B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Aybintio 25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
bevacizumab

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Aybintio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Aybintio
3. Come usare Aybintio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Aybintio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Aybintio e a cosa serve

Aybintio contiene il principio attivo bevacizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato (un tipo di proteine che sono normalmente prodotte dal sistema immunitario per aiutare l'organismo a difendersi da infezione e tumore). Bevacizumab si lega in modo selettivo a una proteina chiamata "fattore di crescita per l'endotelio vascolare umano" (VEGF), che è presente sul rivestimento dei vasi sanguigni e linfatici dell'organismo. La proteina VEGF determina la crescita dei vasi sanguigni all'interno del tumore; questi vasi sanguigni forniscono al tumore sostanze nutritive e ossigeno. Una volta che bevacizumab si lega al VEGF, la crescita tumorale è impedita poiché viene bloccato lo sviluppo dei vasi sanguigni che forniscono sostanze nutritive e ossigeno al tumore.

Aybintio è un medicinale utilizzato per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro in fase avanzata dell'intestino crasso, ossia del colon o del retto. Aybintio sarà somministrato in associazione a un trattamento chemioterapico a base di fluoropirimidine.

Aybintio è anche utilizzato per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro della mammella metastatico. In pazienti con questo tipo di tumore Aybintio sarà somministrato con un regime chemioterapico a base di paclitaxel o capecitabina.

Aybintio è anche utilizzato per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro del polmone non a piccole cellule in fase avanzata. Aybintio sarà somministrato insieme a un regime chemioterapico a base di platino.

Aybintio è inoltre usato per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro del polmone non a piccole cellule in fase avanzata quando le cellule tumorali presentano determinate mutazioni di una proteina chiamata recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). Aybintio sarà somministrato in associazione a erlotinib.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Aybintio è inoltre utilizzato per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro del rene in fase avanzata. In pazienti con questo tipo di tumore Aybintio sarà somministrato con un altro tipo di medicinale chiamato interferone.

Aybintio è utilizzato anche per il trattamento di pazienti adulte affette da cancro epiteliale dell'ovaio, da cancro della tuba di Falloppio o da cancro peritoneale primario in fase avanzata. In pazienti con questi tipi di tumore Aybintio sarà somministrato in associazione a carboplatino e paclitaxel. Aybintio sarà somministrato in associazione a carboplatino e gemcitabina o a carboplatino e paclitaxel quando utilizzato nelle pazienti adulte con cancro epiteliale dell'ovaio, cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primario in fase avanzata la cui malattia si è rimanifestata almeno 6 mesi dopo l'ultima volta che sono state trattate con un regime chemioterapico contenente un agente a base di platino.

Aybintio sarà somministrato in associazione a topotecan o doxorubicina liposomiale pegilata quando utilizzato nelle pazienti adulte affette da cancro epiteliale dell'ovaio, cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primario in fase avanzata la cui malattia si è rimanifestata entro 6 mesi dall'ultima volta che sono state trattate con un regime chemioterapico contenente un agente a base di platino.

Aybintio è usato anche per il trattamento delle pazienti adulte affette da cancro della cervice persistente, ricorrente o metastatico. Aybintio verrà somministrato in associazione a paclitaxel e cisplatino o, in alternativa, paclitaxel e topotecan nelle pazienti che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino.

2. Cosa deve sapere prima di usare Aybintio

Non usi Aybintio
- se è allergico (ipersensibile) a bevacizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è allergico (ipersensibile) ai prodotti derivati da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) o ad altri anticorpi ricombinanti umani o umanizzati
- se è incinta.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Aybintio:

- è possibile che Aybintio aumenti il rischio di sviluppare perforazioni nella parete intestinale. Se ha condizioni che causano infiammazione all'addome (ad esempio diverticolite, ulcere gastriche, colite associata a chemioterapia), ne discuta con il medico;

- Aybintio può aumentare il rischio di sviluppare una connessione o passaggio anormali tra due organi o vasi. La presenza di cancro della cervice persistente, ricorrente o metastatico può determinare un aumento del rischio di sviluppare connessioni tra la vagina e qualsiasi sezione del tratto gastrointestinale;

