintio w skojarzeniu z topotekanem (podawanym w dniach 1-5, co 3 tygodnie), zalecana dawka produktu Aybintio wynosi 15 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie w postaci wlewu dożylnego. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (patrz punkt 5.1, badanie MO22224).

Rak szyjki macicy

Aybintio jest stosowany w skojarzeniu z jednym z następujących schematów chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z topotekanem.

Zalecana dawka produktu Aybintio to 15 mg/kg masy ciała podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Nie jest konieczna modyfikacja dawek u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Osoby z zaburzeniem czynności nerek
Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia u osób z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Osoby z zaburzeniem czynności wątroby
Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia u osób z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bewacyzumabu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dostępne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2, ale na tej podstawie nie można ustalić dawkowania.

Nie ma wskazań do stosowania bewacyzumabu u dzieci i młodzieży w leczeniu raka okrężnicy, odbytnicy, piersi, płuca, jajnika, jajowodu, otrzewnej, szyjki macicy i nerki.

Sposób podawania

Produkt Aybintio jest przeznaczony do podania dożylnego. Pierwszą dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. W przypadku, gdy pacjent dobrze tolerował podanie leku, drugą dawkę można podać w postaci 60-minutowego wlewu. Jeżeli i w tym przypadku tolerancja była dobra, kolejne wlewy mogą być podawane w ciągu 30 minut.

Nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Nie zaleca się zmniejszania dawki leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Jeśli jest to wskazane, terapia powinna być trwale przerwana lub odłożona w czasie, patrz punkt 4.4.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Produktu Aybintio nie należy podawać ani mieszać z rozworami glukozy. Produktu leczniczego Aybintio nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała.
- Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Perforacje żołądkowo-jelitowe i przetoki (patrz punkt 4.8)
Podczas terapii bewacyzumabem pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji w obrębie żołądka, jelit i pęcherzyka żółciowego. Proces zapalny wewnątrz jamy brzusznej może być czynnikiem ryzyka perforacji żołądkowo-jelitowej u pacjentów z rozsianym rakiem okrężnicy lub odbytnicy, w związku z czym należy zachować ostrożność podczas podawania leku tej grupie chorych. Wcześniejsza radioterapia jest czynnikiem ryzyka dla perforacji żołądkowo-jelitowych u pacjentek leczonych bewacyzumabem z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy, wszystkie pacjentki z perforacjami żołądkowo-jelitowymi były uprzednio poddawane radioterapii. Należy zakończyć terapię w przypadku wystąpienia u pacjenta perforacji żołądkowo-jelitowej.

Przetoki pomiędzy układem pokarmowym a pochwą w badaniu GOG-0240
Pacjentki leczone bewacyzumabem z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy są narażone na większe ryzyko powstawania przetoki pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym. Uprzednia radioterapia jest istotnym czynnikiem ryzyka powstawania przetok pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą. Wszystkie pacjentki z przetokami pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą były uprzednio poddawane radioterapii. Wznowa nowotworu w obszarach poddawanych radioterapii jest dodatkowym istotnym czynnikiem ryzyka powstawania przetok pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą.

Przetoki inne niż żołądkowo-jelitowe (patrz punkt 4.8)
Pacjenci leczeni bewacyzumabem mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powstawania przetok. Należy całkowicie zaprzestać podawania produktu Aybintio, jeśli u pacjenta rozwinie się przetoka tchawiczo-przełykowa lub jakakolwiek przetoka 4. stopnia [wg klasyfikacji US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Toxicity (NCI-CTCAE) wersja 3.0]. Dostępne są nieliczne dane dotyczące nieprzerwanego stosowania bewacyzumabu u pacjentów z innymi rodzajami przetok.

W przypadkach stwierdzenia wewnętrznej przetoki, poza przewodem pokarmowym, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Aybintio.

Komplikacje w gojeniu ran (patrz punkt 4.8)
Bewacyzumab może mieć niekorzystny wpływ na proces gojenia ran. Donoszono o przypadkach komplikacji w gojeniu ran o ciężkim przebiegu, włączając komplikacje związane z zespoleniami, w tym zakończone zgonem. Terapii produktem Aybintio nie należy rozpoczynać w okresie krótszym niż 28 dni po większym zabiegu chirurgicznym lub do momentu całkowitego wygojenia się ran po zabiegu. U pacjentów, u których wystąpiło utrudnione gojenie ran w trakcie terapii, podawanie leku

powinno być wstrzymane do momentu całkowitego wygojenia ran. Terapia powinna być wstrzymana w związku z operacjami planowanymi.

U chorych przyjmujących bewacyzumab zgłaszano rzadkie przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym zakończone zgonem. Zdarzenie to jest zazwyczaj wtórne do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki. U chorych, u których wystąpiło martwicze zapalenie powięzi, należy przerwać terapię produktem Aybintio i wdrożyć niezwłocznie odpowiednie leczenie.

Nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8)
Obserwowano zwiększoną częstość występowania nadciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych bewacyzumabem. Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego jest zależna od dawki leku. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Aybintio należy odpowiednio kontrolować istniejące już uprzednio nadciśnienie tętnicze. Nie ma danych dotyczących wpływu bewacyzumabu w grupie pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym w chwili rozpoczynania terapii.

Generalnie zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego podczas terapii.

W większości przypadków nadciśnienie tętnicze było odpowiednio kontrolowane standardowymi metodami leczenia nadciśnienia tętniczego, odpowiednimi dla sytuacji danego pacjenta. U pacjentów otrzymujących schematy chemioterapii zawierające cisplatynę, nie zaleca się do leczenia nadciśnienia tętniczego stosowania leków moczopędnych. W przypadku, gdy nie udaje się uzyskać kontroli nadciśnienia tętniczego, lub u pacjenta rozwinie się przełom nadciśnieniowy lub encefalopatia nadciśnieniowa, należy trwale przerwać stosowanie produktu Aybintio.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES) (patrz punkt 4.8)
Rzadko donoszono o rozwijaniu się u pacjentów leczonych bewacyzumabem objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających zespołowi *tylnej odwracalnej encefalopatii* (PRES), rzadkiej choroby neurologicznej, która może między innymi dawać następujące objawy: napady drgawkowe, bóle głowy, zmianę stanu psychicznego, zaburzenia widzenia lub ślepotę korową, z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym lub bez. Rozpoznanie PRES należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, zwłaszcza metodą rezonansu magnetycznego (MRI). U osób z PRES zaleca się stosowanie leczenia określonych objawów, w tym kontrolę nadciśnienia tętniczego, jak również odstawienie produktu Aybintio. Nie zbadano bezpieczeństwa ponownego rozpoczęcia leczenia bewacyzumabem u pacjentów, którzy przebyli wcześniej PRES.

Białkomocz (patrz punkt 4.8)
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie zwiększa się ryzyko wystąpienia białkomoczu podczas terapii bewacyzumabem. Z danych wynika, że występowanie proteinurii wszystkich stopni (wg klasyfikacji US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Toxicity [NCI-CTCAE v.3]), może być zależne od dawki bewacyzumabu. Zaleca się kontrolę białkomoczu, z użyciem testów paskowych, przed rozpoczęciem i w trakcie terapii. Lek należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi białkomocz stopnia 4. (zespół nerczycowy) (NCI-CTCAE v.3).

Zakrzepica zatorowa tętnic (patrz punkt 4.8)
W badaniach klinicznych częstość występowania zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic, włączając w to incydenty naczyniowo-mózgowe (ang. Cerebrovascular Accidents - CVAs), przemijające napady niedokrwienne mózgu (ang. Transient Ischaemic Attacks - TIAs) i zawał mięśnia sercowego (ang. Myocardial Infarctions - MIs), była zwiększona u pacjentów leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię.

Występowanie tętniczej zakrzepicy zatorowej lub cukrzycy w wywiadzie lub wiek powyżej 65 lat u pacjentów przyjmujących bewacyzumab z chemioterapią, jest związane ze zwiększonym ryzykiem

wystąpienia zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic w trakcie terapii. Należy zatem zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów produktem Aybintio.

Leczenie produktem Aybintio należy całkowicie przerwać u pacjentów, u których wystąpi zakrzepica zatorowa tętnic.

Zakrzepica zatorowa żył (patrz punkt 4.8)
U pacjentów leczonych bewacyzumabem może wystąpić zwiększone ryzyko żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zatorowości płucnej.

Pacjentki leczone bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy mogą być narażone na większe ryzyko wystąpienia zakrzepicy zatorowej żył.

U pacjentów z zagrażającymi życiu (stopień 4) zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi, w tym zatorowością płucną (NCI-CTCAE v.3), należy przerwać stosowanie produktu Aybintio. Pacjentów z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi stopnia 3 lub niższego należy dokładnie kontrolować (NCI-CTCAE v.3).

Krwotoki
U pacjentów przyjmujących bewacyzumab występuje zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoków, szczególnie krwotoków zależnych od guza. Aybintio należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi krwawienie stopnia 3. lub 4. w trakcie terapii bewacyzumabem (NCI-CTCAE v.3) (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z nieleczonymi przerzutami do OUN byli rutynowo wyłączani z badań klinicznych bewacyzumabu w oparciu o badania obrazowe lub objawy kliniczne. Dlatego ryzyko krwawienia do OUN u takich pacjentów nie było ocenione w prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni być kontrolowani w kierunku objawów krwawienia do OUN i terapia preparatem Aybintio powinna być przerwana w przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Nie ma danych dotyczących profilu bezpieczeństwa bewacyzumabu u pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną, nabytą koagulopatią lub u pacjentów otrzymujących pełne dawki leków przeciwzakrzepowych z powodu zakrzepicy zatorowej przed rozpoczęciem terapii bewacyzumabem, jako że pacjenci ci byli wyłączeni z badań klinicznych. Dlatego też należy zachować ostrożność przed rozpoczęciem leczenia w tej grupie pacjentów. Niemniej, pacjenci, u których wystąpi zakrzepica żylna, nie mają zwiększonego ryzyka krwawień w stopniu 3 lub wyższym podczas jednoczesnego podawania w pełnej dawce warfaryny i bewacyzumabu (NCI-CTCAE v.3).

Krwotok płucny/krwioplucie
U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przyjmujących bewacyzumab istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich, w niektórych przypadkach śmiertelnych, krwotoków płucnych/krwioplucia. Pacjenci z przebytymi ostatnio krwotokami płucnymi/krwiopluciem (> 2,5 ml czerwonej krwi), nie powinni przyjmować bewacyzumabu.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Aybintio należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Zastoinowa niewydolność serca (ang. Congestive Heart Failure - CHF) (patrz punkt 4.8).
W badaniach klinicznych obserwowano objawy wskazujące na zastoinową niewydolność serca. Zdarzenia tego typu obejmowały od bezobjawowego zmniejszenia frakcji wyrzutowej komory lewej do objawowej zastoinowej niewydolności serca, wymagającej leczenia lub hospitalizacji. Należy zachować ostrożność podczas leczenia bewacyzumabem pacjentów z klinicznie istotną chorobą

sercowo-naczyniową, taką jak występująca wcześniej choroba wieńcowa lub zastoinowa niewydolność serca.

Większość pacjentów, u których wystąpiła zastoinowa niewydolność serca, miała raka piersi z przerzutami i otrzymywała wcześniej antracykliny, została poddana wcześniej radioterapii lewej ściany klatki piersiowej lub były obecne inne czynniki ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca.

U pacjentów w badaniu AVF3694g leczonych antracyklinami, którzy uprzednio nie otrzymywali antracyklin, nie obserwowano zwiększenia częstości występowania zastoinowej niewydolności serca dowolnego stopnia w grupie leczonej antracykliną z bewacyzumabem w porównaniu do grupy leczonej wyłącznie antracyklinami. Zastoinowa niewydolność serca stopnia co najmniej 3. występowała nieco częściej u pacjentów otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią niż u pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią. Obserwacja ta jest spójna z danymi z innych badań z udziałem pacjentów z rozsianym rakiem piersi, którzy nie otrzymywali równocześnie antracyklin (NCI-CTCAE v.3) (patrz punkt 4.8).

Neutropenia i zakażenia (patrz punkt 4.8)
U pacjentów otrzymujących niektóre rodzaje chemioterapii toksyczne dla szpiku jednocześnie z bewacyzumabem obserwowano częstsze występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej (w tym również przypadków śmiertelnych) oraz zakażeń z lub bez ciężkiej neutropenii w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Dotyczyło to przede wszystkim schematów zawierających pochodne platyny lub taksany stosowanych w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, raka piersi z przerzutami oraz schematu zawierającego paklitaksel i topotekan stosowanego u chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.

Reakcje nadwrażliwości (w tym wstrząs anafilaktyczny)/reakcje podczas wlewu (patrz punkt 4.8)
Istnieje ryzyko wystąpienia u pacjentów reakcji nadwrażliwości/reakcji podczas wlewu (w tym wstrząsu anafilaktycznego). Zaleca się uważne obserwowanie chorych podczas podania bewacyzumabu, tak jak w przypadku innych leczniczych humanizowanych przeciwciał monoklonalnych. Jeśli taka reakcja wystąpi należy przerwać podanie i włączyć odpowiednie terapie. Systematyczna premedykacja nie jest zalecana.

Martwica kości szczęki lub żuchwy (patrz punkt 4.8)
Wśród pacjentów z chorobą nowotworową leczonych bewacyzumabem obserwowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, większość z tych pacjentów była leczona równocześnie lub w przeszłości bisfosfonianami w postaci dożylnej. Stosowanie bisfosfonianów jest uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy. Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego lub sekwencyjnego stosowania bewacyzumabu i bisfosfonianów w postaci dożylnej.

Inwazyjne procedury dentystyczne uznaje się za dodatkowy czynnik ryzyka. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Aybintio należy rozważyć badanie stomatologiczne i odpowiednie zabiegi profilaktyczne. U pacjentów wcześniej leczonych lub w trakcie leczenia bisfosfonianami w postaci dożylnej należy, o ile to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

Stosowanie do ciała szklistego gałki ocznej
Aybintio nie jest przeznaczony do podawania do ciała szklistego gałki ocznej.

Zaburzenia oka
Donoszono o pojedynczych przypadkach oraz seriach ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących oka, zgłaszanych po niezgodnym z rejestracją podaniu bewacyzumabu do ciała szklistego gałki ocznej z fiolek przeznaczonych do zastosowania dożylnego u chorych na raka. Do tych działań niepożądanych należało: zakaźne zapalenie struktur wewnętrznych oka, zapalenie wewnątrzgałkowe, takie jak jałowe wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała szklistego, odwarstwienie siatkówki, przedarcie warstwy barwnikowej siatkówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, krwawienie wewnątrzgałkowe, takie jak krwotok do ciała szklistego lub krwotok

siatkówkowy, krwawienie spojówkowe. Niektóre z powyższych działań spowodowały utratę wzroku różnego stopnia, łącznie z trwałą ślepotą.

Zaburzenia ogólnoustrojowe po zastosowaniu do ciała szklistego oka
Terapia anty-VEGF (VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyń) zastosowana do ciała szklistego gałki ocznej może powodować zmniejszenie stężenia krążącego VEGF. Po zastosowaniu inhibitorów VEGF we wstrzyknięciu do ciała szklistego gałki ocznej zgłaszano przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym krwawienia niedotyczące gałki ocznej oraz epizody tętniczej zakrzepicy zatorowej.

Niewydolność jajników/płodność
Bewacyzumab może upośledzać płodność kobiety (patrz punkty 4.6 i 4.8). Dlatego też przed zastosowaniem bewacyzumabu u kobiety w wieku rozrodczym należy przedyskutować z pacjentką sposoby zachowania płodności.

Substancje pomocnicze
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

Ten produkt leczniczy zawiera 1,6 mg polisorbatu 20 w każdej fiolce 100 mg/4 ml i 6,4 mg w każdej fiolce 400 mg/16 ml, co odpowiada stężeniu 0,4 mg/ml. Polisorbaty moga powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ leków przeciwnowotworowych na farmakokinetykę bewacyzumabu
Na podstawie analiz farmakokinetyki w badanej populacji nie zaobserwowano istotnego klinicznie wpływu podawanej jednocześnie chemioterapii na farmakokinetykę bewacyzumabu. Nie występowała ani istotna statystycznie, ani znacząca klinicznie różnica w klirensie bewacyzumabu przyjmowanego w monoterapii w porównaniu do pacjentów, którzy przyjmowali bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a, erlotynibem lub lekami stosowanymi w chemioterapii (IFL, 5-FU/LV, karboplatyna/paklitaksel, kapecytabina, doksorubicyna lub cisplatyna/gemcytabina).

Wpływ bewacyzumabu na farmakokinetykę innych leków przeciwnowotworowych
Nie zaobserwowano istotnego klinicznie wpływu bewacyzumabu na farmakokinetykę jednocześnie podawanego interferonu alfa-2a, erlotynibu (i jego aktywnego metabolitu OSI-420) lub chemioterapii z zastosowaniem irynotekanu (i jego aktywnego metabolitu SN38), kapecytabiny, oksaliplatyny (oznaczanych za pomocą pomiaru stężenia wolnej i całkowitej platyny) oraz cisplatyny. Nie jest możliwe wyciągnięcie wniosków na temat wpływu bewacyzumabu na właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny.

Skojarzenie bewacyzumabu z jabłczanem sunitynibu
W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przerzutowego raka nerkowokomórkowego, odnotowano przypadki mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (ang. microangiopathic haemolytic anaemia – MAHA) u 7 z 19 pacjentów leczonych bewacyzumabem (10 mg/kg mc. co dwa tygodnie) w skojarzeniu z jabłczanem sunitynibu (50 mg na dobę).

MAHA jest chorobą hemolityczną, mogącą objawiać się fragmentacją erytrocytów, niedokrwistością i małopłytkowością. Ponadto, u niektórych pacjentów z MAHA może występować nadciśnienie tętnicze (z przełomem nadciśnieniowym włącznie), zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy krwi i objawy neurologiczne. Wszystkie wymienione objawy były odwracalne, po zaprzestaniu przyjmowania bewacyzumabu i jabłczanu sunitynibu (patrz nadciśnienie tętnicze, białkomocz, PRES w punkcie 4.4).

Skojarzenie ze schematami zawierającymi pochodne platyny lub taksany (patrz punkty 4.4 i 4.8)
U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca lub raka piersi z przerzutami leczonych schematami zawierającymi pochodne platyny lub taksany obserwowano częstsze występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz zakażeń z lub bez ciężkiej neutropenii (w tym również przypadków śmiertelnych).

Radioterapia
Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania radioterapii i bewacyzumabu.

Przeciwciała monoklonalne przeciwko EGFR w skojarzeniu z bewacyzumabem i schematami chemioterapii
Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji powyższych leków. Przeciwciała monoklonalne przeciwko EGFR nie powinny być stosowane w skojarzeniu ze schematami chemioterapii z bewacyzumabem w leczeniu raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Wyniki randomizowanych badań fazy III, PACCE i CAIRO-2, wskazują, że stosowanie u chorych na raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami przeciwciał monoklonalnych anty EGFR panitumumabu i cetuksymabu w skojarzeniu z bewacyzumabem i chemioterapią związane jest ze skróceniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression-free survival – PFS) i całkowitego czasu przeżycia (ang. overall survival – OS) oraz ze wzrostem toksyczności w porównaniu do bewacyzumabu z chemioterapią.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobiety w wieku rozrodczym muszą w trakcie terapii stosować skuteczne metody antykoncepcyjne (także w okresie do 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku).

Ciąża
Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących stosowania bewacyzumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną, wliczając w to zniekształcenia (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że immunoglobuliny klasy IgG przenikają przez łożysko i zakłada się, że bewacyzumab hamuje angiogenezę u płodu, dlatego jest prawdopodobne, że podawanie bewacyzumabu podczas ciąży może spowodować poważne uszkodzenia u nienarodzonego dziecka. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wad rozwojowych płodu u kobiet leczonych bewacyzumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapeutykami o znanym embriotoksycznym działaniu (patrz punkt 4.8). Stosowanie bewacyzumabu jest przeciwwskazane w ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy bewacyzumab przenika do mleka kobiet karmiących. Ponieważ immunoglobuliny klasy IgG matki przenikają do mleka, bewacyzumab może zaburzyć wzrost i rozwój dziecka (patrz punkt 5.3). Dlatego też nie wolno karmić piersią w trakcie terapii bewacyzumabem i w okresie przynajmniej sześciu miesięcy od otrzymania ostatniej dawki bewacyzumabu.

Płodność
W badaniach oceniających toksyczność dawki powtarzanej na modelach zwierzęcych wykazano, że bewacyzumab może mieć niekorzystny wpływ na płodność kobiet (patrz punkt 5.3). W ramach badania III fazy dotyczącego leczenia uzupełniającego chorych na raka jelita grubego przeprowadzono dodatkowe badanie obejmujące kobiety przed menopauzą. Wykazano w nim częstsze występowanie nowych przypadków niewydolności jajników w grupie kobiet leczonych bewacyzumabem w porównaniu z grupą kontrolną. Po zaprzestaniu leczenia bewacyzumabem czynność jajników powróciła u większości pacjentek. Długoterminowy wpływ leczenia bewacyzumabem na płodność nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Bewacyzumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże, u chorych przyjmujących bewacyzumab zgłaszano przypadki senności i omdlenia (patrz tabela 1, punkt 4.8). Pacjentom, u których występują objawy wpływające na widzenie, koncentrację lub zdolność do reakcji, nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn do czasu ustąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Sumaryczny profil bezpieczeństwa bewacyzumabu jest oparty na danych pochodzących od 5 700 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

Do najcięższych działań niepożądanych należały:
- Perforacje żołądkowo-jelitowe (patrz punkt 4.4).
- Krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwioplucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (patrz punkt 4.4).
- Tętnicza zakrzepica zatorowa (patrz punkt 4.4).

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących bewacyzumab należały nadciśnienie tętnicze, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

Z analizy danych dotyczących bezpieczeństwa wydaje się, że występowanie nadciśnienia tętniczego i białkomoczu w trakcie terapii lekiem bewacyzumab prawdopodobnie zależy od dawki leku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie zostały uporządkowane wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W Tabelach 1 i 2 przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z różnymi rodzajami chemioterapii w licznych wskazaniach, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Tabela 1 zawiera wszystkie działania niepożądane według częstości występowania, które zostały ocenione jako mające związek ze stosowaniem bewacyzumabu na podstawie:
- porównania częstości działań niepożądanych pomiędzy ramionami badań klinicznych otrzymującymi bewacyzumab (z przynajmniej 10% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej dla reakcji w stopniu nasilenia 1-5 wg skali NCI-CTCAE lub przynajmniej 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej dla reakcji w stopniu nasilenia 3-5 wg skali NCI-CTCAE),
- badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu po wprowadzeniu do obrotu,
- spontanicznego zgłaszania działań niepożądanych,
- badań epidemiologicznych/nieinterwencyjnych lub obserwacyjnych,
- lub na podstawie oceny zgłoszeń pojedynczych przypadków działań niepożądanych.

Tabela 2 zawiera częstość występowania ciężkich działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane zostały określone jako obserwowane z przynajmniej 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej dla reakcji w stopniu nasilenia 3-5 wg skali NCI-CTCAE. Tabela 2 zawiera również działania niepożądane, które zostały uznane przez podmiot odpowiedzialny za mające znaczenie kliniczne lub ciężkie.