- questo medicinale può aumentare il rischio di sanguinamento o aumentare il rischio di problemi con la guarigione delle ferite dopo la chirurgia. Se deve essere sottoposto a un'operazione, se è stato sottoposto a chirurgia maggiore negli ultimi 28 giorni o se ha una ferita chirurgica non ancora cicatrizzata non deve assumere questo medicinale;

- Aybintio può aumentare il rischio di sviluppare gravi infezioni della pelle o di strati più profondi sotto la pelle, soprattutto se ha perforazioni nella parete intestinale o ha problemi con la guarigione delle ferite;

- Aybintio può aumentare l'incidenza di pressione sanguigna elevata. Se soffre di pressione sanguigna elevata non ben controllata mediante farmaci per la pressione sanguigna, ne discuta

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

con il medico. È importante accertarsi che la sua pressione sanguigna sia sotto controllo prima di iniziare il trattamento con Aybintio;

- se ha o ha avuto un aneurisma (dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno) o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno;

- questo medicinale aumenta il rischio di avere proteine nelle urine, soprattutto se soffre già di pressione sanguigna elevata;

- il rischio di sviluppare coaguli di sangue nelle arterie (un tipo di vaso sanguigno) può aumentare se ha più di 65 anni, se ha il diabete e se ha avuto precedenti coaguli di sangue nelle arterie. Parli con il medico perché coaguli di sangue possono portare ad attacchi cardiaci e ictus;

- Aybintio può anche aumentare il rischio di sviluppare coaguli di sangue nelle vene (un tipo di vaso sanguigno);

- questo medicinale può causare sanguinamento, in particolare sanguinamento correlato al tumore. Consulti il medico se lei o altri membri della sua famiglia tendete a soffrire di problemi di coagulazione o se lei sta assumendo medicinali per fluidificare il sangue per qualunque ragione;

- è possibile che Aybintio causi sanguinamento all'interno del cervello e intorno al cervello. Consulti il medico se ha un tumore metastatico che interessa il cervello;

- è possibile che Aybintio aumenti il rischio di sanguinamento nei polmoni, incluso sangue nella tosse o nella saliva. Discuta con il medico se ha notato questi eventi in passato;

- Aybintio può aumentare il rischio di sviluppare un'insufficienza cardiaca. È importante che il medico sappia se lei è stato sottoposto precedentemente a terapia con antracicline (ad esempio doxorubicina, un tipo particolare di chemioterapia utilizzata per il trattamento di alcuni tumori) o a radioterapia toracica, o se ha delle malattie cardiache;

- questo medicinale può causare infezioni e una riduzione del numero dei neutrofili (un tipo di cellule del sangue importanti per la protezione contro i batteri);

- è possibile che Aybintio causi ipersensibilità (compreso shock anafilattico) e/o reazioni da infusione (reazioni correlate all'iniezione del medicinale). Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se ha già avuto problemi dopo le iniezioni, come capogiri/senso di svenimento, mancanza di respiro, gonfiore o eruzioni cutanee;

- un raro effetto indesiderato neurologico chiamato sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) è stato associato al trattamento con Aybintio. Se ha mal di testa, disturbi della visione, confusione o crisi epilettiche con o senza aumento della pressione, contatti il medico.

Si rivolga al medico anche se quanto sopra descritto si è verificato solo in passato.

Prima di cominciare il trattamento con Aybintio o durante il trattamento con Aybintio:
- se ha avuto o ha dolore alla bocca, ai denti e/o alla mandibola/mascella, oppure gonfiore o infiammazioni nella bocca, oppure intorpidimento o senso di pesantezza alla mandibola/mascella, o perde un dente, lo riferisca immediatamente al medico e al dentista;
- se deve sottoporsi ad un trattamento dentistico invasivo o a chirurgia dentale, riferisca al dentista che è in trattamento con Aybintio, in particolare se ha ricevuto o sta ricevendo un'iniezione di bifosfonati nel sangue.