W stosownych przypadkach w Tabelach 1 i 2 przedstawiono działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Szczegółowe informacje na temat działań niepożądanych obserwowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu zawiera Tabela 3.

Działania niepożądane przedstawione poniżej w tabelach były dodawane do odpowiedniej kategorii częstości występowania według największej częstości występowania w dowolnym wskazaniu. W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane zostały wymienione według malejącego stopnia ciężkości.

Niektóre działania niepożądane występują często podczas stosowania chemioterapii, jednakże bewacyzumab może zaostrzać te reakcje, gdy jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią. Przykładem jest zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej obserwowany w czasie stosowania pegylowanej liposomalnej doksorubicyny lub kapecytabiny, obwodowa neuropatia czuciowa w czasie stosowania paklitakselu lub oksaliplatyny, zaburzenia dotyczące paznokci i łysienie w czasie stosowania paklitakselu lub zanokcica w czasie stosowania erlotynibu.

Tabela 1: Działania niepożądane według częstości występowania

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Posocznica, Ropień[b,d], Zapalenie tkanki łącznej, Zakażenie, Zakażenie dróg moczowych		Martwicze zapalenie powięzi[a]		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna, Leukopenia, Neutropenia[b], Małopłytkowość	Niedokrwistość, Limfopenia				
Zaburzenia układu immunologicz-nego		Nadwrażliwość, reakcje związane z wlewem[a,b,d]		Wstrząs anafilaktyczny		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja Hipomagnezemia Hiponatremia	Odwodnienie				
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa[b], Dyzartria, Ból głowy, Zaburzenie smaku	Udar mózgu, Omdlenie, Senność		Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii[a,b,d]	Encefalopatia nadciśnieniowa[a]	
Zaburzenia oka	Zaburzenie oka, Zwiększone łzawienie					
Zaburzenia serca		Zastoinowa niewydolność serca[b,d], Częstoskurcz nadkomorowy				
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze[b,d], Zakrzepica zatorowa (żylna)[b,d]	Zakrzepica zatorowa (tętnicza)[b,d], Krwotok[b,d], Zakrzepica żył głębokich				Mikroangiopatia zakrzepowa nerek[a,b], Mikroangiopatia kłębuszkowa (szklista, okluzyjna)[a], Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, Nieżyt nosa Krwawienie z nosa Kaszel	Krwotok płucny/ Krwioplucie[b,d], Zatorowość płucna, Niedotlenienie, Zaburzenie mowy[a]				Nadciśnienie płucne[a], Perforacja przegrody nosowej[a]
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z odbytnicy, Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, Zaparcia, Biegunka, Nudności, Wymioty, Ból brzucha	Perforacje żołądkowo-jelitowe[b,d], Perforacja jelita, Niedrożność jelita, Niedrożność jelit, Przetoki odbytniczo-pochwowe[d,e], Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, Ból odbytu				Owrzodzenie żołądka i jelit[a]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						Perforacja pęcherzyka żółciowego[a,b]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Komplikacje w gojeniu ran[b,d], Zapalenie skóry złuszczające, Sucha skóra, Przebarwienie skóry	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów Ból mięśni	Przetoka[b,d], Osłabienie mięśni, Ból pleców				Martwica kości szczęki[a,b] Martwica kości innych niż szczęki lub żuchwy[a,f]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz[b,d]					
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niewydolność jajników[b,c,d]	Ból miednicy				
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne						Wady rozwojowe płodu[a,b]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie, Zmęczenie Gorączka, Ból, Zapalenie błon śluzowych	Ospałość				
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała					

Jeżeli działania niepożądane były obserwowane w badaniach klinicznych we wszystkich stopniach nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3-5, przedstawiono działania niepożądane o największej częstości występowania u pacjentów. Dane nie są skorygowane o różnicę w czasie trwania leczenia.

[a]Więcej informacji można znaleźć w Tabeli 3 „Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu".

[b]Pojęcia medyczne przedstawiają zbiorcze działania niepożądane a nie pojedyncze jednostki chorobowe lub terminy medyczne słownika MedDRA stosowane przed i po dopuszczenia produktu do obrotu (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities). Pojęcia te mogą być związane z takim samym podłożem patofizjologicznym (np. działania niepożądane o charakterze zakrzepowo-zatorowym, wliczając w to incydenty w obrębie naczyń mózgowych, zawał mięśnia sercowego, przemijające napady niedokrwienne mózgu i inne

zdarzenia zakrzepowo-zatorowe).
[c]Na podstawie dodatkowego badania obejmującego 295 uczestniczek badania NSABP C-08.
[d]Więcej informacji można znaleźć poniżej w części „Dodatkowe informacje dotyczące wybranych działań niepożądanych".
[e]Przetoki odbytniczo-pochwowe należą do najczęstszych przetok w kategorii przetok pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym.
[f]Obserwowana wyłącznie u dzieci i młodzieży.

Tabela 2: Ciężkie działania niepożądane według częstości występowania

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Posocznica, Zapalenie tkanki łącznej, Ropień[a,b], Zakażenie, Zakażenie dróg moczowych				Martwicze zapalenie powięzi[c]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna, Leukopenia, Neutropenia[a], Małopłytkowość	Niedokrwistość, Limfopenia				
Zaburzenia układu immunologicz-nego		Nadwrażliwość, reakcje związane z wlewem[a,b,c]				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Odwodnienie Hiponatremia		Wstrząs anafilaktyc zny		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa[a]	Udar mózgu, Omdlenie, Senność, Ból głowy				Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii[a,b,c], Encefalopatia nadciśnieniowa[c]
Zaburzenia serca		Zastoinowa niewydolność serca[a,b], Tachykardia nadkomorowa				
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze[a,b]	Zakrzepica zatorowa (tętnicza)[a,b], Krwotok[a,b], Zakrzepica zatorowa (żylna)[a,b], Zakrzepica żył głębokich				Mikroangiopatia zakrzepowa nerek[b,c], Mikroangiopatia kłębuszkowa (szklista, okluzyjna)[c], Tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwotok płucny/ Krwioplucie[a,b], Zatorowość płucna, Krwawienie z nosa, Duszność, Niedotlenienie,				Nadciśnienie płucne[c], Peforacja przegrody nosa[c]

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, Nudności, Wymioty, Ból brzucha	Perforacja jelita, Niedrożność jelita, Niedrożność jelit, Przetoki odbytniczo-pochwowe[c,d], Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, Ból odbytu				Perforacje żołądkowo-jelitowe[a,b], Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy[c], Krwotok z odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						Perforacja pęcherzyka żółciowego[b,c]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Komplikacje w gojeniu ran[a,b], Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Przetoka[a,b], Bóle mięśniowe, Bóle stawów, Osłabienie mięśni, Ból pleców				Martwica kości szczęki[b,c]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Białkomocz[a,b]				
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ból miednicy				Niewydolność jajników[a,b]
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne						Wady rozwojowe płodu[a,c]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie, Zmęczenie	Ból, Ospałość, Zapalenie błon śluzowych				

Tabela 2 zawiera częstość występowania ciężkich działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane zostały określone jako obserwowane z przynajmniej 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej w badaniach klinicznych dla reakcji w stopniu nasilenia 3-5 wg skali NCI-CTCAE. Tabela 2 zawiera również działania niepożądane, które zostały uznane przez podmiot odpowiedzialny za mające znaczenie kliniczne lub ciężkie. Reakcje te były obserwowane w badaniach klinicznych, jednak częstość ich występowania w stopniu nasilenia 3-5 nie spełniała kryterium przynajmniej 2% różnicy w porównaniu do grupy kontrolnej. Tabela 2 zawiera również działania niepożądane mające znaczenie kliniczne obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, dlatego częstość ich występowania oraz stopień nasilenia wg skali NCI-CTCAE nie jest znany. Z tego powodu, reakcje te zostały zawarte w Tabeli 2 w kolumnie „Częstość nieznana".

[a]Pojęcia medyczne przedstawiają zbiorcze działania niepożądane a nie pojedyncze jednostki chorobowe lub terminy medyczne słownika MedDRA stosowane przed i po dopuszczeniu produktu do obrotu (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities). Pojęcia te mogą być związane z takim samym podłożem patofizjologicznym (np. działania niepożądane o charakterze zakrzepowo-zatorowym, wliczając w to incydenty w obrębie naczyń mózgowych, zawał mięśnia sercowego, przemijające napady niedokrwienne mózgu i inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe).

[b]Dodatkowe informacje można znaleźć poniżej w części „Dodatkowe informacje dotyczące wybranych działań niepożądanych".

[c]Więcej informacji można znaleźć w Tabeli 3 „Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu".

[d]Przetoki odbytniczo-pochwowe należą do najczęstszych przetok w kategorii przetok pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym.

Opis wybranych działań niepożądanych:

Perforacje żołądkowo-jelitowe i przetoki (patrz punkt 4.4)
Podawanie bewacyzumabu było związane z występowaniem ciężkich przypadków perforacji żołądkowo-jelitowych.

W badaniach klinicznych perforacje żołądkowo-jelitowe występowały z częstością mniejszą niż 1% u pacjentów z niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, do 1,3% u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, do 2% u chorych na rozsianego raka nerki lub raka jajnika oraz do 2,7% (w tym przetoka żołądkowo-jelitowa i ropień) u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), perforacje żołądkowo-jelitowe (wszystkie stopnie) zgłaszano u 3,2% pacjentek. Wszystkie pacjentki z tym powikłaniem były uprzednio poddawane radioterapii miednicy.

Występowanie tych zdarzeń różniło się w zakresie rodzaju i ciężkości, od objawu bańki powietrza widocznego na zdjęciu przeglądowym jamy brzusznej, który ustępował bez leczenia, aż do perforacji jelitowej z ropniem w jamie brzusznej i śmierci pacjenta. W niektórych przypadkach występowało zapalenie w obrębie jamy brzusznej spowodowane chorobą wrzodową żołądka, martwicą guza, zapaleniem uchyłka lub zapaleniem jelit związanym z chemioterapią.

Zgonem zakończyła się około trzecia część ciężkich przypadków perforacji żołądkowo-jelitowych, co odpowiada 0,2%-1% wszystkich pacjentów otrzymujących bewacyzumab.

W badaniach klinicznych bewacyzumabu, przetoki (wszystkie stopnie) w obrębie przewodu pokarmowego występowały z częstością do 2% u chorych na raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami oraz chorych na raka jajnika, jednak były również obserwowane rzadziej u pacjentów z innymi rodzajami nowotworów.

Przetoki pomiędzy układem pokarmowym a pochwą w badaniu GOG-0240
W badaniu z udziałem pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, przetoki pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym występowały z częstością 8,3% w grupie leczonej bewacyzumabem i 0,9% w grupie kontrolnej, wszystkie pacjentki z tym powikłaniem były uprzednio poddawane radioterapii miednicy. Częstość powstawania przetok pomiędzy układem pokarmowym a pochwą była większa u pacjentek leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią jeżeli wznowa nowotworu była w obrębie poddawanym radioterapii (16,7%), w porównaniu z grupą pacjentek bez wcześniejszej radioterapii i (lub) bez wznowy w polu wcześniejszego napromieniania (3,6%). W grupie kontrolnej otrzymującej wyłącznie chemioterapię częstość występowania przetok wynosiła odpowiednio 1,1% vs. 0,8%. Pacjentki u których wystąpi przetoka pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym mogą także mieć niedrożność jelit i wymagać interwencji chirurgicznej, jak również wytworzenia stomii.

Przetoki (inne niż żołądkowo-jelitowe) (patrz punkt 4.4)
Podawanie bewacyzumabu było związane z występowaniem ciężkich przypadków przetok, z których niektóre prowadziły do zgonu.

W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), u 1,8% chorych leczonych bewacyzumabem i u 1,4% chorych z grupy kontrolnej zgłaszano przetoki poza przewodem pokarmowym - pochwy, pęcherza moczowego lub dróg rodnych.

Niezbyt często (≥ 0,1% do < 1%) obserwowano przetoki, poza przewodem pokarmowym (np. oskrzelowo-opłucnowe i żółciowe), występujące w przypadku różnych wskazań. Występowanie przetok było również obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Powyższe działania niepożądane występowały w różnym momencie leczenia: od 1 tygodnia do 1 roku od rozpoczęcia podawania bewacyzumabu, przy czym większość działań wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii.

Komplikacje w gojeniu ran (patrz punkt 4.4)
Ponieważ bewacyzumab może mieć negatywny wpływ na proces gojenia ran, chorzy, którzy byli poddawani większym zabiegom chirurgicznym w okresie krótszym niż 28 dni od rozpoczęcia podawania leku, byli wykluczani z badań klinicznych fazy III.

W badaniach klinicznych chorych z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, nie obserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia pooperacyjnego lub powikłań w gojeniu ran, u pacjentów, którzy byli poddawani dużym zabiegom chirurgicznym w okresie od 28 do 60 dni przed rozpoczęciem podawania bewacyzumabu. W ciągu 60 dni po dużym zabiegu chirurgicznym u pacjentów przyjmujących bewacyzumab w okresie wykonywania zabiegu obserwowano zwiększoną częstość występowania krwawienia pooperacyjnego lub powikłań w gojeniu ran. Częstość występowania wahała się pomiędzy 10% (4/40) a 20% (3/15).

Donoszono o przypadkach komplikacji w gojeniu się ran o ciężkim przebiegu, włączając komplikacje związane z zespoleniami. Niektóre z tych przypadków zakończyły się śmiercią pacjenta.

W badaniach klinicznych u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami i miejscowymi nawrotami obserwowano powikłania gojenia ran w stopniu 3-5 u do 1,1% pacjentów przyjmujących bewacyzumab w porównaniu z do 0,9% u pacjentów w ramieniu kontrolnym (NCI-CTCAE v.3).

W badaniach klinicznych z udziałem chorych na raka jajnika obserwowano powikłania gojenia się ran w stopniu 3-5 u maksymalnie 1,8% pacjentek w grupie otrzymującej bewacyzumab oraz u 0,1% pacjentek w grupie kontrolnej (NCI-CTCAE v.3).

Nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4)
W badaniach klinicznych, z wyjątkiem badania JO25567, całkowita częstość występowania nadciśnienia tętniczego (wszystkich stopni) wynosiła do 42,1% w grupach przyjmujących bewacyzumab, w porównaniu do 14% w grupach kontrolnych. Całkowita częstość występowania nadciśnienia tętniczego stopnia 3 i 4 wg NCI-CTC u pacjentów przyjmujących bewacyzumab wynosiła od 0,4% do 17,9%. Nadciśnienie tętnicze stopnia 4 (przełom nadciśnieniowy) wystąpiło z częstością do 1,0% u pacjentów przyjmujących bewacyzumab oraz chemioterapię, w porównaniu do 0,2% u pacjentów przyjmujących tylko chemioterapię.

W badaniu JO25567, nadciśnienie tętnicze wszystkich stopni obserwowano u 77,3% pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC z aktywującymi mutacjami w genie EGFR przyjmujących bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem w leczeniu pierwszego rzutu, w porównaniu do 14,3% pacjentów przyjmujących tylko erlotynib. Nadciśnienie tętnicze stopnia 3 obserwowano u 60,0% pacjentów przyjmujących bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem w porównaniu do 11,7% pacjentów przyjmujących tylko erlotynib. Nie występowały przypadki nadciśnienia tętniczego stopnia 4 lub 5.

Nadciśnienie tętnicze było odpowiednio kontrolowane doustnymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, takimi jak inhibitory konwertazy angiotensyny, leki moczopędne i antagoniści kanału wapniowego. W rzadkich przypadkach nadciśnienie tętnicze prowadziło do przerwania leczenia bewacyzumabem lub hospitalizacji.

Opisano bardzo rzadkie przypadki encefalopatii nadciśnieniowej, z których niektóre prowadziły do zgonu.

Ryzyko wystąpienia nadciśnienia związanego z podawaniem bewacyzumabu nie miało związku ze stanem początkowym pacjenta, chorobą zasadniczą lub z leczeniem towarzyszącym.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (patrz punkt 4.4)
U pacjentów otrzymujących bewacyzumab rzadko opisywano objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na wystąpienie rzadkiego zaburzenia neurologicznego – zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES). Objawy mogą obejmować drgawki, ból głowy, zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia widzenia lub ślepotę korową, z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym lub bez niego. Objawy kliniczne PRES są często niespecyficzne, a zatem rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia za pomocą obrazowania mózgu, zwłaszcza metodą rezonansu magnetycznego (MRI).

U pacjentów, u których występuje PRES, wskazane jest wczesne zauważenie objawów i niezwłoczne leczenie określonych objawów, w tym kontrola ciśnienia tętniczego krwi (jeżeli zaburzeniu towarzyszy ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze), oprócz przerwania stosowania bewacyzumabu. Objawy zwykle ustępują lub ulegają złagodzeniu w ciągu kilku dni po przerwaniu leczenia, aczkolwiek u niektórych pacjentów pozostają pewne następstwa neurologiczne. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa ponownego zastosowania bewacyzumabu u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła PRES.

W badaniach klinicznych zgłoszono łącznie 8 przypadków PRES. Spośród tych 8 przypadków w dwóch rozpoznanie nie zostało potwierdzone za pomocą MRI.

Białkomocz (patrz punkt 4.4)
W badaniach klinicznych, białkomocz był obserwowany w zakresie od 0,7% do 54,7% w grupie pacjentów przyjmujących bewacyzumab.

Białkomocz w zależności od ciężkości mógł mieć postać od klinicznie bezobjawowej, przemijającej, w postaci śladowego białkomoczu aż do zespołu nerczycowego, w większości przypadków białkomocz był stopnia 1 (NCI-CTCAE v.3). Białkomocz stopnia 3 występował z częstością do 10,9% leczonych pacjentów. Białkomocz stopnia 4 (zespół nerczycowy) był obserwowany u maksymalnie 1,4% leczonych pacjentów. Białkomocz obserwowany u pacjentów otrzymujących bewacyzumab w ramach badań klinicznych nie był związany z zaburzeniem czynności nerek i rzadko wymagał całkowitego zaprzestania podawania bewacyzumabu. Przed rozpoczęciem leczenia bewacyzumabem zaleca się wykonanie badania moczu na obecność białka. W większości badań klinicznych białkomocz dobowy był większy lub równy 2 g na dobę i prowadził do przerwania stosowania bewacyzumabu do powrotu do stężenia mniejszego niż 2 g na dobę.

Krwotoki (patrz punkt 4.4)
W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach, całkowita częstość występowania krwawienia stopnia 3-5 wg skali (NCI-CTCAE v.3) wynosiła od 0,4% do 6,9% chorych otrzymujących bewacyzumab, w porównaniu do maksymalnie 4,5% pacjentów w grupie kontrolnej otrzymującej chemioterapię.

W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), krwawienia stopnia 3-5 były opisywane u 8,3% pacjentek leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem w porównaniu do 4,6% w grupie chorych leczonych paklitakselem i topotekanem.

Krwotoki obserwowane w badaniach klinicznych były głównie krwotokami związanymi z guzem (patrz poniżej) i krwawieniami z błon śluzowych o niewielkim nasileniu (np. krwawienie z nosa).

*Krwotoki związane z guzem (*patrz punkt 4.4)
Ciężkie lub intensywne krwotoki płucne i (lub) krwioplucie obserwowano głównie u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Do możliwych czynników ryzyka należą: płaskonabłonkowy typ histologiczny, stosowanie leków przeciwreumatycznych i (lub) przeciwzapalnych, stosowanie leków przeciwzakrzepowych, wcześniej stosowana radioterapia, bewacyzumabem, miażdżyca tętnic w wywiadzie, guz zlokalizowany centralnie oraz powstawanie jam w obrębie guza podczas leczenia. Jedynymi czynnikami wskazującymi na statystycznie istotną zależność z występowaniem krwawień były leczenie bewacyzumabem oraz rak płaskonabłonkowy. Pacjenci z niedrobnokomórkowym

rakiem płuca ze stwierdzonym płaskonabłonkowym typem histologicznym lub mieszanym typem komórek z przewagą typu płaskonabłonkowego byli wyłączani z dalszych badań fazy III, zaś pacjenci bez weryfikacji histologicznej nowotworu byli włączani do badań.

W grupie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z wyjątkiem pacjentów z rakiem z przewagą komórek typu płaskonabłonkowego, obserwowano incydenty krwotoczne wszystkich stopni z częstością do 9,3% w grupie leczonych bewacyzumabem i chemioterapią w porównaniu do nie więcej niż 5% w grupie pacjentów otrzymujących tylko samą chemioterapię. Krwotok płucny i (lub) krwioplucie stopnia 3-5 obserwowano maksymalnie u 2,3% pacjentów leczonych bewacyzumabem i chemioterapią w porównaniu do < 1% u otrzymujących tylko samą chemioterapię (NCI-CTCAE v.3). Ciężkie lub intensywne krwotoki płucne i (lub) krwioplucie mogą wystąpić nagle i w prawie dwóch trzecich przypadków ciężkiego krwotoku płucnego nastąpił zgon pacjenta.

U pacjentów z rakiem odbytnicy i okrężnicy obserwowano krwotoki z przewodu pokarmowego, w tym krwotoki z odbytnicy oraz smołowate stolce, zakwalifikowane jako krwotoki związane z guzem.

Krwotoki związane z guzem były również rzadko obserwowane w innych nowotworach, wliczając w to przypadki krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u chorych, z przerzutami do OUN (patrz punkt 4.4).

Przypadki krwawienia do OUN u pacjentów z nieleczonymi przerzutami do OUN otrzymujących bewacyzumab nie były oceniane prospektywnie w randomizowanych badaniach klinicznych. W analizie retrospektywnej danych z 13 zakończonych randomizowanych badań klinicznych u pacjentów z różnymi typami guzów, u 3 z 91 (3,3%) z przerzutami do mózgu leczonych bewacyzumabem wystąpiło krwawienie do OUN (wszyscy 4 stopień) w porównaniu do 1 przypadku (stopień 5) z 96 pacjentów (1%) nie poddanych leczeniu bewacyzumabem. W dwóch kolejnych badaniach u leczonych pacjentów z przerzutami do OUN (w których uczestniczyło około 800 pacjentów), w cząstkowej analizie bezpieczeństwa, zgłoszono jeden przypadek krwawienia stopnia 2. w grupie 83 pacjentów leczonych bewacyzumabem (1,2%) (NCI-CTCAE v.3).

We wszystkich badaniach bewacyzumabu, krwawienia z błon śluzowych były obserwowane u do 50% pacjentów otrzymujących bewacyzumab. Były to najczęściej krwawienia z nosa stopnia 1. wg (NCI-CTCAE v.3), które trwały krócej niż 5 minut, ustępowały bez leczenia i nie wymagały żadnych zmian w sposobie podawania bewacyzumabu. Kliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że występowanie mniejszych krwotoków z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa) może być zależne od dawki leku.

Rzadziej występowały również krwawienia o niewielkim nasileniu z błon śluzowych w innych lokalizacjach, np. krwawienie z dziąseł lub krwawienie z pochwy.