Il medico o il dentista possono suggerirle di sottoporsi a un controllo dentistico prima di iniziare il trattamento con Aybintio.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Bambini e adolescenti
La terapia con Aybintio non è raccomandata nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni in quanto né la sicurezza né i benefici sono stati stabiliti in questa popolazione di pazienti.

La morte del tessuto osseo (osteonecrosi) in ossa diverse dalla mascella è stata riscontrata in pazienti di età inferiore a 18 anni trattati con Aybintio.

Altri medicinali e Aybintio
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Associazioni di Aybintio con un altro medicinale, denominato sunitinib malato (prescritto per il tumore renale e gastrointestinale), possono causare gravi effetti indesiderati. Discuta con il medico per assicurarsi di non associare questi medicinali.

Informi il medico se sta utilizzando terapie a base di platino o taxani per cancro del polmone o della mammella metastatico. Queste terapie in associazione ad Aybintio possono aumentare il rischio di gravi effetti indesiderati.

Informi il medico se ha ricevuto di recente o sta ricevendo una radioterapia.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è in corso una gravidanza non deve usare questo medicinale. Aybintio può recare danni al bambino non ancora nato, in quanto può interrompere la formazione di nuovi vasi sanguigni. Il medico le consiglierà di utilizzare adeguate misure di contraccezione durante la terapia con Aybintio e per almeno 6 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose di Aybintio.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale o sta pianificando una gravidanza nell'immediato futuro, ne parli immediatamente con il medico.

Non deve allattare con latte materno il bambino durante il trattamento con Aybintio e per almeno 6 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose di Aybintio, poiché questo medicinale può interferire con la crescita e lo sviluppo del bambino.

Aybintio può ridurre la fertilità femminile. Consulti il medico per ulteriori informazioni.

Chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Aybintio non ha dimostrato di ridurre la capacità di guidare veicoli o usare strumenti o macchinari. Tuttavia, con l'uso di Aybintio sono stati segnalati sonnolenza e svenimento. Se manifesta sintomi che interessano la visione o concentrazione o la capacità di reazione, non guidi veicoli e non utilizzi macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

Informazioni importanti su alcuni componenti di Aybintio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, ossia essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare Aybintio

Dose e frequenza di somministrazione
La dose di Aybintio necessaria dipende dal peso corporeo e dal tipo di tumore che deve essere trattato. La dose raccomandata è di 5 mg, 7,5 mg, 10 mg o 15 mg per chilogrammo di peso corporeo. Il medico prescriverà Aybintio alla dose appropriata per lei. Il trattamento con Aybintio le verrà somministrato una volta ogni 2 o 3 settimane. Il numero di infusioni che riceverà dipenderà dalla sua risposta al

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

trattamento; comunque, dovrebbe continuare a ricevere questo trattamento fino a quando Aybintio non sarà più in grado di bloccare la crescita del tumore. Il medico ne discuterà con lei.

Modo e via di somministrazione
Non agitare il flaconcino. Aybintio è un concentrato per soluzione per infusione. A seconda della dose che le verrà prescritta, una parte del contenuto del flaconcino o l'intero flaconcino di Aybintio saranno diluiti con una soluzione di sodio cloruro prima dell'uso. Il medico o l'infermiere le somministreranno questa soluzione diluita di Aybintio con un'infusione endovenosa (una flebo in vena). La prima infusione le verrà somministrata nell'arco di 90 minuti. Se questa sarà ben tollerata, la seconda infusione potrà essere somministrata nell'arco di 60 minuti. Le infusioni successive le possono essere somministrate nell'arco di 30 minuti.

La somministrazione di Aybintio deve essere interrotta temporaneamente
- se insorgono problemi di pressione sanguigna elevata grave, che richiedano un trattamento con medicinali per controllare la pressione sanguigna,
- se ha problemi di guarigione delle ferite dopo intervento chirurgico,
- se deve essere sottoposto a un'operazione chirurgica.