Zakrzepica zatorowa (patrz punkt 4.4):
Zakrzepica zatorowa tętnic: U pacjentów przyjmujących bewacyzumab we wszystkich wskazaniach obserwowano większą częstość występowania epizodów tętniczej zakrzepicy zatorowej, w tym incydentów mózgowo-naczyniowych, zawałów mięśnia sercowego, przemijających napadów niedokrwiennych mózgu i innych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

W badaniach klinicznych, ogólna częstość występowania tętniczej zakrzepicy zatorowej wahała się do 3,8% w grupie pacjentów przyjmujących bewacyzumab, w porównaniu do maksymalnie 2,1% w grupie otrzymującej chemioterapię. Zgony obserwowano u 0,8% pacjentów przyjmujących bewacyzumab, w porównaniu do 0,5% u pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Incydenty naczyniowo-mózgowe (w tym przemijające napady niedokrwienne mózgu (TIA) wystąpiły u nie więcej niż 2,7% chorych otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do nie więcej niż 0,5% chorych otrzymujących samą chemioterapię. Zawał mięśnia sercowego (MI) wystąpił u nie więcej niż 1,4% chorych otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do nie więcej niż 0,7% chorych otrzymujących samą chemioterapię.

Do jednego badania klinicznego, oceniającego bewacyzumab w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym, AVF2192g, włączono pacjentów z rakiem odbytnicy i okrężnicy z przerzutami, którzy nie zostali zaklasyfikowani do leczenia irynotekanem. W tym badaniu działań niepożądanych o charakterze zakrzepicy z zatorami obserwowano u 11% pacjentów (11/100), w porównaniu do 5,8% (6/104) w grupie kontrolnej otrzymującej chemioterapię.

Zakrzepica zatorowa żył: W badaniach klinicznych częstość występowania działań niepożądanych o charakterze żylnej zakrzepicy zatorowej była zbliżona u pacjentów przyjmujących bewacyzumab, w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Epizody żylnej zakrzepicy zatorowej obejmują zakrzepicę żył głębokich, zatory tętnicy płucnej i zakrzepowe zapalenie żył.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach ogólna częstość występowania działań niepożądanych o charakterze żylnej zakrzepicy zatorowej, wahała się od 2,8% do 17,3% u chorych otrzymujących bewacyzumab w porównaniu do częstości występowania od 3,2% do 15,6% w grupach kontrolnych.

Działania niepożądane o charakterze żylnej zakrzepicy zatorowej stopnia 3-5 (NCI-CTCAE v.3) obserwowano maksymalnie u 7,8% pacjentów poddawanych chemioterapii wraz z bewacyzumabem, w porównaniu do 4,9% w grupie kontrolnej pacjentów otrzymujących wyłącznie chemioterapię (we wskazaniach z wyłączeniem przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy).

W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), żylne epizody zakrzepowo-zatorowe w stopniu 3-5 były opisywane u 15,6% pacjentek leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną w porównaniu do 7,0% pacjentek leczonych paklitakselem i cisplatyną.

Pacjenci, u których wystąpił epizod żylnej zakrzepicy zatorowej, mogą być bardziej zagrożeni ponownym jego wystąpieniem, jeśli otrzymują bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu do pacjentów przyjmujących tylko chemioterapię.

Zastoinowa niewydolność serca (CHF)
W badaniach klinicznych bewacyzumabu, zastoinową niewydolność serca (CHF) obserwowano we wszystkich badanych dotychczas wskazaniach, lecz występowała ona głównie u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami. W czterech badaniach klinicznych III fazy (AVF2119g, E2100, BO17708 i AVF3694g) u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami zgłaszano zastoinową niewydolność serca stopnia 3. lub wyższego (NCI-CTCAE v.3) u maksymalnie 3,5% pacjentów leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do maksymalnie 0,9% w ramionach kontrolnych. U pacjentów uczestniczących w badaniu AVF3694g, którzy byli leczeni równocześnie antracyklinami i bewacyzumabem, zastoinowa niewydolność serca stopnia 3. lub wyższego występowała w grupie otrzymującej bewacyzumab i w grupie kontrolnej z podobną częstością jak w innych badaniach z udziałem pacjentów z rozsianym rakiem piersi: 2,9% u chorych otrzymujących antracyklinę + bewacyzumab i 0% w grupie otrzymującej antracyklinę + placebo. Dodatkowo w badaniu AVF3694g częstość występowania zastoinowej niewydolności serca dowolnego stopnia w grupie leczonej antracykliną z bewacyzumabem (6,2%) była podobna do tej zaobserwowanej w grupie leczonej antracykliną z placebo (6,0%).

U większości pacjentów, u których wystąpiła CHF w czasie badania klinicznego w populacji chorych z rozsianym rakiem piersi, obserwowano poprawę w zakresie objawów i (lub) funkcji lewej komory po zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

W większości badań klinicznych bewacyzumabu, pacjenci z CHF stopnia II-IV wg NYHA (New York Heart Association) byli wykluczeni z badań, w związku z tym nie ma żadnych dostępnych danych dotyczących ryzyka CHF w tej populacji pacjentów.

Wcześniejsze stosowanie antracyklin i (lub) napromieniowanie okolicy klatki piersiowej mogą być czynnikami ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca.

U badaniu klinicznym z udziałem chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B obserwowano zwiększoną częstość występowania CHF w grupie pacjentów leczonych bewacyzumabem i doksorubicyną w skumulowanej dawce większej niż 300 mg/m^2. W badaniu III fazy porównano rytuksymab/cyklofosfamid/doksorubicyna/ winkrystyna/prednison (R-CHOP) plus bewacyzumab z leczeniem wyłącznie schematem R-CHOP. Jakkolwiek częstość występowania CHF była w obydwu ramionach badania wyższa niż uprzednio obserwowana po zastosowaniu doksorubicyny, CHF częściej występowała u pacjentów otrzymujących R-CHOP z bewacyzumabem. Uzyskane dane wskazują na konieczność bardzo dokładnego monitorowania klinicznego z odpowiednią oceną funkcji serca u pacjentów leczonych doksorubicyną w skumulowanej dawce większej niż 300 mg/m^2 w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Reakcje nadwrażliwości (w tym wstrząs anafilaktyczny)/reakcje podczas wlewu (patrz punkt 4.4 i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu patrz poniżej)
W niektórych badaniach klinicznych reakcje anafilaktyczne oraz anafilakoidalne występowały częściej u pacjentów otrzymujących bewacyzumab w połączeniu z chemioterapią niż otrzymujących jedynie chemioterapię. W niektórych badaniach reakcje te występowały często (do 5% w grupie chorych otrzymujących bewacyzumab).

Zakażenia
W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), zgłaszano zakażenia stopnia 3-5 u 24% pacjentek leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem w porównaniu do 13% pacjentek leczonych paklitakselem i topotekanem.

Niewydolność jajników/płodność (patrz punkty 4.4 i 4.6)
W badaniu III fazy NSABP C-08, dotyczącym stosowania bewacyzumabu jako leczenia uzupełniającego u chorych na raka jelita grubego, częstość występowania niewydolności jajników, zdefiniowanej jako brak miesiączki trwający przez 3 lub więcej miesięcy, stężenie FSH ≥30 mili j.m./ml oraz negatywny wynik testu ciążowego β-HCG w surowicy, oceniono u 295 kobiet przed menopauzą. Nowe przypadki wystąpienia niewydolności jajników odnotowano u 2,6 % pacjentek w grupie leczonej wyłącznie mFOLFOX-6 i u 39% w grupie leczonej schematem mFOLFOX-6 w skojarzeniu z bewacyzumabem. Po zaprzestaniu leczenia bewacyzumabem czynność jajników powróciła u 86,2% kobiet poddanych ocenie. Długoterminowy wpływ leczenia bewacyzumabem na płodność nie jest znany.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych
Zmniejszona liczba neutrofili, zmniejszona liczba leukocytów i obecność białka w moczu mogą być związane z leczeniem bewacyzumabem.

We wszystkich badaniach klinicznych, następujące nieprawidłowości wyników laboratoryjnych stopnia 3 i 4 (NCI-CTCAE v.3) wystąpiły u pacjentów leczonych bewacyzumabem z częstością różniącą się o co najmniej 2% w porównaniu do odpowiadających im grup kontrolnych: hiperglikemia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hipokaliemia, hiponatremia, zmniejszona liczba leukocytów, zwiększony znormalizowany współczynnik międzynarodowy (INR).

Badania kliniczne wykazały, że przejściowy wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (wzrost w zakresie 1,5-1,9 razy stężenie wyjściowe), z towarzyszącą proteinurią lub bez proteinurii, związany jest ze stosowaniem bewacyzumabu. Obserwowany wzrost stężenia kreatyniny w surowicy nie był związany z częstszym występowaniem objawowych zaburzeń czynności nerek u pacjentów leczonych bewacyzumabem.

Inne szczególne grupy chorych

Osoby w podeszłym wieku
W randomizowanych badaniach klinicznych wiek > 65 lat był związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tętniczej zakrzepicy zatorowej, wliczając w to incydenty naczyniowo-mózgowe (CVA), przemijające napady niedokrwienne mózgu (TIA), zawały mięśnia sercowego (MI). Do innych działań niepożądanych występujących z większą częstością u pacjentów powyżej 65 lat należały leukopenia stopnia 3-4 i trombocytopenia (NCI-CTCAE v.3); neutropenia każdego stopnia, biegunka, nudności, ból głowy oraz zmęczenie u chorych otrzymujących bewacyzumab, w porównaniu do pacjentów ≤ 65 lat (patrz punkt 4.4 i 4.8 *Zakrzepica zatorowa*). W jednym badaniu klinicznym częstość nadciśnienia tętniczego stopnia ≥3 była dwukrotnie większa w grupie pacjentów > 65 lat, w porównaniu z młodszymi pacjentami (< 65 lat). W badaniu z udziałem pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika opornym na związki platyny zgłaszano łysienie, zapalenie błon śluzowych, obwodową neuropatię czuciową, białkomocz i tętnicze nadciśnienie, które występowały z częstością co najmniej 5% wyższą w ramieniu CT + BT w przypadku pacjentek w wieku ≥ 65 lat leczonych bewacyzumabem, w porównaniu do pacjentek w wieku < 65 lat leczonych bewacyzumabem.
W grupie chorych w podeszłym wieku (> 65 lat), w porównaniu do chorych w wieku ≤ 65 lat, którzy otrzymywali bewacyzumab, nie obserwowano wzrostu częstości występowania innych reakcji, w tym perforacji żołądkowo-jelitowych, powikłań w gojeniu ran, zastoinowej niewydolności serca i krwotoków.

Dzieci i młodzież
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bewacyzumabu u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

W badaniu BO25041 bewacyzumab dołączono do radioterapii pooperacyjnej z jednoczesną, adjuwantową terapią temozolomidem u dzieci i młodzieży ze świeżo rozpoznaną lokalizacją glejaka móżdżku, nadnamiotową lub podnamiotową albo konarową o wysokim stopniu złośliwości. Profil bezpieczeństwa był porównywalny do profilu obserwowanego w innych typach guzów u dorosłych leczonych bewacyzumabem.

W badaniu BO20924 dotyczącym stosowania bewacyzumabu w połączeniu z obecnym leczeniem standardowym u pacjentów z rozsianym mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym i nieprążkowanokomórkowym, profil bezpieczeństwa u dzieci leczonych bewacyzumabem był porównywalny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych pacjentów leczonych bewacyzumabem.

Bewacyzumab nie jest zatwierdzony do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.
W opublikowanych raportach, donoszono o przypadkach martwicy kości innych niż szczęki lub żuchwy u pacjentów w wieku poniżej 18 lat leczonych bewacyzumabem.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Tabela 3: Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC)	Reakcje (częstość*)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Martwicze zapalenie powięzi zazwyczaj wtórne do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki (rzadko) (patrz także punkt 4.4)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości i reakcje podczas wlewu (często); z możliwymi objawami współistniejącymi: duszność/trudności w oddychaniu, nagłe zaczerwienienie/rumień/wysypka, obniżone ciśnienie tętnicze lub nadciśnienie tętnicze, desaturacja krwi tętniczej tlenem, bóle w klatce piersiowej, dreszcze i nudności/wymioty (patrz również punkt 4.4 i *Reakcje nadwrażliwości (w tym wstrząs anafilaktyczny) i reakcje podczas wlewu* powyżej). Wstrząs anafilaktyczny (rzadko) (patrz także punkt 4.4).
Zaburzenia układu nerwowego	Encefalopatia nadciśnieniowa (bardzo rzadko) (patrz również punkt 4.4 oraz *Nadciśnienie tętnicze* w punkcie 4.8) Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) (rzadko) (patrz również punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowa mikroangiopatia nerkowa niezależnie od jednoczasowego stosowania sunitynibu i mikroangiopatia kłębuszkowa (szklista, okluzyjna), która może objawiać się klinicznie białkomoczem (nieznana). Więcej informacji o białkomoczu w punkcie 4.4 oraz *Białkomocz* w punkcie 4.8.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Perforacja przegrody nosa (nieznana) Nadciśnienie płucne (nieznana) Dysfonia (często)
Zaburzenia żołądka i jelit	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy (nieznana)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Perforacja pęcherzyka żółciowego (nieznana)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Wśród pacjentów leczonych bewacyzumabem obserwowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, w większości zdarzenia te występowały u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy, zwłaszcza leczonych bisfosfonianami w postaci dożylnej i (lub) chorobami jamy ustnej wymagającymi zastosowania inwazyjnej procedury stomatologicznej (patrz punkt 4.4) Zgłaszano przypadki martwicy kości innych niż szczęki lub żuchwy u dzieci i młodzieży leczonych bewacyzumabem (patrz punkt 4.8, dzieci i młodzież).
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Zgłaszano przypadki wad rozwojowych płodu u kobiet leczonych bewacyzumabem w monoterapii lub w połączeniu z

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC)	Reakcje (częstość*)
	chemioterapeutykami o znanym embriotoksycznym działaniu (patrz punkt 4.6).

* tam gdzie zostały podane, dane dotyczące częstości pochodzą z badań klinicznych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Największe dawki podawane ludziom (20 mg/kg mc., dożylnie, co 2 tygodnie) powodowały u niektórych pacjentów ciężką migrenę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, przeciwciała monoklonalne oraz przeciwciała skoniugowane z cytostatykami, kod ATC: L01F G01

Aybintio jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania
Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

Działanie farmakodynamiczne
Podanie bewacyzumabu lub macierzystego przeciwciała mysiego w modelach doświadczalnych nowotworów po przeszczepieniach obcogatunkowych u nagich myszy prowadziło do aktywności przeciwnowotworowej o szerokim zakresie w stosunku do ludzkich nowotworów, w tym raka okrężnicy, piersi, trzustki i gruczołu krokowego. Występowało hamowanie progresji zmian przerzutowych i zmniejszenie przepuszczalności naczyń mikrokrążenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (mCRC)

Bezpieczeństwo i skuteczność zalecanej dawki (5 mg/kg masy ciała, co dwa tygodnie) w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami było badane w trzech randomizowanych badaniach klinicznych z aktywną kontrolą, w skojarzeniu z chemioterapią pierwszego rzutu opartą na pochodnych fluoropirymidyny. Bewacyzumab był skojarzony z dwoma schematami leczenia:

- AVF2107g: schemat dawkowania raz w tygodniu o składzie: irynotekan/5-fluorouracyl (bolus)/kwas folinowy (IFL) ogółem przez 4 tygodnie w każdym cyklu 6-tygodniowym (Saltz).

- AVF0780g: w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA) w postaci bolusu ogółem przez 6 tygodni w każdym cyklu 8-tygodniowym (Roswell Park).
- AVF2192g: w skojarzeniu z bolusem 5-FU/FA ogółem przez 6 tygodni w każdym cyklu 8-tygodniowym (Roswell Park) u pacjentów, którzy nie byli optymalnymi kandydatami do chemioterapii pierwszego rzutu z zastosowaniem irynotekanu.

Przeprowadzono trzy dodatkowe badania dotyczące stosowania bewacyzumabu u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami: w leczeniu pierwszego rzutu (NO16966), drugiego rzutu bez uprzedniego leczenia bewacyzumabem (E3200) i drugiego rzutu, po uprzednim leczeniu bewacyzumabem, po wystąpieniu progresji w pierwszym rzucie (ML18147). W tych badaniach bewacyzumab podawano w następujących schematach w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 (5-fluorouracyl/leukoworyna/oksaliplatyna) i XELOX (kapecytabina/oksaliplatyna) oraz fluoropirymidyną/irynotekanem i fluoropirymidyną/oksaliplatyną:

- NO16966: bewacyzumab 7,5 mg/kg mc. co 3 tygodnie w skojarzeniu z kapecytabiną podawaną doustnie i oksaliplatyną podawaną dożylnie (XELOX) lub bewacyzumab 5 mg/kg mc, co 2 tygodnie w skojarzeniu z leukoworyną i 5-fluorouracylem w bolusie, następnie 5-fluorouracylem we wlewie i oksaliplatyną podawaną dożylnie (FOLFOX-4).

- E3200: bewacyzumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie w skojarzeniu leukoworyną i 5-fluorouracylem w bolusie, następnie 5-fluorouracylem we wlewie i oksaliplatyną dożylnie (FOLFOX-4) u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni bewacyzumabem.

- ML18147: bewacyzumab 5,0 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub bewacyzumab 7,5 mg/kg mc. co 3 tygodnie w skojarzeniu z fluoropirymidyną/irynotekanem lub fluoropirymidyną/oksaliplatyną u pacjentów, u których po zastosowaniu bewacyzumabu w leczeniu pierwszego rzutu wystąpiła progresja choroby. Zamiennie stosowano schemat z użyciem irynotekanu lub oksaliplatyny w zależności od tego, który z tych produktów stosowano w pierwszym rzucie.

AVF2107g
Było to randomizowane badanie kliniczne trzeciej fazy, z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, oceniające zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z IFL jako leczenia pierwszego rzutu w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. 813 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących IFL + placebo (Ramię 1) lub IFL + bewacyzumab (5 mg/kg mc., co dwa tygodnie, Ramię 2). Trzecia grupa licząca 110 pacjentów otrzymała 5-FU (bolus)/FA + bewacyzumab (Ramię 3). Rekrutację do grupy 3 przerwano, zgodnie z wcześniejszymi ustaleniami, gdy bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem IFL zostało określone i uznane za możliwe do zaakceptowania. Wszystkie rodzaje leczenia były kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby. Średnia wieku ogółem wynosiła 59,4 lat; u 56,6% pacjentów sprawność według klasyfikacji ECOG wynosiła 0, u 43% osiągała wartość 1, a u 0,4% – wartość 2. 15,5% pacjentów otrzymywało wcześniej radioterapię i 28,4% otrzymywało wcześniej chemioterapię.

Głównym kryterium skuteczności w badaniu był całkowity czas przeżycia (OS). Dodanie bewacyzumabu do schematu IFL spowodowało statystycznie istotne wydłużenie OS, całkowitego czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz całkowitego odsetka odpowiedzi (patrz Tabela 4). Kliniczne korzyści związane z zastosowaniem bewacyzumabu, mierzone jako wydłużenie OS, były widoczne we wszystkich opisanych wcześniej podgrupach pacjentów, wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, stopień sprawności, lokalizację pierwotnej zmiany nowotworowej, liczbę narządów objętych procesem chorobowym i czas od pojawienia się przerzutów.

Wyniki oceny skuteczności bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią IFL zostały przedstawione w Tabeli 4.

Tabela 4. Wyniki oceny skuteczności dla badania AVF2107g

	AVF2107g	
	Ramię 1 IFL + placebo	**Ramię 2 IFL + bewacyzumab[a]**
Liczba pacjentów	411	402
Całkowity czas przeżycia		
Mediana (w miesiącach)	15,6	20,3
95% CI	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Współczynnik ryzyka[b]	0,660 (wartość p= 0,00004)	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby		
Mediana (w miesiącach)	6,2	10,6
Współczynnik ryzyka	0,54 (wartość p < 0,0001)	
Całkowity współczynnik odpowiedzi		
Współczynnik (w procentach)	34,8	44,8
	(wartość p= 0,0036)	

[a] 5 mg/kg mc., co 2 tygodnie
[b] W stosunku do ramienia kontrolnego

Wśród 110 pacjentów przydzielonych losowo do Ramienia 3 (5-FU/FA + bewacyzumab), przed zamknięciem tego ramienia, mediana OS wynosiła 18,3 miesięcy a mediana PFS – 8,8 miesięcy.

AVF2192g
Było to randomizowane badanie kliniczne drugiej fazy, z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu z 5-FU/FA jako leczenia pierwszego rzutu w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami u pacjentów, którzy nie byli optymalnymi kandydatami do leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem irynotekanu. 105 pacjentów zostało losowo przydzielonych do ramienia 5-FU/FA + placebo, a 104 pacjentów do ramienia 5-FU/FA + bewacyzumab (5 mg/kg mc., co dwa tygodnie). Wszystkie rodzaje leczenia były kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby. Dodanie bewacyzumabu w dawce 5 mg/kg mc., co dwa tygodnie do schematu 5-FU/FA prowadziło do uzyskania wyższych obiektywnych współczynników odpowiedzi, znacząco dłuższego PFS, z tendencją do dłuższego okresu przeżycia w porównaniu z samą chemioterapią 5-FU/FA.

AVF0780g
Było to randomizowane badanie kliniczne drugiej fazy, z jawną próbą i aktywną kontrolą, oceniające zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z 5-FU/FA jako leczenia pierwszego rzutu w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Mediana wieku wynosiła 64 lata.19% pacjentów otrzymywało wcześniej chemioterapię i 14% otrzymywało wcześniej radioterapię. 71 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej 5-FU/FA w postaci bolusu lub 5-FU/FA + bewacyzumab (5 mg/kg mc., co dwa tygodnie). Trzecia grupa licząca 33 pacjentów otrzymywała 5-FU/FA (bolus) + bewacyzumab (10 mg/kg mc., co dwa tygodnie). Pacjenci byli leczeni do czasu wystąpienia progresji choroby. Głównymi punktami końcowymi badania były: obiektywny współczynnik odpowiedzi i PFS. Dodanie bewacyzumabu w dawce 5 mg/kg mc., co dwa tygodnie do schematu 5-FU/FA prowadziło do uzyskania wyższych obiektywnych współczynników odpowiedzi, znacząco dłuższego PFS, z tendencją do dłuższego okresu przeżycia w porównaniu z samą chemioterapią 5-FU/FA (patrz Tabela 5). Wspomniane parametry skuteczności były zgodne z wynikami obserwowanymi w badaniu AVF2107g.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w badaniach AVF0780g i AVF2192g, oceniających zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią 5-FU/FA zostały w skrócie przedstawione w Tabeli 5.

Tabela 5. Wyniki oceny skuteczności dla badań AVF0780g i AVF2192g

	AVF0780g			**AVF2192g**	
	5-FU/FA	**5-FU/FA + bewacyzumab[a]**	**5-FU/FA + bewacyzumab[b]**	**5-FU/FA + placebo**	**5-FU/FA + bewacyzumab**
Liczba pacjentów	36	35	33	105	104
Całkowity czas przeżycia					
Mediana (w miesiącach)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95% CI				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Współczynnik ryzyka[c]	-	0,52	1,01		0,79
Wartość p		0,073	0,978		0,16
Czas przeżycia wolny od progresji choroby					
Mediana (w miesiącach)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Współczynnik ryzyka[c]		0,44	0,69		0,5
Wartość p	-	0,0049	0,217		0,0002
Całkowity współczynnik odpowiedzi					
Współczynnik (w procentach)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95% przedział ufności	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
Wartość p		0,029	0,43		0,055
Czas trwania odpowiedzi					
Mediana (w miesiącach)	NO	9,3	5,0	6,8	9,2
25-75 percentyl (w miesiącach)	5,5 - NO	6,1 - NO	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

[a] 5 mg/kg mc., co 2 tygodnie
[b] 10 mg/kg mc., co 2 tygodnie
[c] W stosunku do ramienia kontrolnego
NO – nie osiągnięto

NO16966
Było to randomizowane badanie kliniczne III fazy z podwójnie ślepą próbą (dla bewacyzumabu) dotyczące stosowania bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg mc. w skojarzeniu z kapecytabiną podawaną doustnie i podawaną dożylnie oksaliplatyną (XELOX), w schemacie dawkowania co 3 tygodnie; lub w dawce 5 mg/kg mc. w skojarzeniu z leukoworyną i 5-fluorouracylem w bolusie, a następnie 5-fluorouracyl we wlewie i podawana dożylnie oksaliplatyna (FOLFOX-4), w schemacie dawkowania co 2 tygodnie. Badanie składało się z dwóch części: początkowo pacjentów przydzielano losowo do dwóch grup terapeutycznych: XELOX oraz FOLFOX-4, nie stosując przy tym ślepej próby (część I), a następnie przydzielano ich do czterech grup terapeutycznych: XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bewacyzumab, FOLFOX-4 + bewacyzumab (część II, prowadzona w schemacie 2x2). W części II stosowano zasadę podwójnie ślepej próby w odniesieniu do bewacyzumabu.

W drugiej części badania do każdej z 4 grup przydzielono ok. 350 osób.

Tabela 6. Schematy leczenia w badaniu NO16966 (rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami)

	Leczenie	Dawka początkowa	Schemat
FOLFOX-4 lub FOLFOX-4 + bewacyzumab	oksaliplatyna	85 mg/m^2 dożylnie przez 2 godz.	oksaliplatyna w dniu 1. leukoworyna w dniu 1. i 2. 5-fluorouracyl dożylnie w bolusie / we wlewie w dniu 1. i 2.
	leukoworyna	200 mg/m^2 dożylnie przez 2 godz.	
	5-fluorouracyl	400 mg/m^2 dożylnie w bolusie, 600 mg/m^2 dożylnie przez 22 godz.	
	placebo lub bewacyzumab	5 mg/kg mc. dożylnie przez 30-90 min.	dzień 1., przed rozpoczęciem chemioterapii FOLFOX-4, co 2 tygodnie
XELOX lub XELOX+ bewacyzumab	oksaliplatyna	130 mg/m^2 dożylnie przez 2 godz.	oksaliplatyna w dniu 1. kapecytabina doustnie 2 razy na dobę przez 2 tygodnie (następnie 1 tydzień bez leczenia)
	kapecytabina	1000 mg/m^2 doustnie 2 razy na dobę	
	placebo lub bewacyzumab	7,5 mg/kg mc. dożylnie przez 30-90 min.	dzień 1., przed rozpoczęciem chemioterapii XELOX, co 3 tygodnie
5-fluorouracyl: wstrzyknięcie dożylne w bolusie natychmiast po podaniu leukoworyny			

W badaniu tym pierwszorzędowym parametrem skuteczności był PFS. Badanie miało dwa główne cele: wykazanie, że schemat chemioterapii XELOX nie jest gorszy od FOLFOX-4 oraz wykazanie przewagi leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 lub XELOX w stosunku do leczenia samą chemioterapią. Oba główne cele badania zostały osiągnięte:

- W badaniu wykazano, że schemat chemioterapii XELOX nie jest gorszy od schematu chemioterapii FOLFOX-4 na podstawie ogólnego porównania PFS oraz OS pacjentów spełniających kryteria włączenia, należących do populacji „per protocol".

- Na podstawie ogólnego porównania PFS w badanej populacji ITT („intention to treat") wykazano przewagę ramion, w których stosowano bewacyzumab w stosunku do ramion z samą chemioterapią (tabela 7).

Wtórne analizy PFS oparte na ocenie odpowiedzi w czasie leczenia potwierdziły istotną klinicznie przewagę bewacyzumabu w zakresie korzyści klinicznych
(analizy przedstawione w tabeli 7). Analizy zbiorcze również wykazały istotne statystycznie korzyści.

Tabela 7. Wartości głównych parametrów skuteczności dla analizy przewagi leku (populacja ITT, badanie NO16966)

Punkt końcowy (miesiące)	FOLFOX-4 lub XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 lub XELOX + bewacyzumab (n = 699)	Wartość p
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Mediana PFS**	8,0	9,4	0,0023
Współczynnik ryzyka (97,5% CI)[a]	0,83 (0,72–0,95)		
Drugorzędowe punkty końcowe			
Mediana PFS (w trakcie leczenia)**	7,9	10,4	< 0,0001
Współczynnik ryzyka (97,5% CI)	0,63 (0,52-0,75)		
Całkowity odsetek odpowiedzi (ocena badacza)**	49,2%	46,5%	
Mediana całkowitego czasu przeżycia*	19,9	21,2	0,0769
Współczynnik ryzyka (97,5% CI)	0,89 (0,76-1,03)		

* Analiza OS, ustalana na podstawie parametrów klinicznych z dnia 31 stycznia 2007 r.
** Analiza pierwszorazowa ustalana na podstawie parametrów klinicznych z dnia 31 stycznia 2006 r.
[a] W porównaniu do grupy kontrolnej

W podgrupie pacjentów leczonych według schematu FOLFOX mediana PFS wyniosła 8,6 miesiąca w ramieniu otrzymującym placebo oraz 9,4 miesiąca w ramieniu otrzymującym bewacyzumab, współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio – HR) = 0,89, 97,5% CI = [0,73 ; 1,08]; p = 0,1871, podczas gdy w podgrupie pacjentów leczonych według schematu XELOX wartości te wynosiły odpowiednio 7,4 vs. 9,3 miesiąca, HR = 0,77, 97,5% CI = [0,63 ; 0,94]; p = 0,0026.

W podgrupie pacjentów leczonych według schematu FOLFOX mediana OS wyniosła 20,3 miesiąca w ramieniu otrzymującym placebo oraz 21,2 miesiąca w ramieniu otrzymującym bewacyzumab, HR = 0,94, 97,5% CI = [0,75 ; 1,16]; p = 0,4937, podczas gdy w podgrupie pacjentów leczonych według schematu XELOX wartości te wynosiły odpowiednio 19,2 vs. 21,4 miesiąca, HR = 0,84, 97,5% CI = [0,68 ; 1,04]; p = 0,0698.

Badanie ECOG E3200
Było to otwarte, randomizowane badanie III fazy z grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek, dotyczące stosowania bewacyzumabu w dawce 10 mg/kg mc. w skojarzeniu z leukoworyną, 5-fluorouracylem (początkowo w bolusie, następnie we wlewie) oraz podawaną dożylnie oksaliplatyną (FOLFOX-4) w schemacie dawkowania co 2 tygodnie u uprzednio leczonych pacjentów (leczenie drugiego rzutu) z zaawansowanym rakiem okrężnicy lub odbytnicy. W ramionach badania, w których stosowana była chemioterapia, w ramach cyklu FOLFOX-4 stosowano takie same dawki leków i takie same schematy dawkowania jak w badaniu NO16966 (przedstawione w tabeli 6).

W badaniu tym pierwszorzędowym parametrem skuteczności był OS, definiowany jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. Osiemset dwudziestu dziewięciu pacjentów losowo przydzielono do grup leczenia (292 pacjentów – FOLFOX-4; 293 – bewacyzumab + FOLFOX-4; 244 – bewacyzumab w monoterapii). Dołączenie bewacyzumabu do schematu leczenia FOLFOX-4 powodowało znaczące statystycznie wydłużenie przeżycia. Ponadto zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie PFS i odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (patrz tabela 8).

Tabela 8. Wartości parametrów skuteczności dla badania E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	**FOLFOX-4 + bewacyzumab [a]**
Liczba pacjentów	292	293
Całkowity czas przeżycia		
Mediana (miesiące)	10,8	13,0
95% CI	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Współczynnik ryzyka[b]	0,751 (wartość p = 0,0012)	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby		
Mediana (miesiące)	4,5	7,5
Współczynnik ryzyka	0,518 (wartość p < 0,0001)	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
Odsetek	8,6%	22,2%
	(wartość p < 0,0001)	

[a] 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie

[b] w porównaniu do grupy kontrolnej

Nie zaobserwowano istotnej różnicy w zakresie OS pacjentów otrzymujących bewacyzumab w monoterapii oraz pacjentów leczonych w schemacie FOLFOX-4. PFS oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi były mniejsze w ramieniu monoterapii bewacyzumabem niż w ramieniu terapii FOLFOX-4.

ML18147
Było to otwarte randomizowane, kontrolowane badanie III fazy dotyczące stosowania bewacyzumabu w dawce 5,0 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 7,5 mg/kg mc. co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w porównaniu z samą chemioterapia opartą na fluoropirymidynie u chorych na raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, u których po zastosowaniu bewacyzumabu w leczeniu pierwszego rzutu wystąpiła progresja choroby.

Pacjentów z histologicznie potwierdzonym rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, u których wystąpiła progresja choroby, losowo przydzielono do grupy przyjmującej chemioterapię fluoropirymidyna/oksaliplatyna lub fluoropirymidyna/irynotekan (wybór w zależności od typu chemioterapii stosowanej w pierwszym rzucie), z zastosowaniem bewacyzumabu lub bez niego, w stosunku 1:1 w okresie 3 miesięcy od zakończenia leczenia bewacyzumabem jako lekiem pierwszego rzutu. Leczenie prowadzono aż do wystąpienia progresji lub niedopuszczalnej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym był OS zdefiniowany jako czas od randomizacji do zgonu niezależnie od przyczyny.

Randomizacji poddano w sumie 820 pacjentów. Dołączenie bewacyzumabu do chemioterapii opartej na fluoropirymidynie spowodowało statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, u których po zastosowaniu bewacyzumabu jako leku pierwszego rzutu wystąpiła progresja choroby (ITT = 819) (patrz Tabela 9).

Tabela 9. Wyniki badania ML18147 dotyczące skuteczności (populacja ITT)

	ML18147	
	Chemioterapia na bazie fluoropirymidyny/irynotekanu lub fluoropirymidyny/oksaliplatyny	**Chemioterapia na bazie fluoropirymidyny/irynotekanu lub fluoropirymidyny/oksaliplatyny + bewacyzumab[a]**
Liczba pacjentów	410	409
Całkowity czas przeżycia		
Mediana (miesiące)	9,8	11,2
Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)	0,81 (0,69 – 0,94) (wartość p = 0,0062)	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby		
Mediana (miesiące)	4,1	5,7
Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)	0,68 (0,59 – 0,78) (wartość p < 0,0001)	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
Pacjenci włączeni do analizy	406	404
Odsetek	3,9%	5,4%
	(wartość p = 0,3113)	

[a] 5,0 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 7,5 mg/kg mc. co 3 tygodnie

Obserwowano również statystycznie istotną poprawę w zakresie PFS. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie był niski w obu grupach, a różnica nie była istotna.

W badaniu E3200 zastosowano dawkę bewacyzumabu odpowiadającą 5 mg/kg mc./tydzień u chorych, u których nie stosowano uprzednio tego leku, natomiast w badaniu ML18147 została zastosowana dawka odpowiadająca 2,5 mg/kg mc./tydzień bewacyzumabu u chorych uprzednio leczonych bewacyzumabem. Możliwość porównania danych skuteczności i bezpieczeństwa uzyskanych w badaniach jest ograniczona ze względu na różnice pomiędzy badaniami, dotyczące przede wszystkim populacji pacjentów, uprzedniego zastosowania bewacyzumabu oraz schematów chemioterapii. Zarówno po zastosowaniu dawki odpowiadającej 5 mg/kg mc./tydzień bewacyzumabu, jak
i dawki 2,5 mg/kg mc./tydzień, obserwowano istotną statystycznie korzyść w zakresie OS (HR 0,751 w badaniu E3200; HR 0,81 w badaniu ML18147) i PFS (HR 0,518 w badaniu E3200; HR 0,68 w badaniu ML18147). Odnośnie bezpieczeństwa, obserwowano większą ilość zdarzeń niepożądanych stopnia 3-5 w badaniu E3200, w porównaniu z badaniem ML18147.

Rozsiany rak piersi (mBC)

Przeprowadzono dwa duże badania kliniczne III fazy, w których oceniono działanie bewacyzumabu w skojarzeniu z dwoma różnymi lekami cytotoksycznymi, z oceną czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) jako pierwszorzędowym punktem końcowym. W obu tych badaniach obserwowano istotne kliniczne i znamienne statystycznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji.

Wyniki uzyskane dla parametru PFS u chorych na rozsianego raka piersi dla poszczególnych leków cytotoksycznych postały zestawione poniżej:

- Badanie E2100 (paklitaksel)
  - Wydłużenie mediany PFS o 5,6 mies., HR 0,421 (p<0,0001, 95% CI 0,343; 0,516)
- Badanie AVF3694g (kapecytabina)
  - Wydłużenie mediany PFS o 2,9 mies., HR 0,69 (p=0,0002, 95% CI 0,56; 0,84)

Dalsze informacje dotyczące poszczególnych badań i ich wyniki zostały przedstawione poniżej.

ECOG E2100
Wieloośrodkowe badanie E2100 prowadzono metodą otwartej próby z randomizacją i stosowaniem produktu aktywnego w grupie kontrolnej w celu oceny terapii skojarzonej paklitakselem i bewacyzumabem chorych, u których wystąpiła miejscowa wznowa lub przerzuty raka piersi i dotychczas nie stosowano chemioterapii z powodu miejscowej wznowy lub przerzutów nowotworowych. Chorych losowo rozdzielono do grupy otrzymującej wyłącznie paklitaksel (90 mg/m^2 pc. podawane we wlewie dożylnym w ciągu godziny raz w tygodniu w cyklach trzytygodniowych z jednotygodniową przerwą) lub paklitaksel w połączeniu z bewacyzumabem (10 mg/kg mc. podawane we wlewie dożylnym raz na dwa tygodnie). Akceptowano udział chorych, którzy uprzednio otrzymywali leczenie hormonalne z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. W badaniu mogli również brać udział chorzy, u których stosowano leczenie uzupełniające taksanem co najmniej 12 miesięcy przed przystąpieniem do badania. U większości (90%) z 722 chorych biorących udział w badaniu nie występowała ekspresja receptora HER2. U niewielkiej liczby chorych o nieznanej (8%) lub potwierdzonej (2%) ekspresji HER2 w przeszłości stosowano leczenie trastuzumabem lub ustalono brak wskazań do stosowania tego leku. Ponadto 65% chorych otrzymało w przeszłości chemioterapię adiuwantową (19% przy użyciu taksanów a 49% — antracyklin). Z badania wykluczono chorych ze stwierdzonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, w tym chorych, u których zastosowano leczenie farmakologiczne lub resekcję ognisk w obrębie mózgu.

Chorzy w badaniu E2100 otrzymali leczenie do czasu progresji choroby. Jeżeli konieczne było przedwczesne przerwanie chemioterapii, kontynuowano monoterapię bewacyzumabem do czasu progresji choroby. Charakterystyka chorych w obu badanych grupach była podobna. Głównym punktem końcowym badania był PFS, na podstawie którego, badacze oceniali progresję choroby. Dodatkowo przeprowadzono niezależną ocenę pierwotnego punktu końcowego. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Wyniki badania E2100 dotyczące skuteczności

Czas przeżycia wolny od progresji				
	Ocena badaczy *		Ocena niezależnych ekspertów	
	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel/ bewacyzumab (n=368)	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel/ bewacyzumab (n=368)
Mediana PFS (miesiące)	5,8	11,4	5,8	11,3
HR (95% CI)	0,421 (0,343 ; 0,516)		0,483 (0,385 ; 0,607)	
Współczynnik p	<0,0001		<0,0001	
Współczynnik odpowiedzi (dla pacjentów z mierzalną chorobą)				
	Ocena badaczy		Ocena niezależnych ekspertów	
	Paklitaksel (n=273)	Paklitaksel/ bewacyzumab (n=252)	Paklitaksel (n=243)	Paklitaksel/ bewacyzumab (n=229)
% pacjentów z obiektywną odpowiedzią	23,4	48,0	22,2	49,8
Współczynnik p	<0,0001		<0,0001	

* analiza pierwotna

Całkowity czas przeżycia		
	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel/bewacyzumab (n=368)
Mediana OS (miesiące)	24,8	26,5
współczynnik ryzyka (95% CI)	0,869 (0,722 ; 1,046)	
Współczynnik p	0,1374	

Korzyść kliniczną działania bewacyzumabu ocenianą na podstawie wydłużenia PFS stwierdzono we wszystkich wcześniej zdefiniowanych podgrupach chorych (wyodrębnionych ze względu na okres wolny od objawów choroby, liczbę ognisk przerzutowych, uprzednie leczenie chemioterapią adiuwantową oraz status receptorów estrogenowych).

AVF3694g

Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie fazy III (AVF3694g), randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu z lekiem z grupy chemioterapeutyków w porównaniu do chemioterapeutyku w skojarzeniu z placebo w pierwszym rzucie leczenia pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi z przerzutami lub z miejscową wznową.

Wyboru chemioterapii dokonywał badacz przed randomizacją w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej chemioterapię plus bewacyzumab lub chemioterapię plus placebo. Wybór schematów chemioterapii obejmował: kapecytabinę, taksany (związany z białkiem paklitaksel, docetaksel), schematy oparte na antracyklinach (doksorubicyna/cyklofosfamid, epirubicyna/cyklofosfamid, 5-fluorouracyl/doksorubicyna/ cyklofosfamid, 5-fluorouracyl/ epirubicyna/cyklofosfamid) stosowane, co 3 tygodnie. Bewacyzumab lub placebo były stosowane w dawce 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie.

Badanie składało się zaślepionej fazy leczenia, opcjonalnej fazy po progresji, prowadzonej metodą otwartej próby i fazy dalszej obserwacji przeżycia. W czasie zaślepionej fazy leczenia pacjenci otrzymywali chemioterapię i produkt badany (bewacyzumab lub placebo) co 3 tygodnie do wystąpienia progresji choroby, toksyczności uniemożliwiającej dalsze leczenia lub zgonu pacjenta. Pacjent z potwierdzoną progresją choroby, który brał udział w otwartej opcjonalnej fazie badania, mógł otrzymywać bewacyzumab bez zaślepienia wraz z wieloma możliwymi terapiami w ramach drugiej linii leczenia.

Analiza statystyczna była przeprowadzona niezależnie dla 1) pacjentów otrzymujących kapecytabinę w skojarzeniu z bewacyzumabem lub placebo; 2) pacjentów otrzymujących taksan lub antracyklinę w skojarzeniu z bewacyzumabem lub placebo. Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto czas wolny od progresji choroby (PFS) oceniany przez badacza. Dodatkowo, ocena pierwszorzędowego punktu końcowego została przeprowadzona przez niezależnych ekspertów (ang. IRC - independent review committee).

Wyniki badania uzyskane po przeprowadzeniu końcowych analiz zdefiniowanych w protokole dla PFS i odsetka odpowiedzi dla niezależnej, odpowiednio licznej kohorty z kapecytabiną w badaniu AVF3694g zostały przedstawione w Tabeli 11. Zostały także przedstawione wyniki eksploracyjnej analizy OS, która objęła 7 miesięcy dalszej obserwacji (około 46 % pacjentów zmarło). Odsetek pacjentów, którzy otrzymali bewacyzumab w fazie bez zaślepienia wynosił 62,1 % w ramieniu kapecytabina + placebo i 49,9 % w ramieniu kapecytabina + bewacyzumab.

Tabela 11. Wyniki badania AVF3694g dotyczące skuteczności – kapecytabina[a] i bewacyzumab /placebo (Cap + bewacyzumab/PI)

Czas przeżycia wolny od progresji[b]				
	Ocena badaczy		Ocena niezależnych ekspertów (ICR)	
	kapecytabina + placebo (n= 206)	kapecytabina + bewacyzumab (n=409)	kapecytabina + placebo (n= 206)	kapecytabina + bewacyzumab (n=409)
Mediana PFS (miesiące)	5,7	8,6	6,2	9,8
Współczynnik ryzyka vs. ramię placebo (95% CI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
współczynnik p	0,0002		0,0011	
Współczynnik odpowiedzi (dla pacjentów z mierzalną chorobą) [b]				
	kapecytabina + placebo (n= 161)		kapecytabina + bewacyzumab (n=325)	
% pacjentów z obiektywną odpowiedzią	23,6		35,4	
współczynnik p	0,0097			
Całkowity czas przeżycia[b]				
HR (95% CI)	0,88 (0,69; 1,13)			
współczynnik p (eksploracyjny)	0,33			

[a] 1000 mg/m^2 dwa razy na dobę przez 14 dni podawane co 3 tygodnie

[b] Analiza po stratyfikacji, zawierająca wszystkie zdarzenia progresji lub zgonu, z wykluczeniem zdarzeń u pacjentów, u których przed udokumentowaną progresją włączono terapię inną niż w protokole (ang. NPT-non-protocol therapy) – u tych pacjentów ocenzurowano dane w czasie ostatniej oceny guza przed rozpoczęciem terapii innych niż w protokole (NPT).

Analiza PFS (w ocenie badacza) bez stratyfikacji została przeprowadzona bez cenzurowania danych z terapii niezawartych w protokole przed progresją choroby. Wyniki tej analizy były bardzo podobne do analizy pierwotnej wyników PFS.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC)

Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny

Bezpieczeństwo i skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu ze chemioterapią zawierającą pochodne platyny w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z nieoperacyjnym lub nawrotowym niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) oceniano w badaniach E4599 i BO17704. Korzyść dotyczącą OS wykazano w badaniu E4599 stosując dawkę bewacyzumabu 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie. Badanie BO17704 wykazało, że zarówno 7,5 mg/kg mc. co 3 tygodnie jak i 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie wydłużały PFS, zwiększając odpowiedź na leczenie.

E4599
Wieloośrodkowe badanie E4599 prowadzono metodą otwartej próby z randomizacją i aktywną kontrolą, badając bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stopień IIIb z nowotworowym wysiękiem opłucnowym), rozsianym lub nawracającym NSCLC o typie histologicznym innym niż płaskonabłonkowy.

Pacjentów poddano randomizacji do grupy otrzymującej chemioterapię opartą na pochodnych platyny (paklitaksel 200 mg/m^2 i karboplatyna – pole pod krzywą stężeń – AUC = 6,0, oba leki podawane drogą wlewu dożylnego) (PC) podawane w pierwszym dniu 3 tygodniowego cyklu przez okres do 6 cykli lub do grupy PC w skojarzeniu z bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg mc. we wlewie dożylnym podawanym w pierwszym dniu każdego 3 tygodniowego cyklu. Po zakończeniu 6 cykli chemioterapii karboplatyną i paklitakselem lub po wcześniejszym przerwaniu stosowania chemioterapii, pacjenci w ramieniu leczonym bewacyzumabem w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem nadal otrzymywali bewacyzumab jako jedyny lek co 3 tygodnie do progresji choroby. Do obu ramion zrandomizowano 878 pacjentów.