La somministrazione di Aybintio deve essere interrotta definitivamente se insorge uno dei seguenti problemi
- pressione sanguigna elevata grave che non si riesca a tenere sotto controllo con farmaci anti-ipertensivi, oppure aumento improvviso e grave della pressione sanguigna,
- presenza di proteine nelle urine associate a edema (gonfiore del corpo),
- perforazione della parete intestinale,
- una connessione o un passaggio anomali fra trachea ed esofago, organi interni e cute, vagina e qualsiasi sezione del tratto gastrointestinale, oppure tra altri tessuti che non sono normalmente connessi (fistola), e che sono giudicati dal medico come gravi,
- gravi infezioni della pelle o degli strati più profondi sotto la pelle,
- coaguli di sangue nelle arterie,
- coaguli di sangue nei vasi sanguigni polmonari,
- sanguinamento grave di qualunque tipo.

Se viene somministrata una dose eccessiva di Aybintio
- può manifestare una grave emicrania. In questo caso, si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se dimentica di prendere una dose di Aybintio
- il medico deciderà il momento più opportuno per farle assumere la dose successiva di Aybintio. Discuta di ciò con il medico.

Se interrompe il trattamento con Aybintio
Interrompere il trattamento con Aybintio può far cessare l'azione di contenimento della crescita tumorale. Non interrompa il trattamento con Aybintio prima di aver consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono stati osservati in pazienti trattati con Aybintio associato a chemioterapia. Ciò non significa che tali effetti indesiderati siano stati necessariamente determinati da Aybintio.

Reazioni allergiche
Se dovesse avere una reazione allergica, si rivolga immediatamente al medico o ad un membro del personale medico. I segni possono includere: difficoltà a respirare o dolore al torace. Possono anche verificarsi arrossamento della pelle o vampate o eruzione cutanea, brividi di freddo e tremori, sensazione di malessere (nausea) o vomito, gonfiore, giramenti di testa, battito cardiaco accelerato e perdita di coscienza.

Se dovesse manifestare uno degli effetti indesiderati descritti sotto, chieda immediatamente aiuto.

Effetti indesiderati gravi, che possono risultare **molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10)**,** includono:
- pressione sanguigna elevata,
- sensazione di intorpidimento o formicolio alle mani o ai piedi,
- riduzione del numero delle cellule del sangue, tra cui globuli bianchi, che agiscono contro le infezioni (questa può essere accompagnata da febbre), e delle cellule che contribuiscono alla coagulazione del sangue,
- sensazione di debolezza e mancanza di energia,
- stanchezza,
- diarrea, nausea, vomito e dolore addominale.

Effetti indesiderati gravi, che possono risultare **comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10), includono:
- perforazione intestinale,
- sanguinamento, incluso sanguinamento nei polmoni nei pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule,
- arterie bloccate da un coagulo di sangue,
- vene bloccate da un coagulo di sangue,
- vasi sanguigni polmonari bloccati da un coagulo di sangue,
- vene delle gambe bloccate da un coagulo di sangue,
- insufficienza cardiaca,
- problemi di guarigione delle ferite dopo intervento chirurgico,
- arrossamento, desquamazione, indolenzimento, dolore o formazione di vesciche sulle dita delle mani o sui piedi,
- riduzione del numero dei globuli rossi del sangue,
- mancanza di energia,
- disturbi allo stomaco e all’intestino,
- dolore muscolare e articolare, debolezza muscolare,
- secchezza della bocca associata a sete e/o urine ridotte o scure,
- infiammazione della mucosa orale, dell’intestino, dei polmoni e delle vie aeree, dell’apparato riproduttivo e urinario,
- ulcere nella bocca e nell’esofago che possono causare dolore e difficoltà a deglutire,
- dolore, incluso mal di testa, mal di schiena e dolore in corrispondenza della zona del bacino e dell’ano,
- ascessi localizzati,
- infezione, e in particolare infezione nel sangue o nella vescica,
- ridotto afflusso di sangue al cervello o ictus,
- sonnolenza,
- sangue dal naso,
- aumento della frequenza cardiaca (pulsazioni),
- blocco intestinale,
- alterazione degli esami delle urine (presenza di proteine nelle urine),

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- affanno o ridotti livelli di ossigeno nel sangue,
- infezioni della pelle o degli strati più profondi della cute,
- fistole: connessione tubolare anormale tra organi interni e cute o altri tessuti che non sono normalmente collegati tra loro, incluse connessioni tra vagina e tratto gastrointestinale in pazienti affette da cancro della cervice,
- reazioni allergiche (i segni possono includere respirazione difficoltosa, arrossamento del viso, eruzione cutanea, bassa o alta pressione sanguigna, basso livello di ossigeno nel sangue, dolore al torace, o nausea/ vomito).