W czasie badania, wśród pacjentów którzy otrzymali w badaniu leczenie, 32,2% (136/422) pacjentów otrzymało 7-12 dawek bewacyzumabu i 21,1% (89/422) pacjentów otrzymało 13 i więcej dawek bewacyzumabu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była długość czasu przeżycia całkowitego. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12. Wyniki badania E4599 dotyczące skuteczności

	Ramię 1 **Karboplatyna/ Paklitaksel**	**Ramię 2** **Karboplatyna/ Paklitaksel + bewacyzumab 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie**
Liczba pacjentów	444	434
Całkowity czas przeżycia		
Czas przeżycia całkowitego		
Mediana (miesiące)	10,3	12,3
Współczynnik ryzyka	0,80 (p=0,003) 95% CI (0,69; 0,93)	
Czas przeżycia wolny od progresji		
Mediana (miesiące)	4,8	6,4
Współczynnik ryzyka	0,65 (p<0,0001) 95% CI (0,56; 0,76)	
Całkowity współczynnik odpowiedzi		
Współczynnik (w procentach)	12,9	29,0 (p<0,0001)

We wstępnej analizie wpływ bewacyzumabu na czas OS był mniej widoczny w podgrupie pacjentów z rakiem o typie histologicznym innym niż gruczolakorak.

BO17704
Randomizowane badanie kliniczne trzeciej fazy BO17704 prowadzono z podwójnie ślepą próbą, badając bewacyzumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną vs. placebo, cisplatyna i gemcytabina u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stopień IIIb z przerzutami do nadobojczykowych węzłów chłonnych lub nowotworowym wysiękiem opłucnowym lub osierdziowym), rozsianym lub nawracającym, niepłaskonabłonkowym NSCLC, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był PFS, drugorzędowy punkt końcowy badania zawiera OS.

Pacjentów poddano randomizacji do grupy otrzymującej chemioterapię opartą na pochodnych platyny, cisplatyna 80 mg/m^2 we wlewie dożylnym w pierwszym dniu i gemcytabina 1250 mg/m^2 we wlewie dożylnym w dniu 1 i 8, 3 tygodniowego cyklu przez okres do 6 cykli (CG) z placebo lub do grupy CG z bewacyzumabem w dawce 7,5 lub 15 mg/kg mc. we wlewie dożylnym podawanym w pierwszym dniu każdego 3 tygodniowego cyklu. W ramionach badania zawierających bewacyzumab pacjenci mogli otrzymywać bewacyzumab jako jedyny lek co 3 tygodnie do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych. Wyniki badania pokazują, że 94% (277/296) spełniających wymagania pacjentów kontynuowało przyjmowanie bewacyzumabu jako jedynego leku w 7 cyklu. Duży odsetek pacjentów (około 62%) otrzymał różne nieobjęte protokołem badania leki przeciwnowotworowe, co może mieć wpływ na badania OS.

Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13. Wyniki badania BO17704 dotyczące skuteczności

	Cisplatyna/Gemcytabina + placebo	**Cisplatyna/Gemcytabina + bewacyzumab 7,5 mg/kg mc. co 3 tygodnie**	**Cisplatyna/Gemcytabina + bewacyzumab 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie**
Liczba pacjentów	347	345	351
Czas przeżycia wolny od progresji Mediana (miesiące) Współczynnik ryzyka	6,1	6,7 (p = 0,0026) 0,75 [0,62; 0,91]	6,5 (p = 0,0301) 0,82 [0,68; 0,98]
Współczynnik najlepszej całkowitej odpowiedzi [a]	20,1%	34,1% (p< 0,0001)	30,4% (p=0,0023)
[a] pacjenci z mierzalną chorobą na początku badania			

Całkowity czas przeżycia			
Mediana (miesiące)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Współczynnik ryzyka		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86, 1,23]

Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC z aktywującymi mutacjami w genie EGFR w skojarzeniu z erlotynibem

JO25567

Badanie JO25567 było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym II fazy przeprowadzonym w Japonii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z erlotynibem u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC z aktywującymi mutacjami w genie EGFR (delecja eksonu 19 lub mutacja L858R eksonu 21), którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia systemowego w stopniu IIIB/IV lub chorobie nawrotowej.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS na podstawie niezależnej oceny. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OS, wskaźnik odpowiedzi, wskaźnik kontroli choroby, czas trwania odpowiedzi oraz bezpieczeństwo.

Status mutacji w genie EGFR określano u każdego pacjenta przed włączeniem do badania; 154 pacjentów zrandomizowano do grupy przyjmującej erlotynib + bewacyzumab (erlotynib doustnie 150 mg/dobę + bewacyzumab [15 mg/kg mc. we wlewie dożylnym co 3 tygodnie]) lub erlotynib w monoterapii (doustnie 150 mg/dobę) do czasu progresji choroby (PD) lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Zgodnie z protokołem badania, w przypadku braku PD, przerwanie przyjmowania jednego badanego leku w grupie przyjmującej erlotynib + bewacyzumab nie prowadziło do przerwania przyjmowania drugiego badanego leku.

Wyniki badania dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14. Wyniki badania JO25567 dotyczące skuteczności

	Erlotynib n = 77#	**Erlotynib + bewacyzumab n = 75#**
Czas przeżycia wolny od progresji^ (miesiące)		
Mediana	9,7	16,0
HR (95% CI)	0,54 (0,36; 0,79)	
Wartość p	0,0015	
Całkowity wskaźnik odpowiedzi		
Odsetek (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
Wartość p	0,4951	
Całkowity czas przeżycia* (miesiące)		
Mediana	47,4	47,0
HR (95% CI)	0,81 (0,53; 1,23)	
Wartość p	0,3267	

Ogółem zrandomizowano 154 pacjentów (stan sprawności 0 lub 1 wg skali ECOG). Jednakże dwóch spośród zrandomizowanych pacjentów przerwało udział w badaniu przed rozpoczęciem przyjmowania jakiegokolwiek badanego leku.
^ Zaślepiona niezależna ocena (analiza pierwszorzędowa zaplanowana w protokole).
* Analiza eksploracyjna: ostateczne wyniki analizy OS w momencie odcięcia danych 31 października 2017 r., około 59% pacjentów zmarło.
CI, przedział ufności, HR, współczynnik ryzyka z niestratyfikowanej analizy regresji Coxa, NR, nieosiągnięty.

Zaawansowany i (lub) rozsiany rak nerki (ang. advanced and/or metastatic Renal Cell Cancer – mRCC)

Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsianym rakiem nerki (BO17705)

W randomizowanym badaniu III fazy, z podwójnie ślepą próbą przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu w skojarzeniu z interferonem (IFN) alfa-2a w porównaniu do samego interferonu alfa-2a stosowanych jako leczenie pierwszego rzutu w mRCC. 649 zrandomizowanych do badania pacjentów (641 leczonych) miało ocenianą sprawność wg skali Karnofsky'iego (ang. *Karnofsky Performance Status* = KPS), która wynosiła ≥ 70 %, nie występowały u nich przerzuty do

ośrodkowego układu nerwowego a sprawność poszczególnych narządów była zadowalająca. Z powodu pierwotnego raka jasnokomórkowego nerki pacjentów poddano nefrektomii. Bewacyzumab w dawce 10 mg/kg mc. był podawany raz na dwa tygodnie do czasu progresji choroby. Interferon alfa-2a był podawany do 52 tygodnia lub do czasu progresji choroby w zalecanej dawce 9 mln j.m. 3 razy na tydzień, z możliwością redukcji dawki do 3 mln j.m. 3 razy na tydzień w 2 etapach. Pacjenci byli poddani stratyfikacji ze względu na kraj i wskaźnik prognostyczny Motzera. Ramiona badania były dobrze zrównoważone pod względem czynników prognostycznych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był OS, z drugorzędowym punktem końcowym dla tego badania zawierającym PFS. Dodanie bewacyzumabu do INF alfa-2a znacząco zwiększyło PFS oraz odsetek odpowiedzi nowotworu na leczenie. Wyniki te zostały potwierdzone przez niezależną ocenę radiologiczną. Jednakże wzrost OS o 2 miesiące w pierwszorzędowym punkcie końcowym nie był znaczący (HR= 0,91). Duży odsetek pacjentów (w przybliżeniu 63% IFN/placebo; 55% bewacyzumab/IFN) otrzymał różne niespecyficzne leczenie przeciwnowotworowe po zakończeniu badania, włączając leki przeciwnowotworowe, które mogą mieć wpływ na analizę OS.

Wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione w Tabeli 15.

Tabela 15. Wyniki badania BO17705 dotyczące skuteczności

	BO17705	
	Placebo+ IFN[a]	**BV[b] + IFN[a]**
Liczba pacjentów	322	327
Czas przeżycia wolny od progresji (w miesiącach)		
Mediana (miesiące)	5,4	10,2
Współczynnik ryzyka	0,63	
95% Cl	0,52, 0,75	
	(p < 0,0001)	
Całkowity współczynnik odpowiedzi (%) w grupie pacjentów ze zmianami mierzalnymi		
n	289	306
Współczynnik (w procentach)	12,8%	31,4%
	(p < 0,0001)	

[a] Interferon alfa-2a 9 mln j.m. 3 x na tydzień

[b] Bewacyzumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie

Całkowity czas przeżycia		
Mediana (miesiące)	21,3	23,3
Współczynnik ryzyka	0,91	
95% Cl	0,76, 1,10	
	(p 0,3360)	

Wieloczynnikowy model badawczy regresji Coxa, wykorzystujący selekcję wsteczną wykazał, że niezależnie od rodzaju leczenia następujące wyjściowe czynniki prognostyczne były silnie związane z czasem przeżycia: płeć, liczba białych krwinek, liczba płytek krwi, zmniejszenie masy ciała w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, liczba miejsc przerzutowania, suma najdłuższych średnic zmian, wynik w skali Motzera. Po uwzględnieniu tych wyjściowych czynników ryzyka uzyskano współczynnik ryzyka 0,78 (95% CI [0,63;0,96], p=0,0219), wskazujący na 22% zmniejszenie ryzyka zgonu pacjentów w ramieniu badania otrzymującym bewacyzumab + IFN alfa-2a w porównaniu z ramieniem otrzymującym IFN alfa-2a.

Dziewięćdziesięciu siedmiu pacjentom w ramieniu otrzymującym interferon alfa-2a i 131 pacjentom w ramieniu otrzymującym bewacyzumab zmniejszono dawkę interferonu alfa-2a z 9 mln j.m. do 6 mln j.m. lub 3 mln j.m. 3 razy na tydzień, jak to było ustalone na wstępie w protokole. Zmniejszenie dawki interferonu alfa-2a nie miało wpływu na skuteczność skojarzenia bewacyzumabu i interferonu alfa-2a, w oparciu o odsetek występowania przeżyć do progresji choroby (PFS) w czasie, jak wykazano to w analizie podgrup badania. 131 pacjentów w ramieniu otrzymujących bewacyzumab + interferon alfa-2a, którym zmniejszono dawkę i pozostawali leczeni dawką interferonu alfa-2a wynoszącą 6 mln j.m. lub 3 mln j.m. w czasie badania odznaczało się odsetkiem czasu do progresji choroby w 6, 12 i 18 miesiącu, wynoszącym odpowiednio: 73, 52 i 21%, w porównaniu do 61, 43 i 17% w całej populacji pacjentów otrzymujących bewacyzumab z interferonem alfa-2a.

AVF2938
Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne II fazy porównujące bewacyzumab 10 mg/kg mc. w dwutygodniowym schemacie podawania z tą samą dawką bewacyzumabu w skojarzeniu z dawką 150 mg erlotynibu na dobę w grupie pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki z przerzutami. W badaniu zrandomizowano do leczenia 104 pacjentów. Pięćdziesięciu trzech pacjentów otrzymywało bewacyzumab w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie razem z placebo, 54 bewacyzumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie razem z erlotynibem 150 mg na dobę. Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego nie wykazała różnicy między ramionami bewacyzumab + placebo i bewacyzumab + erlotynib (mediana czasu wolnego od progresji 8,5 vs. 9,9). Siedmiu pacjentów w każdym z ramion wykazało obiektywną odpowiedź. Dodanie erlotynibu do bewacyzumabu nie spowodowało poprawy OS (HR = 1,764; p = 0,1789), długości czasu występowania obiektywnej odpowiedzi (6,7 vs. 9,1 miesiąca) czy czasu do progresji objawów (HR = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890
To randomizowane badanie II fazy zaprojektowano by porównać skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu vs. placebo. Ogólnie do badania przydzielono losowo 116 pacjentów, 39 (n = 39) otrzymywało bewacyzumab 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 37 (n = 37) bewacyzumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie a 40 (n = 40) placebo. Analiza w trakcie badania wykazała, że w grupie otrzymującej 10 mg/kg mc. bewacyzumabu w porównaniu z grupą placebo wystąpiła mała różnica dotycząca wydłużenia czasu do progresji choroby (współczynnik ryzyka względnego, 2,55; p<0,001). Zaobserwowano również graniczną znamienność między czasem do progresji choroby w grupie otrzymującej 3 mg/kg mc. bewacyzumabu w porównaniu do grupy placebo (współczynnik ryzyka względnego, 1,26; p<0,053). Czworo pacjentów miało obiektywną (częściową) odpowiedź na leczenie, a wszyscy, którzy otrzymali bewacyzumab w dawce 10 mg/kg mc. odznaczali się współczynnikiem całkowitej odpowiedzi na leczenie wynoszącym 10%.

<u>*Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej*</u>

Leczenie pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem jajnika

Skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia u pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej były przedmiotem dwóch badań fazy III (GOG-0218 i BO17707), w których oceniano bewacyzumab dodany do schematu zawierającego karboplatynę i paklitaksel, w porównaniu do samej chemioterapii karboplatyną z paklitakselem.

GOG-0218
Badanie GOG-0218 było wieloośrodkowym randomizowanym badaniem fazy III, z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo, prowadzonym w trzech grupach. W badaniu tym oceniano bewacyzumab dodany do zatwierdzonej chemioterapii (karboplatyna i paklitaksel) u chorych na zaawansowanego (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO, wersja z 1988 r.) raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.

Z badania zostały wyłączone pacjentki leczone uprzednio bewacyzumabem lub otrzymujące leczenie systemowe z powodu raka jajnika (np. chemioterapię, terapię przeciwciałami monoklonalnymi,

inhibitorami kinazy tyrozynowej lub terapię hormonalną) oraz pacjentki poddawane naświetlaniom jamy brzusznej lub miednicy.

Łącznie zrandomizowano 1873 pacjentki w równych proporcjach do leczenia według następujących schematów:

- Grupa CPP: pięć cykli placebo (początek podawania w cyklu 2) w skojarzeniu z karboplatyną (AUC 6) i paklitakselem (175 mg/m^2 pc.) przez 6 cykli, a następnie placebo w monoterapii, przez maksymalnie 15 miesięcy.
- Grupa CPB15: pięć cykli bewacyzumabu (15 mg/kg mc. raz na trzy tygodnie, początek podawania w cyklu 2) w skojarzeniu z karboplatyną (AUC 6) i paklitakselem (175 mg/m^2 pc.) przez 6 cykli, a następnie placebo w monoterapii, przez maksymalnie 15 miesięcy.
- Grupa CPB15+: pięć cykli bewacyzumabu (15 mg/kg mc. raz na trzy tygodnie, początek podawania w cyklu 2) w skojarzeniu z karboplatyną (AUC 6) i paklitakselem (175 mg/m^2 pc.) przez 6 cykli, a następnie bewacyzumab (15 mg/kg mc. raz na trzy tygodnie) w monoterapii, przez maksymalnie 15 miesięcy.

Większość chorych włączonych do badania należała do rasy białej (87% w trzech ramionach); mediana wieku wynosiła 60 lat w grupach CPP i CPB15 oraz 59 w grupie CPB15+; 29% pacjentów w grupach CPP i CPB15 i 26% w grupie CPB15+ było w wieku powyżej 65 lat. Ogółem, u około 50% pacjentów sprawność według klasyfikacji GOG w czasie włączenia do badania wynosiła 0, u 43% chorych stopień sprawności wynosił 1 i u 7% - 2. U większości chorych rozpoznano raka jajnika (82% w grupach CPP i CPB15, 85% w grupie CPB15+). Pierwotnego raka otrzewnej rozpoznano u 16% chorych w grupie CPP, u 15% w grupie CPB15, 13% w grupie CPB15+, raka jajowodu rozpoznano odpowiednio u 1%, 3% i 2% chorych w grupie CPP, CPB15 i CPB15+. Typem histologicznym stwierdzanym u większości pacjentek był gruczolakorak surowiczy (85% w grupach CPP i CPB15, 86% w CPB15+). Ogółem, u około 34% chorych stwierdzono III stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji FIGO i przeprowadzono optymalny zabieg cytoredukcyjny z makroskopową chorobą resztkową, u 40% pacjentek z zaawansowaniem choroby III przeprowadzono suboptymalną cytoredukcję guza, u 26% pacjentek w badaniu stopień zaawansowania choroby wynosił IV.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji (PFS) oceniany przez badacza na podstawie obrazów radiologicznych lub stężenia CA-125 lub nasilenia objawów, zgodnie z założeniami protokołu. Dodatkowo przeprowadzono zaplanowaną prospektywnie analizę danych z cenzurowaniem progresji stwierdzanej na podstawie CA-125, a także przeprowadzono niezależną ocenę parametru PFS na podstawie dokumentacji radiologicznej.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, tzn. wydłużenie czasu wolnego od progresji. W porównaniu z pacjentkami otrzymującymi wyłącznie chemioterapię w pierwszej linii leczenia (karboplatyna i paklitaksel), w grupie chorych otrzymujących bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc. raz na trzy tygodnie łącznie z chemioterapią a następnie bewacyzumab w monoterapii (CPB15+), obserwowano znaczące klinicznie oraz istotne statystycznie wydłużenie PFS.

W grupie chorych otrzymujących bewacyzumab wyłącznie w skojarzeniu z chemioterapią, bez kontynuacji bewacyzumabu w monoterapii (CPB15), nie obserwowano istotnego klinicznie wydłużenia czasu wolnego od progresji.

Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 16.

Tabela 16. Wyniki badania GOG-0218 dotyczące skuteczności

Czas wolny od progresji [1]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Mediana PFS (miesiące)	10,6	11,6	14,7
Współczynnik ryzyka (95% CI) [2]		0,89 (0,78, 1,02)	0,70 (0,61, 0,81)
wartość p [3, 4]		0,0437	< 0,0001
Współczynnik obiektywnych odpowiedzi [5]			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie	63,4	66,2	66,0
wartość p		0,2341	0,2041
Całkowity czas przeżycia [6]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Mediana OS (miesiące)	40,6	38,8	43,8
Współczynnik ryzyka (95% CI) [2]		1,07 (0,91, 1,25)	0,88 (0,75, 1,04)
wartość p [3]		0,2197	0,0641

[1] Analiza czasu wolnego od progresji oceniana przez badacza według protokołu GOG (niecenzurowana dla progresji CA-125 i terapii nieobjętej protokołem (NPT) przed progresją choroby) z datą odcięcia danych 25 lutego 2010.
[2] Zależny od grupy kontrolnej; stratyfikowany współczynnik ryzyka.
[3] Wartość p w jednostronnym teście log rank.
[4] Graniczna wartość p = 0,0116.
[5] Pacjentki z chorobą mierzalną w chwili rozpoczęcia badania.
[6] Ostateczne wyniki analizy OS przeprowadzonej w chwili, gdy 46,9% pacjentek zmarło.

W prospektywnie zaplanowanej analizie PFS, z datą odcięcia danych 29 września 2009 uzyskano następujące wyniki:

- W przewidzianej w protokole badania analizie PFS według oceny badaczy (bez cenzurowania progresji CA-125 i terapii nieobjętej protokołem [NPT]) w porównaniu CPB15+ do CPP, gdzie mediany PFS wyniosły 10,4 miesiąca w ramieniu CPP i 14,1 miesiąca w ramieniu CPP, wykazano stratyfikowany współczynnik ryzyka wynoszący 0,71 (95% CI: 0,61-0,83, wartość p w jednostronnym teście log rank < 0,0001).

- W głównej analizie PFS według oceny badaczy (z cenzurowaniem progresji CA-125 i terapii nieobjętej protokołem [NPT]) w porównaniu CPB15+ do CPP, gdzie mediany PFS wyniosły 12,0 miesiąca w ramieniu CPP i 18,2 miesiąca w ramieniu CPB15+, wykazano stratyfikowany współczynnik ryzyka wynoszący 0,62 (95% CI: 0,52-0,75, wartość p w jednostronnym teście log rank < 0,0001).

- W analizie PFS określoną przez niezależną komisję oceniającą (z cenzurowaniem terapii nieobjętej protokołem [NPT]) w porównaniu CPB15+ do CPP, gdzie mediany PFS wyniosły 13,1 miesiąca w ramieniu CPP i 19,1 miesiąca w ramieniu CPB15+, wykazano stratyfikowany współczynnik ryzyka wynoszący 0,62 (95% CI: 0,50-0,77, wartość p w jednostronnym teście log rank < 0,0001).

Wyniki analizy PFS w podgrupach chorych o różnym stopniu zaawansowania choroby i różnym stopniu cytoredukcji zostały przedstawione w Tabeli 17. Wyniki te stanowią potwierdzenie danych dotyczących czasu wolnego od progresji przedstawionych w Tabeli 16.

Tabela 17. Wyniki badania GOG-218 dotyczące PFS[1] u chorych z różnym stopniem zaawansowania choroby i stopniem cytoredukcji

Randomizowani pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby III i optymalną cytoredukcją [2,3]			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Mediana PFS (miesiące)	12,4	14,3	17,5
Współczynnik ryzyka (95% CI) [4]		0,81 (0,62, 1,05)	0,66 (0,50, 0,86)
Randomizowani pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby III i suboptymalną cytoredukcją [3]			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Mediana PFS (miesiące)	10,1	10,9	13,9
Współczynnik ryzyka (95% CI) [4]		0,93 (0,77, 1,14)	0,78 (0,63, 0,96)
Randomizowani pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby IV			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Mediana PFS (miesiące)	9,5	10,4	12,8
Współczynnik ryzyka (95% CI) [4]		0,90 (0,70, 1,16)	0,64 (0,49, 0,82)

[1] Analiza czasu wolnego od progresji oceniana przez badacza według protokołu GOG (niecenzurowana dla progresji CA-125 i terapii nieobjętej protokołem (NPT) przed progresją choroby) z datą odcięcia danych 25 lutego 2010.
[2] Z makroskopową chorobą resztkową.
[3] U 3,7% wszystkich chorych stopień zaawansowania choroby wynosił IIIb.
[4] W porównaniu z grupą kontrolną.

BO17707 (ICON7)
W wieloośrodkowym randomizowanym kontrolowanym, otwartym badaniu fazy III BO17707, prowadzonym w dwóch grupach, porównano wpływ dołączenia bewacyzumabu do schematu zawierającego karboplatynę i paklitaksel w leczeniu chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stadium I lub IIA wg klasyfikacji FIGO (wyłącznie stopień 3 lub jasnokomórkowy typ histologiczny; n = 142), lub stadium IIB–IV wg klasyfikacji FIGO (wszystkie stopnie i typy histologiczne, n = 1386); chore były uprzednio operowane. W tym badaniu używano klasyfikacji FIGO w wersji z 1988 r.

Z badania zostały wyłączone pacjentki leczone uprzednio bewacyzumabem lub otrzymujące leczenie systemowe z powodu raka jajnika (np. chemioterapię, terapię przeciwciałami monoklonalnymi, inhibitorami kinazy tyrozynowej lub terapię hormonalną) oraz pacjentki poddawane naświetlaniom jamy brzusznej lub miednicy.

Łącznie zrandomizowano 1528 pacjentek w równych proporcjach do leczenia w następujących grupach:

- Grupa CP: karboplatyna (AUC 6) i paklitaksel (175 mg/m^2 pc.) przez sześć 3-tygodniowych cykli.
- Grupa CPB7,5+: karboplatyna (AUC 6) i paklitaksel (175 mg/m^2 pc.) przez sześć 3-tygodniowych cykli oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. raz na trzy tygodnie) przez maksymalnie 12 miesięcy (podawanie bewacyzumabu rozpoczęto w 2 cyklu chemioterapii, jeśli leczenie rozpoczęto w okresie 4 tygodni od operacji lub w 1 cyklu, jeśli leczenie rozpoczęto po upływie 4 tygodni od operacji).

Większość chorych włączonych do badania należała do rasy białej (96%), mediana wieku wynosiła 57 lat w obu grupach badanych, 25% chorych w każdej z grup było w wieku powyżej 65 lat. U około 50% pacjentów sprawność według klasyfikacji ECOG wynosiła 1, u 7% chorych w obu grupach stopień sprawności wynosił 2. U większości chorych rozpoznano raka jajnika (87,7%), pierwotnego

raka otrzewnej rozpoznano u 6,9% chorych, raka jajowodu rozpoznano u 3,7% chorych, guza o mieszanym pochodzeniu – u 1,7%. U większości pacjentów stwierdzono III stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji FIGO (w obu ramionach 68%), następną grupą pod względem liczebności były chore ze stopniem zaawansowania choroby IV (13% i 14%), z zaawansowaniem choroby w stopniu II (10% i 11%) i w stopniu I (9% i 7%). U większości chorych w obu ramionach badania (74% i 71%) stwierdzano wyjściowo niskie zróżnicowanie guza pierwotnego (stopień złośliwości G3). Występowanie poszczególnych typów histologicznych guza było podobne w obu grupach badania; typem histologicznym stwierdzanym u 69% chorych w obu grupach był gruczolakorak surowiczy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji oceniany przez badacza w oparciu o kryteria RECIST.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, tzn. wydłużenie czasu wolnego od progresji. W porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię (karboplatyna i paklitaksel) w pierwszej linii leczenia, u pacjentek leczonych bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg mc. raz na trzy tygodnie, początkowo w skojarzeniu z chemioterapią a następnie kontynuowanym w monoterapii, przez maksymalnie 18 cykli, obserwowano statystycznie istotne wydłużenie czasu wolnego od progresji.

Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 18.

Tabela 18. Wyniki badania BO17707 (ICON7) dotyczące skuteczności

Czas wolny od progresji		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n =764)
Mediana PFS (miesiące) [2]	16,9	19,3
Współczynnik ryzyka [95% CI] [2]	0,86 [0,75; 0,98] (wartość p = 0,0185)	
Współczynnik obiektywnych odpowiedzi[1]		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Współczynnik odpowiedzi	54,9%	64,7%
	(wartość p = 0,0188)	
Całkowity czas przeżycia[3]		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediana (miesiące)	58,0	57,4
Współczynnik ryzyka [95% CI]	0,99 [0,85; 1,15] (wartość p = 0,8910)	

[1] Pacjentki z chorobą mierzalną w chwili rozpoczęcia badania.
[2] Analiza czasu wolnego od progresji oceniana przez badacza z datą odcięcia danych 30 listopada 2010.
[3] Ostateczna analiza OS przeprowadzona w chwili, gdy 46,7% pacjentek zmarło z datą odcięcia danych 31 marca 2013.

W analizie czasu wolnego od progresji ocenianego przez badacza z datą odcięcia danych 28 lutego 2010 wartość niestratyfikowanego współczynnika ryzyka wyniosła 0,79 (95% CI: 0,68-0,91, wartość p w dwustronnym teście log rank 0,0010) z medianą PFS 16,0 miesięcy w grupie pacjentek leczonych CP i 18,3 miesiąca w grupie CPB7,5+.

Wyniki analizy PFS w podgrupach chorych o różnym stopniu zaawansowania choroby i różnym stopniu cytoredukcji zostały przedstawione w Tabeli 19. Wyniki te stanowią potwierdzenie pierwotnej analizy parametru PFS przedstawionej w Tabeli 18.

Tabela 19. Wyniki badania BO17707 (ICON7) dotyczące PFS[1] u chorych z różnym stopniem zaawansowania choroby i stopniem cytoredukcji

Randomizowani pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby III i optymalną cytoredukcją [2,3]

	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Mediana czasu wolnego od progresji (miesiące) Współczynnik ryzyka (95% CI) [4]	17,7	19,3 0,89 (0,74, 1,07)
Randomizowani pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby III i suboptymalną cytoredukcją [3]		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Mediana czasu wolnego od progresji (miesiące) Współczynnik ryzyka (95% CI) [4]	10,1	16,9 0,67 (0,52, 0,87)
Randomizowani pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby IV		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Mediana czasu wolnego od progresji (miesiące) Współczynnik ryzyka (95% CI) [4]	10,1	13,5 0,74 (0,55, 1,01)

[1] Analiza czasu wolnego od progresji oceniana przez badacza z datą odcięcia danych 30 listopada 2010.
[2] Z lub bez maroskopowej choroby resztkowej.
[3] U 5,8% wszystkich zrandomizowanych chorych stwierdzano stopień zaawansowania choroby IIIB.
[4] W porównaniu z grupą kontrolną.

Nawrotowy rak jajnika

Bezpieczeństwo i skuteczność bewacyzumabu u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej badano w trzech badaniach III fazy (AVF4095g, MO22224 i GOG-0213): w różnych populacjach pacjentek oraz w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii.

- W badaniu AVF4095g oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z karboplatyną i gemcytabiną, oraz kontynuowania leczenia bewacyzumabem w monoterapii u pacjentów z wrażliwym na związki platyny nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.
- W badaniu GOG-0213 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, oraz kontynuowania leczenia bewacyzumabem w monoterapii u pacjentów z wrażliwym na związki platyny nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.
- W badaniu MO22224 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną u pacjentów z opornym na związki platyny nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

Badanie AVF4095g
Bezpieczeństwo i skuteczność bewacyzumabu u pacjentów z wrażliwym na związki platyny nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii z powodu nawrotu choroby ani też nie stosowano wcześniej bewacyzumabu, oceniano w randomizowanym badaniu fazy III z podwójnie ślepą próbą i zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej (badanie AVF4095g). W badaniu porównywano wyniki leczenia za pomocą bewacyzumabu dodanego do chemioterapii (karboplatyna i gemcytabina), a następnie kontynuowanego w monoterapii aż do wystąpienia progresji choroby, z wynikami zastosowania tylko karboplatyny i gemcytabiny.

Do badania włączano tylko pacjentów z potwierdzonym histologicznie rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej lub rakiem jajowodu, u których wystąpił nawrót choroby > 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny, którzy nie otrzymywali chemioterapii z powodu nawrotu choroby i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.

Ogółem 484 pacjentów z mierzalnymi zmianami nowotworowymi przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do jednej z dwóch grup otrzymujących:

- karboplatynę (AUC 4, dzień 1.) i gemcytabinę (1000 mg/m^2 w dniu 1. i 8.) wraz z placebo co 3 tygodnie przez 6 do 10 cykli, a następnie wyłącznie placebo (co trzy tygodnie) aż do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych albo
- karboplatynę (AUC 4, dzień 1.) i gemcytabinę (1000 mg/m^2 w dniu 1. i 8.) wraz z bewacyzumabem (15 mg/kg mc. w dniu 1.) co 3 tygodnie przez 6 do 10 cykli, a następnie wyłącznie bewacyzumab (15 mg/kg mc. co 3 tygodnie) aż do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych.

Głównym punktem końcowym był PFS według oceny badacza zgodnie z kryteriami zmodyfikowanej klasyfikacji RECIST 1.0. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: obiektywną odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, OS i bezpieczeństwo leczenia. Przeprowadzono również niezależną ocenę głównego punktu końcowego.

Podsumowanie wyników tego badania przedstawia Tabela 20.

Tabela 20. Wyniki badania AVF4095 dotyczące skuteczności

Czas przeżycia wolny od progresji choroby				
	Ocena badacza		Ocena IRC	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bewacyzumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bewacyzumab + C/G (n = 242)
Bez cenzurowania dla NPT				
Mediana PFS (miesiące)	8,4	12,4	8,6	12,3
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
wartość p	< 0,0001		< 0,0001	
Z cenzurowaniem dla NPT				
Mediana PFS (miesiące)	8,4	12,4	8,6	12,3
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,484 [0,388, 0,605]		0,451 [0,351, 0,580]	
wartość p	< 0,0001		< 0,0001	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie				
	Ocena badacza		Ocena IRC	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bewacyzumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bewacyzumab + C/G (n = 242)
% pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
wartość p	< 0,0001		< 0,0001	
Całkowity czas przeżycia				
	Placebo+ C/G (n = 242)		Bewacyzumab + C/G (n = 242)	
Mediana OS (miesiące)	32,9		33,6	
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,952 [0,771, 1,176]			
wartość p	0,6479			

Analizę PFS w podgrupach w zależności od czasu pomiędzy zakończeniem leczenia z zastosowaniem związków platyny a nawrotem choroby przedstawia Tabela 21.

Tabela 21. Czas przeżycia wolny od progresji choroby w zależności od czasu pomiędzy zakończeniem leczenia z zastosowaniem związków platyny a nawrotem choroby.

	Ocena badacza	
Czas pomiędzy zakończeniem leczenia z zastosowaniem związków platyny a nawrotem choroby	Placebo + C/G (n = 242)	Bewacyzumab + C/G (n = 242)
6-12 miesięcy (n = 202)		
Mediana	8,0	11,9
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,41 (0,29 -0,58)	
> 12 miesięcy (n = 282)		
Mediana	9,7	12,4
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,55 (0,41 – 0,73)	

GOG-0213

GOG-0213, randomizowane, otwarte badanie III fazy z grupą kontrolną oceniające bezpieczeństwo i skuteczność bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z wrażliwym na związki platyny nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii w leczeniu nawrotu choroby. Wcześniejsza terapia anty-angiogenna nie była

kryterium wyłączenia z badania. W badaniu oceniano wpływ dołączenia bewacyzumabu do leczenia skojarzonego karboplatyna + paklitaksel oraz kontynuowania leczenia bewacyzumabem w monoterapii, aż do wystapienia progresji choroby lub działania toksycznego niemożliwego do zaakceptowania, w porównaniu ze stosowaniem tylko leczenia skojarzonego karboplatyna + paklitaksel.

Łącznie 673 pacjentów zostało losowo przydzielonych w równym stosunku do następujących dwóch ramion leczenia:

- Grupa CP: leczona karboplatyną (AUC5) i paklitakselem (175 mg/m^2 pc. dożylnie) co 3 tygodnie przez 6 do 8 cykli.
- Grupa CPB: leczona karboplatyną (AUC5) i paklitakselem (175 mg/m^2 pc. dożylnie) w skojarzeniu z bewacyzumabem (15 mg/kg mc.) co 3 tygodnie przez 6 do 8 cykli, a następnie bewacyzumab (15 mg/kg mc. co 3 tygodnie) w monoterapii, aż do wystąpienia progresji choroby lub działania toksycznego niemożliwego do zaakceptowania.

Większość pacjentów zarówno w grupie CP (80,4%), jak i w grupie CPB (78,9%) należała do rasy białej. Mediana wieku wyniosła 60,0 lat w grupie CP i 59,0 lat w grupie CPB. Większość pacjentów (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) było w wieku powyżej 65 lat. Na początku badania u większości pacjentów w obu ramionach leczenia stan ogólny (PS) wg GOG wyniósł 0 (CP: 82,4%, CPB 80,7%) lub 1 (CP: 16,7%, CPB 18,1%). PS 2 wg GOG na początku badania zgłoszono u 0,9% pacjentów w grupie CP i u 1,2% pacjentów w grupie CPB.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był OS. Głównym drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS. Wyniki przedstawiono w Tabeli 22.

Tabela 22 Wyniki badania GOG-0213 dotyczące skuteczności[1,2]

Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Całkowity czas przeżycia (OS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Mediana OS (miesiące)	37,3	42,6
Współczynnik ryzyka (95% CI) (eCRF)[a]	0,823 [CI: 0,680, 0,996]	
Wartość p	0,0447	
Współczynnik ryzyka (95% CI) (formularz rejestracyjny)[b]	0,838 [CI: 0,693, 1,014]	
Wartość p	0,0683	
Drugorzędowy punkt końcowy		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Mediana PFS (miesiące)	10,2	13,8
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,613 [CI: 0,521, 0,721]	
Wartość p	<0,0001	

[1]Analiza końcowa
[2]Oceny guza i oceny odpowiedzi były dokonywane przez badaczy przy użyciu kryteriów GOG RECIST (zweryfikowane wytyczne RECIST (wersja 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).
[a] Współczynnik ryzyka wyliczano przy użyciu modeli proporcjonalnych hazardów Coxa ze stratyfikacją według długości okresu bez przyjmowania związków platyny przed włączeniem do tego badania, na podstawie zapisów w eCRF (elektronicznej karcie obserwacji klinicznej) i statusu Tak/Nie względem wtórnej operacji usuwania nowotworu (Tak = randomizacja do grupy oddawanej cytoredukcji lub randomizacja do grupy niepoddawanej cytoredukcji; Nie= pacjent nie kwalifikuje się lub nie wyraził zgody na cytoredukcję). [b] stratyfikacja według długości okresu bez leczenia przed włączeniem do tego badania na podstawie zapisów w formularzu rejestracyjnym i według statusu Tak/Nie względem wtórnej operacji cytoredukcji.

Badanie osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy w zakresie poprawy OS. Leczenie bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna i paklitaksel) przez 6 do 8 cykli, z kontynuacją leczenia bewacyzumabem w monoterapii, aż do wystapienia progresji choroby lub działania toksycznego niemożliwego do

zaakceptowania wykazało, po odczytaniu danych otrzymanych z eCRF, klinicznie istotną i statystycznie znamienną poprawę OS w porównaniu z leczeniem tylko karboplatyną i paklitakselem.

MO22224
W badaniu MO22224 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu u pacjentów z opornym na związki platyny nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Było to badanie III fazy, prowadzone metodą otwartej próby, randomizowane, w dwóch grupach, oceniające bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CT+BV) w porównaniu do samej chemioterapii (CT).
Do badania włączono ogółem 361 pacjentów, którym podawano wyłącznie chemioterapię (paklitaksel, topotekan, lub pegylowaną liposomalną doksorubicynę (PLD)) lub chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem:

- Grupa CT (wyłącznie chemioterapia):
  - Paklitaksel 80 mg/m^2 pc. w postaci 1-godzinnego wlewu dożylnego w dniu 1, 8, 15 oraz 22 co 4 tygodnie.
  - Topotekan 4 mg/m^2 pc. w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego w dniu 1, 8 oraz 15 co 4 tygodnie. Alternatywnie można podawać dawkę 1,25 mg/m^2 pc. przez 30 minut w dniach 1-5 co 3 tygodnie.
  - PLD 40 mg/m^2 pc. w postaci wlewu dożylnego 1 mg/min wyłącznie w 1 dniu co 4 tygodnie. Po zakończeniu 1 cyklu produkt leczniczy można podawać w postaci 1-godzinnego wlewu.
- Grupa CT+BV (chemioterapia plus bewacyzumab):
  - Wybraną chemioterapię podawano w skojarzeniu z bewacyzumabem 10 mg/kg w postaci wlewu dożylnego co 2 tygodnie (lub bewacyzumabem 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie, jeśli lek podawano w skojarzeniu z topotekanem 1,25 mg/m^2 pc. w dniach 1–5 co 3 tygodnie).

Kryterium włączenia do badania był rak jajnika, raka jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, którego progresja nastąpiła w czasie < 6 miesięcy po zakończeniu poprzedniego leczenia opartego na związkach platyny, składającego się z minimum 4 cykli terapii związkami platyny. Oczekiwany czas przeżycia pacjentek powinien być ≥ 12 tygodni, pacjentki nie mogły być wcześniej poddawane radioterapii miednicy mniejszej lub jamy brzusznej. U większości pacjentek stwierdzono chorobę w stopniu zaawansowania IIIC lub IV wg FIGO. Stan sprawności wg ECOG większości pacjentek w obu ramionach badania oceniono na 0 (CT: 56,4% vs. CT + BV: 61,2%). Odsetek pacjentek u których stan sprawności wg ECOG oceniono na 1 lub ≥ 2 wynosił 38,7% i 5,0% w ramieniu leczonym chemioterapią, a 29,8% i 9,0% w ramieniu leczonym chemioterapią + bewacyzumabem. Informacja o rasie była dostępna w przypadku 29,3% pacjentek i prawie wszystkie pacjentki były rasy białej. Średni wiek pacjentek wynosił 61,0 (zakres: 25–84) lat. Ogółem 16 pacjentek (4,4%) miało więcej niż 75 lat. Całkowita częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosiła 8,8% w ramieniu leczonym chemioterapią, a 43,6% w ramieniu leczonym chemioterapią + bewacyzumabem (w większości z powodu działań niepożądanych 2-3 stopnia), a średni czas do przerwania leczenia w grupie chorych leczonych chemioterapią + bewacyzumabem wynosił 5,2 miesiąca, w porównaniu z 2,4 miesiąca w grupie chemioterapii. Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w podgrupie pacjentek w wieku > 65 lat wynosiła 8,8% w grupie leczonej chemioterapią i 50,0% w grupie leczonej chemioterapią z bewacyzumabem. Współczynnik ryzyka dla PFS wynosił 0,47 (95% CI: 0,35, 0,62) oraz 0,45 (95% CI: 0,31, 0,67), odpowiednio, dla podgrup w wieku < 65 i ≥ 65 lat.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS,
a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz OS. Wyniki przedstawiono w Tabeli 23.

Tabela 23 Wyniki badania MO22224 dotyczące skuteczności

Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby *		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Mediana (miesiące)	3,4	6,7
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,379 [0,296; 0,485]	
Wartość p	<0,0001	
<u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie **		
	CT (n=144)	CT+BV (n=142)
% pacjentek z obiektywną odpowiedzią na leczenie	18 (12,5%)	40 (28,2%)
Wartość p	0,0007	
Całkowity czas przeżycia (analiza końcowa)***		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Mediana OS (miesiące)	13,3	16,6
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,870 [0,678; 1,116]	
Wartość p	0,2711	

Wszystkie analizy przedstawione w powyższej tabeli były analizami stratyfikowanymi.
* Analiza pierwotna została przeprowadzona na podstawie danych z datą odcięcia 14 listopada 2011 r.
**Pacjenci randomizowani z mierzalną chorobą na początku badania.
***Analizę końcową OS przeprowadzono po odnotowaniu 266 zgonów, stanowiących 73,7% pacjentów włączonych do badania.

Badanie spełniło pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. W porównaniu do pacjentów z nawrotową chorobą oporną na związki platyny, leczonych wyłącznie chemioterapią (paklitaksel, topotekan lub PLD), u pacjentów otrzymujących bewacyzumab w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie (lub 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie, w przypadku stosowania w skojarzeniu z 1,25 mg/m^2 pc. topotekanu w dniach 1–5 co 3 tygodnie) w skojarzeniu z chemioterapią i kontynuujących leczenie bewacyzumabem do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, obserwowano statystycznie znamienną poprawę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Eksploratywne analizy PFS oraz OS według kohorty zależnej od stosowanej chemioterapii wykazały poprawę we wszystkich kohortach (paklitaksel, topotekan i PLD) związana z zastosowaniem bewacyzumabu. Wyniki przedstawiono w Tabeli 24.

Tabela 24 Eksploratywne analizy PFS oraz OS w kohortach według chemioterapii

	Chemioterapia	**Chemioterapia+ bewacyzumab**
Paklitaksel	n=115	
Mediana PFS (miesiące)	3,9	9,2
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,47 [0,31, 0,72]	
Mediana OS (miesiące)	13,2	22,4
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,64 [0,41, 0,99]	
Topotekan	n=120	
Mediana PFS (miesiące)	2,1	6,2
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,28 [0,18, 0,44]	
Mediana OS (miesiące)	13,3	13,8
Współczynnik ryzyka (95% CI)	1,07 [0,70, 1,63]	
PLD	n=126	
Mediana PFS (miesiące)	3,5	5,1
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,53 [0,36, 0,77]	
Mediana OS (miesiące)	14,1	13,7
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,91 [0,61, 1,35]	

Rak szyjki macicy

GOG-0240
Skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z topotekanem) w leczeniu pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy oceniano w badaniu GOG-0240, randomizowanym, czteroramiennym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy III.

W badaniu uczestniczyło 452 pacjentek, zrandomizowanych do następujących schematów leczenia:

- Paklitaksel 135 mg/m^2 w postaci 24-godzinnego wlewu dożylnego w dniu 1 i cisplatyna 50 mg/m^2 w postaci wlewu dożylnego w dniu 2, co 3 tygodnie (q3w); lub
  Paklitaksel 175 mg/m^2 w postaci 3-godzinnego wlewu dożylnego w dniu 1 i cisplatyna 50 mg/m^2. w postaci wlewu dożylnego w dniu 2 (q3w); lub
  Paklitaksel 175 mg/m^2 w postaci 3-godzinnego wlewu dożylnego w dniu 1 i cisplatyna 50 mg/m^2 w postaci wlewu dożylnego w dniu 1 (q3w)

- Paklitaksel 135 mg/m^2 w postaci 24-godzinnego wlewu dożylnego w dniu 1 i cisplatyna 50 mg/m^2 w postaci wlewu dożylnego w dniu 2 oraz bewacyzumab 15 mg/kg w postaci wlewu dożylnego w dniu 2 (q3w); lub
  Paklitaksel 175 mg/m^2 w postaci 3-godzinnego wlewu dożylnego w dniu 1 i cisplatyna 50 mg/m^2 w postaci wlewu dożylnego w dniu 2 oraz bewacyzumab 15 mg/kg w postaci wlewu dożylnego w dniu 2 (q3w); lub
  Paklitaksel 175 mg/m^2 w postaci 3-godzinnego wlewu dożylnego w dniu 1 i cisplatyna 50 mg/m^2 w postaci wlewu dożylnego w dniu 1 oraz bewacyzumab 15 mg/kg w postaci wlewu dożylnego w dniu 1 (q3w)

- Paklitaksel 175 mg/m^2 w postaci 3-godzinnego wlewu dożylnego w dniu 1 i topotekan 0,75 mg/m^2 w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego w dniu 1-3 (q3w)

- Paklitaksel 175 mg/m^2 w postaci 3-godzinnego wlewu dożylnego w dniu 1 i topotekan 0,75 mg/m^2 w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego w dniu 1-3 oraz bewacyzumab 15 mg/kg w postaci wlewu dożylnego w dniu 1 (q3w)

Kryterium włączenia do badania był przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy: płaskonabłonkowy, gruczołowo-płaskonabłonkowy lub gruczolakorak, który nie kwalifikował się do leczenia operacyjnego i (lub) radioterapii. Do badania kwalifikowały się chore, które nie były wcześniej leczone bewacyzumabem ani innym inhibitorem VEGF lub lekiem działającym na receptor VEGF.

Mediana wieku wynosiła 46,0 lat (zakres: 20–83) w grupie leczonej samą chemioterapią i 48,0 lat (zakres: 22–85) w grupie leczonej chemiotarapią+bewacyzumabem; 9,3% pacjentek otrzymujących samą chemioterapię i 7,5% pacjentek otrzymujących chemioterapię+bewacyzumab było w wieku powyżej 65 lat.