Effetti indesiderati gravi di frequenza **rara** (possono interessare fino a 1 persona su 1000), includono:
reazione allergica improvvisa e severa con respirazione difficoltosa, gonfiore, giramenti di testa, battito cardiaco accelerato, sudorazione e perdita di coscienza (shock anafilattico).

Effetti indesiderati gravi di frequenza **non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) includono:
- infezioni gravi della pelle o degli strati più profondi sotto la pelle, soprattutto se ha avuto perforazioni nella parete intestinale o problemi con la guarigione delle ferite,
- un effetto negativo sulla capacità delle donne di avere figli (vedere i paragrafi successivi all'elenco degli effetti indesiderati per ulteriori raccomandazioni),
- una condizione del cervello con sintomi quali convulsioni (crisi convulsive), mal di testa, confusione e alterazioni della visione (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, PRES)),
- sintomi che suggeriscono alterazioni della normale funzione cerebrale (mal di testa, disturbi visivi, confusione o convulsioni) e pressione sanguigna elevata,
- dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose).
- ostruzione di un piccolo(i) vaso(i) sanguigno(i) nel rene,
- un'anomala pressione sanguigna elevata nei vasi dei polmoni che rende il funzionamento della parte destra del cuore più difficile del normale,
- perforazione della parete di cartilagine che separa le narici,
- perforazione dello stomaco o dell'intestino,
- una ferita aperta o una perforazione nel rivestimento dello stomaco o dell'intestino tenue (i segni possono includere dolore addominale, sensazione di gonfiore, feci nere catramose, sangue nelle feci o sangue nel vomito),
- sanguinamento dalla parte inferiore dell'intestino crasso,
- lesioni alle gengive, con esposizione di un osso della mandibola/mascella che non guarisce, che possono essere associate a dolore e infiammazione del tessuto circostante (vedere i paragrafi successivi all'elenco degli effetti indesiderati per ulteriori raccomandazioni),
- perforazione della cistifellea (sintomi e segni possono includere dolore addominale, febbre e nausea/vomito).

Se dovesse manifestare uno degli effetti indesiderati descritti sotto, chieda immediatamente aiuto.

Effetti indesiderati **molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10), che non sono risultati gravi, includono:

- stitichezza,
- perdita di appetito,
- febbre,
- problemi agli occhi (inclusa l'aumentata lacrimazione),
- alterazioni del linguaggio,
- alterazione del senso del gusto,
- naso che cola,
- pelle secca, desquamazione e infiammazione della pelle, cambiamento del colore della pelle,
- perdita di peso corporeo,
- sangue dal naso.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Effetti indesiderati **comuni** (possono interessare fino a 1 persona a 10), che non sono risultati gravi, includono:
- cambiamenti della voce e raucedine.

I pazienti con più di 65 anni presentano un maggiore rischio di avere i seguenti effetti indesiderati:
- coaguli di sangue nelle arterie, che possono determinare ictus o attacco cardiaco,
- riduzione del numero di globuli bianchi e delle cellule che contribuiscono alla coagulazione del sangue,
- diarrea,
- senso di malessere,
- mal di testa,
- senso di affaticamento,
- pressione sanguigna elevata.

Aybintio può inoltre determinare alterazioni nei risultati delle analisi di laboratorio prescritte dal medico. Queste comprendono: una riduzione del numero di globuli bianchi, in particolare dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi che aiuta a proteggere dalle infezioni) nel sangue; presenza di proteine nelle urine; riduzione del potassio, del sodio o del fosforo (un minerale) nel sangue; aumento della glicemia; aumento della fosfatasi alcalina (un enzima) nel sangue; aumento della creatinina sierica (una proteina misurata attraverso le analisi del sangue per valutare come funzionano i suoi reni); riduzione dell'emoglobina (che si trova nei globuli rossi e trasporta l'ossigeno), che può essere grave.