Z 452 pacjentek zrandomizowanych w chwili rozpoczęcia badania, większość pacjentek była rasy białej (80,0% w grupie otrzymującej samą chemioterapię i 75,3% w grupie otrzymującej chemioterapię+bewacyzumab), miała rozpoznanego raka płaskonabłonkowego (67,1% w grupie otrzymującej samą chemioterapię i 69,6% w grupie otrzymującej chemioterapię+bewacyzumab), miała przetrwałego/nawrotowego raka (83,6% w grupie otrzymującej samą chemioterapię i 82,8% w grupie otrzymującej chemioterapię+bewacyzumab), miała 1-2 przerzuty (72,0% w grupie otrzymującej samą chemioterapię i 76,2% w grupie otrzymującej chemioterapię+bewacyzumab), miała zajęte węzły chłonne (50,2% w grupie otrzymującej samą chemioterapię i 56,4% w grupie otrzymującej chemioterapię+bewacyzumab), okres od zakończenia leczenia związkami platyny ≥ 6 miesięcy (72,5% w grupie otrzymującej samą chemioterapię i 64,4% w grupie otrzymującej chemioterapię+bewacyzumab).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był OS. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały PFS i odsetek obiektywnych odpowiedzi. Wyniki z analizy pierwotnej oraz dalszych analiz dotyczących leczenia bewacyzumabem i pozostałymi lekami są przedstawione odpowiednio w Tabeli 25 i w Tabeli 26, kolejno.

Tabela 25 Wyniki badania GOG-0240 dotyczące skuteczności bewacyzumabu

	Chemioterapia (n=225)	Chemioterapia + bewacyzumab (n=227)
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Całkowity czas przeżycia – Analiza pierwotna[6]		
Mediana (miesiące)[1]	12,9	16,8
Hazard ratio [95% CI]	0,74 [0,58, 0,94] (wartość p[5] = 0,0132)	
Całkowity czas przeżycia – Analiza po dłuższym czasie obserwacji[7]		
Mediana (miesiące)[1]	13,3	16,8
Hazard ratio [95% CI]	0,76 [0,62, 0,94] (wartość p[5,8] = 0,0126)	
Drugorzędowe punkty końcowe		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – Analiza pierwotna[6]		
Mediana PFS (miesiące)[1]	6,0	8,3
Hazard ratio [95% CI]	0,66 [0,54, 0,81] (wartość p[5] <0,0001)	
Najlepsza całkowita odpowiedź – Analiza pierwotna[6]		
Pacjentki odpowiadające na leczenie (współczynnik odpowiedzi[2])	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95% CI dla wspólczynników odpowiedzi[3]	[27,6%, 40,4%]	[38,8%, 52,1%]
Różnice współczynników odpowiedzi	11,60%	
95% CI dla różnicy we współczynnikach odpowiedzi[4]	[2,4%, 20,8%]	
Wartość p (Test chi-kwadrat)	0,0117	

[1] estymator Kaplan-Meiera
[2] Pacjentki oraz procent pacjentek z najlepszą całkowitą odpowiedzią - potwierdzone CR lub PR; procent wyliczony na podstawie pacjentek z mierzalną chorobą na początku badania
[3] 95% CI dla jednej próby z rozkładu dwumianowego wyznaczony metodą Pearsona-Cloppera.
[4] Około 95% CI dla różnicy dwóch odsetków odpowiedzi za pomocą metody Haucka-Andersona
[5] test logarytmiczny rang (za stratyfikacją)
[6] analiza pierwotna została przeprowadzona z datą odcięcia danych w dniu 12 grudnia 2012 i jest uważana za analizę końcową
[7] analiza po dłuższym czasie obserwacji została przeprowadzone z datą odcięcia danych w dniu 07 marca 2014
[8] wartość – p dodana jest w celach opisowych

Tabela 26 Całkowity czas przeżycia pacjentów w badaniu GOG-0240 w zależności od stosowanego leczenia

Porównanie leczenia	Inny czynnik	Całkowity czas przeżycia – Analiza pierwotna[1] Współczynnik ryzyka (95% CI)	Całkowity czas przeżycia – Analiza po dłuższym czasie obserwacji [2] Współczynnik ryzyka (95% CI)
Bewacyzumab vs. Nie bewacyzumab	Cisplatyna+ Paklitaksel	0,72 (0,51, 1,02) (17,5 vs.14,3 miesięcy; p = 0,0609)	0,75 (0,55, 1,01) (17,5 vs.15,0 miesięcy; p=0,0584)
	Topotekan+ Paklitaksel	0,76 (0,55, 1,06) (14,9 vs. 11,9 miesięcy; p = 0,1061)	0,79 (0,59, 1,07) (16,2 vs. 12,0 miesięcy; p=0,1342)
Topotekan+ Paklitaksel vs. Cisplatyna+ Paklitaksel	Bewacyzumab	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 vs. 17,5 miesięcy; p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 vs 17,5 miesięcy; p= 0,3769)
	Nie Bewacyzumab	1,13 (0,81, 1,57) (11,9 vs.14,3 miesięcy; p = 0,4825)	1,08 (0,80, 1,45) (12,0 vs 15,0 miesięcy; p=0,6267)

[1] analiza pierwotna została przeprowadzona z datą odcięcia danych w dniu 12 grudnia 2012 i jest uważana za analizę końcową
[2] analiza po dłuższym czasie obserwacji została przeprowadzone z datą odcięcia danych w dniu 07 marca 2014

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań bewacyzumabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży dotyczących pacjentów z rakiem piersi, rakiem gruczołowym okrężnicy lub odbytnicy, rakiem płuca (drobnokomórkowym i niedrobnokomórkowym rakiem płuca), rakiem nerki oraz rakiem miedniczek nerkowych (z wyłączeniem pacjentów z guzem Wilmsa, nefroblastomatozą, mięsakiem jasnokomórkowym, nerczakiem mezoblastycznym, rakiem rdzeniastym nerki, guzem rabdoidalnym nerki), rakiem jajnika (z wyłączeniem mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego i guzów wywodzących się z komórek rozrodczych), rakiem jajowodu (z wyłączeniem mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego i guzów wywodzących się z komórek rozrodczych) rakiem otrzewnej (z wyłączeniem blastoma i mięsaków) oraz z rakiem szyjki i trzonu macicy.

Glejak o wysokim stopniu złośliwości
Nie stwierdzono działania przeciwnowotworowego w dwóch wcześniejszych badaniach z zastosowaniem bewacyzumabu i irynotekanu u łącznie 30 dzieci w wieku > 3 lat chorych na glejaka o wysokim stopniu złośliwości wykazującego wznowę lub progresję (CPT-11). Brak wystarczających danych, aby określić bezpieczeństwo i skuteczność bewacyzumabu u dzieci z nowo rozpoznanym glejakiem o wysokim stopniu złośliwości.

W jednoramiennym badaniu PBTC-022 18 dzieci chorych na glejaka o innej lokalizacji niż most, o wysokim stopniu złośliwości wykazującego wznowę lub progresję (włączając 8 pacjentów z glejakiem wielopostaciowym [IV stopień złośliwości wg WHO], 9 pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym [III stopień] i 1 pacjent z anaplastycznym skąpodrzewiakiem [III stopień]) było leczonych bewacyzumabem w dawce 10 mg/kg mc, w odstępie 2 tygodni, a następnie bewacyzumabem w skojarzeniu z CPT-11 (125-350 mg/m^2 pc.) podawanych co 2 tygodnie do progresji choroby. Nie stwierdzono obiektywnych (częściowych lub całkowitych) odpowiedzi radiologicznych (wg kryteriów Macdonalda). Toksyczności i działania niepożądane obejmowały nadciśnienie tętnicze i zmęczenie oraz niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego z ostrym deficytem neurologicznym.

W retrospektywnej analizie danych serii pacjentów leczonych w jednym ośrodku, 12 kolejnych dzieci (2005-2008) chorych na glejaka o wysokim stopniu złośliwości wykazującego wznowę lub progresję (3 ze stopniem złośliwości IV wg WHO, 9 ze stopniem złośliwości III) było leczonych bewacyzumabem w dawce 10 mg/kg mc. w skojarzeniu z irynotekanem (125 mg/m^2 pc.) podawanych co 2 tygodnie. Nie stwierdzono całkowitych odpowiedzi, obserwowano 2 odpowiedzi częściowe (wg kryteriów MacDonalda).

W randomizowanym badaniu II fazy (BO25041) łącznie 121 pacjentów w wieku od ≥ 3 lat do <18 lat ze świeżo rozpoznaną lokalizacją glejaka móżdżku, nadnamiotową lub podnamiotową albo konarową o wysokim stopniu złośliwości (ang. high-grade glioma, HGG) otrzymywało pooperacyjną radioterapię (RT) i adjuwantowo temozolomid (T) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu: w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie we wlewie dożylnym.

Badanie nie osiągnęło pierwszorzędowego punktu końcowego wykazującego znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. event-free survival – EFS) (ocenianego przez Centralną Komisję Oceny Radiologicznej (ang. Central Radiology Review Committee – CRRC)) w ramieniu, w którym dodano bewacyzumab do leczenia RT/T w porównaniu z grupą otrzymującą tylko RT/T (HR = 1,44; 95% CI: 0,90; 2,30). Wyniki te były zgodne z wynikami różnych analiz wrażliwości oraz wynikami uzyskanymi w klinicznie istotnych grupach. Wyniki dla wszystkich drugorzędowych punktów końcowych (EFS ocenianych przez badacza oraz ORR i OS) były zgodne, pokazując brak poprawy związanej z dodaniem bewacyzumabu w ramieniu RT/T w porównaniu z ramieniem otrzymującym tylko RT/T.

Dodanie bewacyzumabu do leczenia RT/T nie wykazywało korzyści klinicznej w badaniu BO25041 u 60 ocenianych dzieci ze świeżo rozpoznaną lokalizacją glejaka móżdżku, nadnamiotową lub podnamiotową albo konarową o wysokim stopniu złośliwości (HGG) (Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Mięsak tkanek miękkich

W randomizowanym badaniu fazy II (BO20924) u 154 pacjentów w wieku ≥ 6 miesięcy do < 18 lat z nowo rozpoznanym przerzutowym mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym i nieprążkowanokomórkowym stosowane było leczenie standardowe (terapia indukcyjna IVADO/IVA +/- leczenie miejscowe, następnie leczenie podtrzymujące z zastosowaniem winorelbiny i cyklofosfamidu) w połączeniu z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu (2,5 mg/kg mc./tydzień) przez cały okres leczenia, tj. około 18 miesięcy. W momencie końcowej analizy pierwotnej, niezależny centralny organ oceniający nie stwierdził statystycznie istotnej różnicy w czasie przeżycia bez wystąpienia zdarzenia (EFS, ang. event-free survival), stanowiącym pierwszorzędowy punkt końcowy, pomiędzy dwoma ramionami badania, przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,93 (95% CI: 0,61, 1,41; wartość p = 0,72). Różnica w ORR stwierdzona przez niezależny centralny organ oceniający pomiędzy dwoma ramionami badania wyniosła 18% (CI: 0,6%, 35,3%) u nielicznych pacjentów z guzem możliwym do oceny na początku badania i potwierdzoną odpowiedzią przed otrzymaniem jakiegokolwiek leczenia miejscowego: 27/75 pacjentów (36,0%, 95% CI: 25, 2%, 47, 9%) w ramieniu z chemioterapią i 34/63 pacjentów (54, 0%, 95% CI: 40, 9%, 66, 6%) w ramieniu z bewacyzumabem + chemioterapia. Ostateczne analizy OS nie wykazały istotnej korzyści klinicznej z dodania bewacyzumabu do chemioterapii w tej populacji pacjentów.

W badaniu klinicznym BO20924 dodanie bewacyzumabu do leczenia standardowego nie wiązało się z uzyskaniem korzyści klinicznej u 71 ocenionych pacjentów (w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat) z przerzutowym mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym i nieprążkowanokomórkowym (informacje dotyczące stosowania u dzieci patrz punkt 4.2).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 i ciężkich zdarzeń niepożądanych, była podobna w obydwu ramionach badania. W żadnym z ramion nie wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu; wszystkie zgony były spowodowane progresją choroby. W tej populacji dzieci i młodzieży bewacyzumab stosowany w połączeniu ze złożonym leczeniem standardowym wydawał się być tolerowany.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane farmakokinetyczne dla bewacyzumabu pochodzą z dziesięciu badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z guzami litymi. We wszystkich badaniach bewacyzumab był podawany we wlewie dożylnym. Szybkość wlewu ustalana była w zależności od tolerancji leku przez pacjenta, przy czym początkowy czas trwania wlewu wynosił 90 minut. Farmakokinetyka bewacyzumabu była liniowa w przedziale dawek od 1 do 10 mg/kg mc.

Dystrybucja
Typowa objętość kompartmentu centralnego (V_c) wynosiła 2,73 l oraz 3,28 l odpowiednio dla kobiet i mężczyzn, co stanowi zakres opisany dla IgG oraz innych przeciwciał monoklonalnych. Typowa objętość kompartmentu obwodowego (V_p) wynosiła 1,69 l oraz 2,35 l odpowiednio dla kobiet i mężczyzn, kiedy bewacyzumab był stosowany jednocześnie z lekami przeciwnowotworowymi. Wyniki wskazują również, że po skorygowaniu ze względu na masę ciała, wartość V_c była większa u mężczyzn (+ 20%) niż u kobiet.

Biotransformacja
Z oceny metabolizmu bewacyzumabu u królików po podaniu pojedynczej dawki dożylnej leku znakowanego izotopem ^{125}I wynika, że jego profil metaboliczny jest zbliżony do oczekiwanego profilu natywnej cząsteczki IgG, która nie wiąże się z VEGF. Metabolizm i wydalanie bewacyzumabu są podobne do tych właściwych dla endogennej IgG, tj. następują głównie drogą rozkładu proteolitycznego przez organizm, w tym przez komórki śródbłonka. Nie zależą głównie od wydalania przez nerki lub wątrobę. Związanie się IgG z fragmentem Fc receptora chroni ją przez rozkładem komórkowym i wydłuża okres półtrwania.

Eliminacja
Wartość klirensu wynosiła przeciętnie 0,188 oraz 0,220 l/dobę odpowiednio dla kobiet i mężczyzn. Po skorygowaniu ze względu na masę ciała, klirens bewacyzumabu był większy u mężczyzn (+17%) niż u kobiet. Zgodnie z modelem opartym na dwóch kompartmentach, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 18 dni dla typowej kobiety oraz 20 dni dla typowego mężczyzny.

Małe stężenie albumin oraz duża masa guza są zazwyczaj wskaźnikami ciężkości choroby. Klirens bewacyzumabu był ok. 30% szybszy w przypadku pacjentów z małym stężeniem albumin w surowicy oraz 7 % szybszy w przypadku pacjentów z dużą masą guza w porównaniu do typowych pacjentów z poziomem albumin oraz masą guza w granicach mediany.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów
W celu ustalenia wpływu zmiennych demograficznych analizowano farmakokinetykę populacyjną u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. U dorosłych wykazano brak znaczących różnic w farmakokinetyce bewacyzumabu w zależności od wieku.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek
Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę bewacyzumabu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, gdyż nerki nie są głównym organem rozkładającym lub wydalającym bewacyzumab.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby
Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę bewacyzumabu u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby, gdyż wątroba nie jest głównym organem rozkładającym lub wydalającym bewacyzumab.

Dzieci i młodzież
Farmakokinetykę bewacyzumabu oceniano u 152 dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (od 7 miesięcy do 21 lat, 5,9 do 125 kg) w czterech badaniach klinicznych, przy użyciu modelu farmakokinetyki populacyjnej. Wyniki tych badań wskazują, że klirens i objętość dystrybucji bewacyzumabu były porównywalne u dzieci i młodych dorosłych przy znormalizowaniu wyników uwzględniając masę ciała, przy czym odnotowano tendencję do zmniejszania się ekspozycji wraz z

malejącą masą ciała. Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę bewacyzumabu, jeśli brano pod uwagę masę ciała.

Farmakokinetyka bewacyzumabu została dobrze scharakteryzowana przy użyciu modelu farmakokinetycznego w populacji pediatrycznej u 70 dzieci w badaniu BO20924 (1,4 do 17,6 lat; 11,6 do 77,5 kg) oraz u 59 pacjentów w badaniu BO25041 (1 do 17 lat; 11,2 do 82,3 kg). W badaniu BO20924 ekspozycja na bewacyzumab była zasadniczo niższa w porównaniu do typowego dorosłego pacjenta przyjmującego taką samą dawkę. W badaniu BO25041, ekspozycja na bewacyzumab była podobna do typowego dorosłego pacjenta przyjmującego taką samą dawkę. W obu badaniach ekspozycja na bewacyzumab wykazywała tendencję do zmniejszania się wraz ze zmniejszaniem się masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach trwających do 26 tygodni u małp cynomolgus zaobserwowano występowanie dysplazji nasad kostnych u młodych zwierząt z otwartymi płytkami wzrostowymi przy średnich stężeniach bewacyzumabu w surowicy poniżej oczekiwanego poziomu średnich stężeń terapeutycznych u ludzi. U królików bewacyzumab hamował gojenie się ran w dawkach mniejszych od proponowanej dawki klinicznej. Działanie na proces gojenia ran okazało się w pełni przemijające.

Badania oceniające potencjalne działanie mutagenne i rakotwórcze bewacyzumabu nie były prowadzone.

Nie przeprowadzono specyficznych badań na zwierzętach w celu ustalenia wpływu na płodność. Można jednak oczekiwać ujemnego działania na płodność u kobiet, ponieważ badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u zwierząt wykazały zahamowanie dojrzewania pęcherzyków jajnikowych oraz zmniejszenie lub brak ciałek żółtych z towarzyszącym zmniejszeniem masy jajników i macicy, jak również zmniejszenie liczby cyklów miesiączkowych.

Bewacyzumab wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne u królików. Zaobserwowane zmiany obejmują zmniejszenie masy ciała u matki i płodu, zwiększoną liczbę przypadków resorpcji płodu i zwiększoną częstość występowania swoistych wad budowy i wad układu szkieletowego u płodu. Działania niepożądane na płód były obserwowane w przypadku każdej z badanych dawek, z których najmniejsza dawała średnie stężenia w surowicy około 3-krotnie większe, niż u ludzi otrzymujących lek w dawce 5 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Informacje o wadach rozwojowych płodu, obserwowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu są zawarte w punkcie 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację i 4.8 Działania niepożądane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trehalozy dwuwodzian
Sodu octan trójwodny
Kwas octowy
Polisorbat 20 (E 432)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Obserwowano zależny od stężenia profil rozkładu bewacyzumabu po rozcieńczeniu roztworem glukozy (5%).

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Nieotwartą fiolkę można przechowywać w temperaturze nieprzekraczającej 30°C przez okres do 35 dni. W przypadku gdy fiolka nie zostanie zużyta w ciągu 35 dni od wyjęcia jej z lodówki, należy ją wyrzucić, nawet jeśli w tym okresie została z powrotem umieszczona w lodówce.

Produkt leczniczy po rozcieńczeniu

Przygotowany do infuzji roztwór produktu Aybintio zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez okres do 45 dni w temperaturze od 2°C do 8°C oraz dodatkowe 72 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 30°C w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu. Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za ustalenie czasu i warunków przechowywania jest odpowiedzialna osoba podająca lek i czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że rozpuszczenie miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach pełnej aseptyki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
Nie zamrażać.
Fiolki z lekiem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania nieotwartej fiolki poza lodówką, patrz punkt 6.3.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

4 ml roztworu w fiolce (szkło typu I) z korkiem (gumowym) zawiera 100 mg bewacyzumabu
16 ml roztworu w fiolce (szkło typu I) z korkiem (gumowym) zawiera 400 mg bewacyzumabu

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie wstrząsać fiolką.

Produkt Aybintio powinien zostać przygotowany z zachowaniem zasad aseptyki przez osobę należącą do personelu medycznego, by zapewnić jałowość roztworu przygotowanego do podania. Do przygotowania produktu leczniczego Aybintio należy użyć jałowej igły i strzykawki.

Wymaganą do podania dawkę bewacyzumabu należy rozcieńczyć przy użyciu roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%). Otrzymane końcowe stężenie roztworu bewacyzumabu powinno być w zakresie od 1,4 mg/ml do 16,5 mg/ml. W większości przypadków wymaganą do podania dawkę leku Aybintio można rozcieńczyć przy użyciu roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9% do całkowitej objętości 100 ml.

Przed parenteralnym podaniem produktów leczniczych należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany produkt nie zawiera żadnych widocznych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia.

Nie obserwowano żadnych niezgodności pomiędzy produktem Aybintio a polichlorkiem winylu, torbami z poliolefin lub zestawami do infuzji.

Aybintio jest produktem do jednorazowego użycia ze względu na to, że nie zawiera on żadnych konserwantów. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 sierpnia 2020
Data przedłużenia pozwolenia: 05 czerwca 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, patrz punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa (PSURy)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aybintio 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
bewacyzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg bewacyzumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Trehalozy dwuwodzian, sodu octan trójwodny, kwas octowy, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka zawiera 4 ml roztworu
100 mg/4 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Fiolki z lekiem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1454/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Aybintio 25 mg/ml jałowy koncentrat
bewacyzumab
iv. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

100 mg/4 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aybintio 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
bewacyzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 400 mg bewacyzumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Trehalozy dwuwodzian, sodu octan trójwodny, kwas octowy, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka zawiera 16 ml roztworu
400 mg/16 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Fiolki z lekiem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1454/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Aybintio 25 mg/ml jałowy koncentrat
bewacyzumab
iv. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

400 mg/16 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Aybintio 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
bewacyzumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Aybintio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Aybintio
3. Jak stosować Aybintio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Aybintio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Aybintio i w jakim celu się go stosuje

Lek Aybintio zawiera jako substancję czynną bewacyzumab, która jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (rodzaj białka, które jest w normalnych warunkach produkowane przez układ immunologiczny w celu obrony przed zakażeniami i rakiem). Bewacyzumab łączy się wybiórczo z białkiem nazywanym ludzkim czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyń (ang. vascular endothelial growth factor - VEGF), które jest obecne w wyściółce naczyń krwionośnych i limfatycznych w organizmie. Białko VEGF powoduje wzrost naczyń krwionośnych w obrębie guza, co umożliwia zaopatrzenie go w tlen i substancje odżywcze. Połączenie bewacyzumabu z VEGF, powoduje zatrzymanie wzrostu guza nowotworowego poprzez zahamowanie powstawania naczyń krwionośnych, które zaopatrują guza w tlen i substancje odżywcze.

Aybintio jest lekiem, stosowanym w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego raka okrężnicy lub odbytnicy. Jest on stosowany w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę.

Aybintio stosuje się również w leczeniu dorosłych chorych na rozsianego raka piersi. Podczas leczenia chorych na raka piersi, lek podaje się jednocześnie z lekami chemioterapeutycznymi nazywanymi paklitaksel lub kapecytabina.

Aybintio stosuje się również w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Lek będzie podawany łącznie ze schematem chemioterapii obejmującym stosowanie platyny.

Aybintio stosuje się również w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, jeśli komórki nowotworu wykazują określone mutacje białka nazywanego receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Lek jest podawany w skojarzeniu z erlotynibem.

Aybintio stosuje się również w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego raka nerki. Podczas leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, lek podaje się jednocześnie z lekiem o nazwie interferon.

Aybintio jest również stosowany w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. U pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej lek jest podawany w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem.

U dorosłych chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których doszło do nawrotu choroby co najmniej po 6 miesiącach od czasu, kiedy po raz ostatni otrzymali chemioterapię zawierającą pochodną platyny, Aybintio będzie podawany jednocześnie z karboplatyną lub gemcytabiną lub z karboplatyną i paklitakselem.

U dorosłych chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których doszło do nawrotu choroby przed upływem 6 miesięcy od czasu, kiedy po raz ostatni otrzymali chemioterapię zawierającą pochodną platyny, produkt Aybintio będzie podawany w skojarzeniu z paklitakselem lub topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną.

Aybintio stosuje się również w leczeniu dorosłych chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy. Aybintio jest stosowany w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie z paklitakselem i topotekanem u chorych które nie mogą być leczone związkami platyny.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Aybintio

Kiedy nie stosować leku Aybintio
- jeśli pacjent ma uczulenie na bewacyzumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na produkty wytwarzane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała.
- jeśli pacjentka jest w ciąży.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Aybintio należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Aybintio może zwiększyć ryzyko wystąpienia perforacji (przedziurawienia) jelita. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta rozpoznano choroby powodujące zmiany zapalne w obrębie jamy brzusznej (np. zapalenie uchyłka, wrzody żołądka, zapalenie jelit związane z chemioterapią).

- Lek Aybintio może zwiększać ryzyko powstania nieprawidłowych połączeń pomiędzy organami lub naczyniami. Ryzyko wystąpienia połączeń pomiędzy pochwą i jakąkolwiek częścią jelit może się zwiększyć u chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.

- Lek ten może zwiększyć ryzyko krwawienia po zabiegu lub zwiększyć ryzyko opóźnienia gojenia ran po zabiegu chirurgicznym. Gdy planowany jest u pacjenta zabieg chirurgiczny lub jeśli pacjent miał większy zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 28 dni lub jeśli u pacjenta nie wygoiły się jeszcze rany po operacji, nie należy stosować leku Aybintio.

- Aybintio może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiego zakażenia skóry lub tkanek położonych głębiej pod skórą, szczególnie w przypadku przedziurawienia jelita lub problemów dotyczących gojenia ran.

- Lek Aybintio może zwiększać częstość występowania nadciśnienia tętniczego. Jeśli u pacjenta stwierdzono nadciśnienie tętnicze (podwyższone ciśnienie krwi), które nie jest dobrze kontrolowane lekami przeciwnadciśnieniowymi, należy skonsultować to z lekarzem, ponieważ jest istotne, aby przed rozpoczęciem leczenia lekiem Aybintio lekarz upewnił się, czy ciśnienie tętnicze krwi jest dobrze kontrolowane.

- Jeśli pacjent ma lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego.

- Lek ten może zwiększać ryzyko pojawienia się białka w moczu, szczególnie, jeśli pacjent choruje na nadciśnienie tętnicze.

- Ryzyko wystąpienia zakrzepów w tętnicach (rodzaj naczyń krwionośnych), może być zwiększone jeśli pacjent ma ponad 65 lat, ma cukrzycę lub występowały u niego zakrzepy w tętnicach w przeszłości. Należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ zakrzepy w tętnicach mogą spowodować zawał mięśnia sercowego i udar mózgu.

- Aybintio może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepów w żyłach (rodzaj naczyń krwionośnych).

- Lek ten może powodować krwawienie, zwłaszcza krwawienie związane z guzem. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta lub w jego rodzinie występuje skłonność do problemów z krwawieniem lub z jakiegokolwiek powodu przyjmowane są leki przeciwko tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach.

- Jest możliwe, że Aybintio może zwiększyć ryzyko krwawienia w mózgu i wokół niego. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta zdiagnozowano przerzut nowotworu do mózgu.

- Jest możliwe, że Aybintio może zwiększyć ryzyko krwawienia w płucach, łącznie z odkrztuszaniem lub pluciem krwią. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent wcześniej zauważył takie objawy.

- Lek Aybintio może zwiększać ryzyko zaburzeń czynności serca. Jest ważne, aby lekarz wiedział, czy pacjent kiedykolwiek otrzymywał antracykliny (np. doksorubicynę - specjalną chemioterapię wykorzystywaną w leczeniu niektórych nowotworów), był poddawany radioterapii klatki piersiowej lub miał chorobę serca.

- Lek ten może powodować zakażenia oraz zmniejszać liczbę neutrofili (jednego z typów białych krwinek, które chronią organizm przed zakażeniami).

- Jest możliwe, że Aybintio może powodować nadwrażliwość (w tym wstrząs anafilaktyczny) i (lub) reakcje podczas wlewu (reakcje związane z wstrzyknięciem leku). Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli pacjent miał w przeszłości kłopoty po wstrzyknięciu leku, takie jak zawroty głowy/ uczucie omdlenia, duszność, obrzęk lub wysypka na skórze.

- Objawy rzadkiej choroby neurologicznej zwanej zespołem odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) były powiązane z leczeniem lekiem Aybintio. Jeśli u pacjenta występują bóle głowy, zaburzenia widzenia, stany splątania lub napady drgawkowe z towarzyszącym wysokim ciśnieniem tętniczym lub bez niego należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, nawet jeśli powyższe stwierdzenia dotyczyły jedynie pacjenta w przeszłości.

Przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia lekiem Aybintio:
- jeżeli występuje lub w przeszłości występował u pacjenta ból w jamie ustnej lub ból zębów i (lub) szczęki/żuchwy, opuchlizna lub owrzodzenie wewnątrz jamy ustnej, drętwienie szczęki lub żuchwy, uczucie ciężkości szczęki lub żuchwy lub obluzowania zęba należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza.
- jeżeli u pacjenta planowane jest inwazyjne leczenie stomatologiczne lub operacja stomatologiczna należy poinformować lekarza stomatologa o przyjmowaniu leku Aybintio, zwłaszcza jeśli pacjent przyjmuje lub przyjmował także lek z grupy bisfosfonianów w postaci wstrzyknięcia do krwi.

Lekarz może zalecić pacjentowi kontrolę stomatologiczną przed rozpoczęciem leczenia lekiem Aybintio.

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania leku Aybintio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności jego stosowania w tych grupach chorych.

Zgłaszano przypadki martwicy kości innych niż szczęki lub żuchwy u pacjentów w wieku poniżej 18 lat leczonych lekiem Aybintio.

Lek Aybintio a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Jednoczesne stosowanie leku Aybintio z innym lekiem zwanym jabłczanem sunitynibu (lek stosowany z powodu raka nerki i raka przewodu pokarmowego) może powodować ciężkie objawy niepożądane. Należy omówić to z lekarzem, aby upewnić się, że nie zastosuje się jednocześnie tych leków.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje terapię opartą na lekach zawierających platynę lub taksany z powodu raka płuc lub rozsianego raka piersi. Takie leczenie w skojarzeniu z lekiem Aybintio może zwiększać ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Należy poinformować lekarza, czy ostatnio otrzymywano lub otrzymuje się radioterapię.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Nie stosować leku Aybintio w trakcie ciąży. Aybintio może spowodować uszkodzenie nienarodzonego dziecka, ponieważ może hamować rozwój nowych naczyń krwionośnych. Lekarz prowadzący powinien poinformować pacjenta o metodach antykoncepcji w czasie terapii lekiem Aybintio i co najmniej przez 6 miesięcy od momentu podania ostatniej dawki leku Aybintio.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, zaszła w ciążę w trakcie terapii lekiem Aybintio lub zamierza być w ciąży w niedalekiej przyszłości.

Nie karmić piersią w trakcie terapii lekiem Aybintio i co najmniej przez 6 miesięcy od momentu podania ostatniej dawki leku Aybintio, ponieważ lek może negatywnie wpływać na wzrost i rozwój dziecka.

Aybintio może wpłynąć niekorzystnie na płodność kobiety. W celu uzyskania dodatkowych informacji, należy skonsultować się z lekarzem.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn
Nie stwierdzono, żeby lek Aybintio powodował u pacjenta zmniejszenie zdolności kierowania pojazdami, posługiwania się narzędziami lub obsługi maszyn.
Jednakże, u chorych przyjmujących lek Aybintio zgłaszano przypadki senności i omdlenia. Jeżeli

wystąpią objawy wpływające na widzenie, koncentrację lub zdolność do reakcji, nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych objawów.

Lek Aybintio zawiera sód i polisorbat 20
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

Ten lek zawiera 1,6 mg polisorbatu 20 w każdej fiolce 100 mg/4 ml i 6,4 mg w każdej fiolce 400 mg/16 ml, co odpowiada stężeniu 0,4 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek reakcje alergiczne.

3. Jak stosować Aybintio

Dawka i częstość podawania
Dawka leku Aybintio wymaga dostosowania w zależności od masy ciała pacjenta i rodzaju nowotworu, jaki będzie leczony. Zalecana dawka wynosi 5 mg, 7,5 mg, 10 mg lub 15 mg na kg masy ciała pacjenta. Lekarz prowadzący zaleci dawkę odpowiednią dla danego pacjenta. Lek Aybintio jest podawany co 2 lub 3 tygodnie. Ilość infuzji dożylnych podawanych pacjentowi zależy od tego, jaka jest odpowiedź na leczenie, lek powinien być podawany do momentu, gdy stwierdza się, że przestał on być skuteczny w hamowaniu wzrostu nowotworu. Kwestie te mogą być przedyskutowane z lekarzem prowadzącym.

Sposób i droga podania
Nie wstrząsać fiolką. Lek Aybintio jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. W zależności od zaleconej dawki, całość lub część zawartości fiolki będzie rozcieńczona w roztworze chlorku sodu przed podaniem pacjentowi. Lekarz lub pielęgniarka poda rozcieńczony w ten sposób lek Aybintio w formie infuzji dożylnej (kroplówka do żyły). Pierwsza infuzja będzie podawana w ciągu 90 minut. Jeżeli pacjent dobrze tolerował pierwsze podanie, druga infuzja może być podawana w ciągu 60 minut. Kolejne można podawać w ciągu 30 minut.

Podawanie leku Aybintio powinno być czasowo przerwane, jeżeli:
- u pacjenta występują poważne przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, wymagające leczenia z zastosowaniem leków obniżających ciśnienie,
- u pacjenta wystąpią problemy z gojeniem ran po zabiegu chirurgicznym,
- pacjent poddawany jest zabiegowi chirurgicznemu.

Podawanie leku Aybintio powinno być zakończone, jeżeli:
- u pacjenta występują poważne przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, które nie poddaje się leczeniu lekami przeciwnadciśnieniowymi lub, gdy wystąpi nagłe znaczne podwyższenie ciśnienia,
- u pacjenta występuje białko w moczu oraz objawy obrzęku całego ciała,
- u pacjenta występuje perforacja (dziura) w ścianach przewodu pokarmowego,
- u pacjenta występuje nieprawidłowe połączenie lub przejście w kształcie rurki między tchawicą i przełykiem, między narządami wewnętrznymi i skórą, między pochwą i jakąkolwiek częścią jelit lub między innymi tkankami, które zazwyczaj nie są ze sobą połączone (przetoka), ocenione przez lekarza jako poważne,
- u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie skóry lub tkanek położonych głębiej pod skórą
- u pacjenta występują zakrzepy w tętnicach,
- u pacjenta występują zakrzepy w naczyniach krwionośnych płuc,
- u pacjenta występuje jakiekolwiek poważne krwawienie.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Aybintio
- u pacjenta może wystąpić ciężka migrena. W takim przypadku należy pilnie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Aybintio

- lekarz prowadzący podejmie decyzję, kiedy powinna być podana następna dawka leku Aybintio. Pacjent powinien omówić to z lekarzem prowadzącym.

Przerwanie stosowania leku Aybintio
Przerwanie podawania leku Aybintio może spowodować zatrzymanie wpływu na wzrost nowotworu. Nie należy przerywać stosowania leku Aybintio chyba że zostało to uzgodnione z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Poniżej wymienione działania niepożądane były obserwowane, gdy Aybintio był stosowany w skojarzeniu z chemioterapią. Nie oznacza to koniecznie, że działania te były powodowane przez lek Aybintio.

Reakcje alergiczne
Jeśli wystąpi reakcja alergiczna należy natychmiast poinformować lekarza lub innego członka zespołu medycznego. Objawy takiej reakcji mogą obejmować: trudności w oddychaniu lub ból w klatce piersiowej. Może również wystąpić rumień, nagłe zaczerwienienie skóry, wysypka skórna, dreszcze i uczucie zimna, nudności lub wymioty, obrzęk, zawroty głowy, szybkie bicie serca i utrata przytomności.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregoś z poniższych działań niepożądanych.

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą występować **bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) należą:
- podwyższone ciśnienie krwi,
- uczucie zdrętwienia lub mrowienia w dłoniach i stopach,
- zmniejszona liczba krwinek we krwi, włącznie z krwinkami białymi, które wspomagają zwalczanie zakażeń (mogące objawiać się gorączką), oraz krwinek, które wpływają na krzepliwość krwi,
- uczucie osłabienia oraz brak energii,
- uczucie zmęczenia,
- biegunka, nudności, wymioty i ból brzucha.

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą występować **często** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób) należą:
- perforacja jelita,
- krwawienie, w tym krwawienie w płucach u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- blokowanie tętnic przez zakrzepy,
- blokowanie żył przez zakrzepy,
- blokowanie naczyń krwionośnych płuc przez zakrzepy,
- blokowanie żył w nogach przez zakrzepy,
- niewydolność serca,
- problemy z gojeniem ran po zabiegach chirurgicznych,
- zaczerwienienie, złuszczanie, tkliwość, ból lub pęcherze na palcach lub stopach,
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych we krwi,

- osłabienie,
- zaburzenia żołądka i jelit,
- bóle mięśniowe i bóle stawów, osłabienie mięśni,
- suchość w jamie ustnej z uczuciem pragnienia i (lub) zmniejszona ilość moczu lub ciemniejsze zabarwienie moczu,
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego, płuc i dróg oddechowych, układu rozrodczego i moczowego,
- owrzodzenia w jamie ustnej i przełyku, które mogą być bolesne i powodować trudności z połykaniem,
- ból, w tym ból głowy, ból pleców, ból miednicy, ból okolicy odbytu,
- miejscowe gromadzenie się ropy,
- zakażenia, w szczególności zakażenia krwi lub pęcherza moczowego,
- niedostateczna ilość krwi dostarczana do mózgu lub udar,
- senność,
- krwawienie z nosa,
- zwiększenie częstości rytmu serca (tętna),
- zaparcia w obrębie jelit,
- nieprawidłowe wyniki badań moczu (obecność białka w moczu),
- duszność lub małe stężenia tlenu we krwi,
- zakażenia skóry lub tkanki podskórnej,
- przetoka: nieprawidłowe połączenie lub przejście w kształcie rurki między narządami wewnętrznymi i skórą lub innymi tkankami, które zazwyczaj nie są ze sobą połączone, włączając połączenia między pochwą i jelitami u chorych z rakiem szyjki macicy.
- reakcje alergiczne (objawami mogą być: trudności w oddychaniu, zaczerwienienie twarzy, wysypka, zmniejszone lub zwiększone ciśnienie krwi, zmniejszone stężenie tlenu we krwi, ból w klatce piersiowej lub nudności/wymioty).

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą występować **rzadko** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób) należą:
- nagłe, ciężkie reakcje alergiczne, w tym trudności w oddychaniu, obrzęk, zawroty głowy, szybkie bicie serca i utrata przytomności (wstrząs anafilaktyczny).

Do ciężkich działań niepożądanych, których częstość występowania **jest nieznana** (ich częstość nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych) należą:
- ciężkie zakażenie skóry lub tkanek położonych głębiej pod skórą, zwłaszcza jeśli wcześniej wystąpiły perforacje jelita lub problemy z gojeniem ran,
- szkodliwy wpływ na zdolność rozrodczą kobiet (w celu uzyskania dalszych informacji patrz akapity poniżej z wykazem działań niepożądanych),
- zaburzenie czynności mózgu objawiające się drgawkami (napady drgawkowe), bólem głowy, splątaniem oraz zaburzeniami widzenia (zwane zespołem tylnej odwracalnej encefalopatii lub PRES, ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome),
- objawy wskazujące na zmiany w normalnym funkcjonowaniu mózgu (bóle głowy, zaburzenia widzenia, splątanie lub drgawki) oraz wysokie ciśnienie krwi,
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy),
- zatykanie bardzo małych naczyń krwionośnych w nerkach,
- nieprawidłowo zwiększone ciśnienie krwi w naczyniach krwionośnych płuc, powodujące przyspieszoną pracę prawej strony serca,
- dziura w przegrodzie nosowej – płytce kostnej oddzielającej nozdrza od siebie,
- dziura w żołądku lub jelitach,
- otwarta rana lub dziura w błonie śluzowej żołądka lub jelita cienkiego (objawy mogą obejmować bóle brzucha, wzdęcia, czarne smoliste stolce lub krew w stolcu lub w wymiocinach),
- krwawienie z dolnej części jelita grubego,

- zmiany w dziąsłach z odsłonięciem kości szczęki, które nie ulegają gojeniu i mogą być związane z bólem i zapaleniem otaczających tkanek (w celu uzyskania dalszych informacji patrz akapity poniżej z wykazem działań niepożądanych),
- dziura w pęcherzyku żółciowym (objawy mogą obejmować bóle brzucha, gorączkę i nudności/wymioty).

Należy skontaktować się tak szybko jak to możliwe z lekarzem w przypadku wystąpienia któregoś z niżej wymienionych działań niepożądanych.

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) działania niepożądane, które nie były określane jako ciężkie, to:
- zaparcia,
- utrata apetytu,
- gorączka,
- problemy dotyczące oczu (w tym zwiększone łzawienie),
- zmiany w mowie,
- zmiany odczuwania smaku,
- katar,
- suchość skóry, łuszczenie i zapalenie skóry, zmiany koloru skóry,
- zmniejszenie masy ciała,
- krwawienie z nosa.

Do **częstych** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób) działań niepożądanych, które nie były ciężkie, można zaliczyć:
- zmiany głosu i chrypka.

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat występuje zwiększone ryzyko następujących działań niepożądanych:
- zakrzepy w tętnicach mogące prowadzić do udaru mózgu lub zawału mięśnia sercowego,
- zmniejszenie liczby białych krwinek we krwi oraz krwinek, które wpływają na krzepliwość krwi,
- biegunka,
- nudności,
- ból głowy,
- zmęczenie,
- zwiększone ciśnienie krwi.

Aybintio może również powodować zmiany w wynikach badań laboratoryjnych zleconych przez lekarza, w tym: zmniejszoną liczbę białych krwinek we krwi, szczególnie neutrofili (jednego z typów białych krwinek, które chronią organizm przed zakażeniami), obecność białka w moczu, zmniejszone stężenie potasu, sodu lub fosforu (substancja mineralna) we krwi, zwiększone stężenie cukru we krwi, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej (enzym), zmniejszone stężenie hemoglobiny (substancja występująca w krwinkach czerwonych przenosząca tlen), które mogą mieć ciężki charakter.

Ból w jamie ustnej, ból zębów i (lub) szczęki/żuchwy, opuchlizna lub owrzodzenie wewnątrz jamy ustnej, drętwienie szczęki lub żuchwy, uczucie ciężkości szczęki/żuchwy lub obluzowania zęba mogą być objawami uszkodzenia kości szczęki/żuchwy (martwica kości). W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy niezwłocznie poinformować lekarza onkologa oraz stomatologa.

Kobiety przed menopauzą (u których występuje cykl menstruacyjny) mogą zaobserwować nieregularne krwawienia miesięczne lub ich zaniknięcie, z możliwym upośledzeniem płodności. Jeśli pacjentka rozważa posiadanie dzieci, powinna przedyskutować tę kwestię z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia.

Lek Aybintio został wynaleziony i stworzony do leczenia chorych na raka poprzez wstrzyknięcie leku do krwioobiegu. Nie został wynaleziony ani stworzony do wstrzyknięcia do oka. W związku z tym nie jest zarejestrowany do zastosowania w ten sposób. Po podaniu leku Aybintio do oka (stosowanie niezgodne z rejestracją) mogą wystąpić poniższe działania niepożądane:

- Zakażenie lub zapalenie gałki ocznej,
- Zaczerwienienie oka, ruchome punkty lub plamy w polu widzenia (mroczki), ból oka,
- Błyski światła z mroczkami, które mogą prowadzić do częściowej utraty wzroku,
- Wzrost ciśnienia śródgałkowego,
- Krwawienie wewnątrz oka.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Aybintio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu oraz na etykiecie fiolki. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
Nie zamrażać.
Fiolki z lekiem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nieotwartą fiolkę można przechowywać w temperaturze nieprzekraczającej 30°C przez okres do 35 dni. W przypadku gdy fiolka nie zostanie zużyta w ciągu 35 dni od wyjęcia jej z lodówki, należy ją wyrzucić, nawet jeśli w tym okresie została z powrotem umieszczona w lodówce.

Roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za ustalenie czasu i warunków przechowywania jest odpowiedzialna osoba podająca lek i czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba, że roztwór do infuzji został przygotowany w jałowym środowisku. Jeśli rozcieńczenie przeprowadzono w warunkach jałowych, lek Aybintio jest stabilny przez 45 dni w temperaturze od 2°C do 8°C oraz dodatkowe 72 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 30°C.

Nie stosować leku Aybintio, jeśli zauważy się cząstki stałe lub jeśli wystąpiła zmiana jego barwy.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Aybintio
- Substancją czynną leku jest bewacyzumab. Każdy mililitr koncentratu zawiera 25 mg bewacyzumabu.
  Każda fiolka o pojemności 4 ml zawiera 100 mg bewacyzumabu, co odpowiada stężeniu 1,4 mg/ml, jeżeli roztwór jest rozcieńczany zgodnie z zaleceniami.
  Każda fiolka o pojemności 16 ml zawiera 400 mg bewacyzumabu, co odpowiada stężeniu 16,5 mg/ml, jeżeli roztwór jest rozcieńczany zgodnie z zaleceniami.

- Pozostałe składniki to trehalozy dwuwodzian, sodu octan trójwodny, kwas octowy, polisorbat 20 (E 432) (patrz punkt 2 „Lek Aybintio zawiera sód i polisorbat 20”) oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Aybintio i co zawiera opakowanie
Aybintio jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Koncentrat ma postać przezroczystego roztworu, o barwie od bezbarwnej do jasnobrązowej, dostępnego w szklanych fiolkach zamkniętych gumowym korkiem. Jedna fiolka zawiera 100 mg bewacyzumabu w 4 ml lub 400 mg bewacyzumabu w 16 ml roztworu. Każde opakowanie leku Aybintio zawiera jedną fiolkę.

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

Wytwórca:
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących bewacyzumabu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących mikroangiopatii kłębuszkowej (szklistej, okluzyjnej), pochodzących z piśmiennictwa, w tym niektórych przypadkach dodatniego wyniku po odstawieniu produktu leczniczego oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uważa, że występuje co najmniej uzasadniona możliwość związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem bewacyzumabu a mikroangiopatią kłębuszkową (szklistą, okluzyjną). Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających bewacyzumab należy odpowiednio zmienić.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących bewacyzumabu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną (substancje czynne) bewacyzumab pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.