Dolore in bocca, ai denti e/o alla mandibola/mascella, gonfiore o vesciche nella bocca, intorpidimento o sensazione di pesantezza alla mandibola/mascella o perdita di un dente. Questi possono essere segni e sintomi di danno all'osso della mandibola/mascella (osteonecrosi). Informi immediatamente il medico e il dentista se si verifica uno di questi effetti.

Donne in premenopausa (donne che hanno un ciclo mestruale) possono notare irregolarità dei cicli mestruali, assenza di mestruazioni e possono avere conseguenze negative sulla fertilità. Qualora stia considerando di avere figli, consulti il medico prima di iniziare il trattamento.

Aybintio è stato sviluppato e realizzato per il trattamento del tumore mediante iniezione endovenosa. Non è stato sviluppato o realizzato per la somministrazione mediante iniezione all'interno dell'occhio. Non è quindi autorizzato l'utilizzo di questa via di somministrazione. Quando Aybintio è iniettato direttamente all'interno dell'occhio (uso non approvato), si possono manifestare i seguenti effetti indesiderati:

- infezione o infiammazione del bulbo oculare,
- arrossamento dell'occhio, comparsa di particelle o punti fluttuanti nel campo visivo ("mosche volanti"), dolore all'occhio,
- lampi di luce e "mosche volanti" che progrediscono fino alla perdita di parte del campo visivo,
- aumento della pressione dell'occhio,
- emorragie dell'occhio.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Aybintio

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'imballaggio esterno e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il flaconcino chiuso può essere conservato a temperature non superiori a 30°C per un periodo massimo di 35 giorni. Il flaconcino deve essere eliminato se non viene utilizzato entro 35 giorni dalla rimozione dal frigorifero, anche qualora sia stato rimesso in frigorifero durante tale periodo.

Le soluzioni per infusione devono essere utilizzate immediatamente dopo essere state diluite. Nel caso in cui l'utilizzo non fosse immediato, l'utilizzatore è da ritenersi responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione, che normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che le soluzioni per infusione non siano state preparate in un ambiente sterile. Se la diluizione è avvenuta in un ambiente sterile, Aybintio è stabile per 45 giorni a temperatura compresa tra 2°C e 8°C più ulteriori 72 ore a temperature non superiori a 30°C.

Non usi Aybintio se nota materiale particellare o variazioni di colore prima della somministrazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Aybintio

- Il principio attivo è bevacizumab. Ogni mL di concentrato contiene 25 mg di bevacizumab.
  Ogni flaconcino da 4 mL contiene 100 mg di bevacizumab, corrispondenti a 1,4 mg/mL quando diluiti come raccomandato.
  Ogni flaconcino da 16 mL contiene 400 mg di bevacizumab, corrispondenti a 16,5 mg/mL quando diluiti come raccomandato.
- Gli altri componenti sono trealosio diidrato, sodio fosfato, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Aybintio e contenuto della confezione
Aybintio è un concentrato per soluzione per infusione. Il concentrato è un liquido limpido, da incolore a marrone chiaro in un flaconcino di vetro chiuso con un tappo di gomma. Ogni flaconcino contiene 100 mg di bevacizumab in 4 mL di soluzione o 400 mg di bevacizumab in 16 mL di soluzione. Ogni confezione di Aybintio contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Paesi Bassi
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Produttore
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoni@organon.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per bevacizumab, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Le reazioni di tipo anafilattico e anafilattoide sono incluse nella sezione 4.8 del RCP come "Ipersensibilità/ reazioni all'infusione". Tuttavia, alla luce dei dati disponibili sullo shock anafilattico tratti dalla letteratura e dai report di segnalazione spontanea che includono una stretta relazione temporale, un de-challenge e/o un re-challenge positivo e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC considera che la relazione causale tra bevacizumab e lo shock anafilattico sia almeno una ragionevole possibilità.

Il PRAC ha concluso che le informazioni dei prodotti contenenti bevacizumab devono essere modificate di conseguenza**.**

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su bevacizumab il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti bevacizumab sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).