

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lextemy 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter Konzentrat enthält 25 mg Bevacizumab\*.

Jede Durchstechflasche zu 4 ml enthält 100 mg Bevacizumab.

Jede Durchstechflasche zu 16 ml enthält 400 mg Bevacizumab.

Zur Verdünnung und sonstige Hinweise zur Handhabung, siehe Abschnitt 6.6.

\*Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche zu 4 ml enthält 4,196 mg Natrium.

Jede Durchstechflasche zu 16 ml enthält 16,784 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach braune Flüssigkeit mit einem pH von 5,70 bis 6,40, einer Osmolalität von 0,251 – 0,311 Osmol/kg und frei von sichtbaren Partikeln.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Lextemy wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet.

Lextemy wird in Kombination mit Paclitaxel zur *First-Line*-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Zu weiteren Informationen wie auch zum humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-Status siehe Abschnitt 5.1.

Lextemy wird in Kombination mit Capecitabin zur *First-Line*-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Lextemy in Kombination mit Capecitabin therapiert werden. Zu weiteren Informationen wie auch zum HER2-Status siehe Abschnitt 5.1.

Lextemy wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur *First-Line*-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.

Lextemy wird in Kombination mit Erlotinib zur *First-Line*-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

Lextemy wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur *First-Line*-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet.

Lextemy wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den *International Federation of Gynecology and Obstetrics* [FIGO]-Stadien IIIB, IIIC und IV angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

Lextemy wird in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin – oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können – zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Applikation von Lextemy muss stets unter Aufsicht eines in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arztes erfolgen.

### Dosierung

#### Metastasiertes Kolorektalkarzinom

Die empfohlene, als intravenöse Infusion applizierte Lextemy-Dosis beträgt entweder 5 mg/kg oder 10 mg/kg Körpergewicht (KG) einmal alle 2 Wochen oder 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg KG einmal alle 3 Wochen.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen.

#### Metastasiertes Mammakarzinom

Die empfohlene Lextemy-Dosis beträgt 10 mg/kg KG einmal alle 2 Wochen oder 15 mg/kg KG einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen.

#### Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

##### *First-Line-Behandlung des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinoms in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie*

Lextemy wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie und in der Folge bis zum Fortschreiten der Erkrankung als Monotherapie angewendet.

Die empfohlene Lextemy Dosis beträgt 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg KG einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.

Der klinische Nutzen bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom wurde sowohl mit der 7,5-mg/kg- als auch mit der 15-mg/kg-Dosierung gezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen.

#### *First-Line-Behandlung des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinoms mit EGFR-aktivierenden Mutationen in Kombination mit Erlotinib*

Vor Beginn einer Behandlung mit der Kombination von Lextemy und Erlotinib sollte ein Test auf EGFR-Mutationen durchgeführt werden. Es ist wichtig, eine gut validierte und robuste Methode zu wählen, um falsch negative oder falsch positive Bestimmungen zu vermeiden.

Wird Lextemy zusätzlich zu Erlotinib gegeben, beträgt die empfohlene Lextemy Dosis 15 mg/kg KG einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Lextemy zusätzlich zu Erlotinib bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortzuführen.

Zur Dosierung und Art der Anwendung von Erlotinib, beachten Sie bitte die Fachinformation von Erlotinib.

#### *Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Nierenzellkarzinom*

Die empfohlene Lextemy Dosis beträgt 10 mg/kg KG einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen.

#### *Epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primäres Peritonealkarzinom*

##### *Primärbehandlung*

Lextemy wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, angewendet.

Die empfohlene Lextemy Dosis beträgt 15 mg/kg KG einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.

##### *Zervixkarzinom*

Lextemy wird in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapie-Schemata verabreicht: Paclitaxel und Cisplatin oder Paclitaxel und Topotecan.

Die empfohlene Dosis von Lextemy beträgt 15 mg/kg KG einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Spezielle Patientengruppen*

##### *Ältere Patienten*

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### *Nierenfunktionsstörung*

Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

### *Leberfunktionsstörung*

Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Es gibt in den Anwendungsgebieten Kolon-, Rektum-, Brust-, Lungen-, Ovarial-, Eileiter-, Peritoneal-, Zervix- und Nierenkarzinom keinen relevanten Nutzen von Bevacizumab bei Kindern und Jugendlichen.

### Art der Anwendung

Lextemy wird intravenös angewendet. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als intravenöse Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen.

Lextemy sollte nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion angewendet werden.

Eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen wird nicht empfohlen. Wenn erforderlich, sollte die Behandlung entweder dauerhaft abgesetzt oder, wie in Abschnitt 4.4 beschrieben, zeitweilig ausgesetzt werden.

### Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Lextemy Infusionslösungen dürfen nicht mit Glucoselösungen gemischt oder zusammen appliziert werden. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Magen-Darm(GI)-Perforationen und Fisteln (siehe Abschnitt 4.8)

Bei Patienten unter Bevacizumab-Behandlung kann das Risiko einer Magen-Darm-Perforation und einer Gallenblasenperforation erhöht sein. Ein intraabdomineller Entzündungsprozess kann bei Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom ein Risikofaktor für Magen-Darm-Perforationen sein. Bei der Behandlung dieser Patienten ist daher Vorsicht geboten. Eine vorausgegangene Strahlentherapie ist ein Risikofaktor für Gastrointestinal(GI)-Perforationen bei Patienten, die gegen persistierendes, rezidivierendes oder metastasiertes Zervixkarzinom mit Bevacizumab behandelt werden. Alle Patienten mit GI-Perforationen erhielten zuvor eine

Strahlentherapie. Bei Patienten, die eine Magen-Darm-Perforation entwickeln, ist die Behandlung dauerhaft abzusetzen.

#### GI-vaginale Fisteln in Studie GOG-0240

Patienten, die gegen persistierendes, rezidivierendes oder metastasiertes Zervixkarzinom mit Bevacizumab behandelt werden, unterliegen einem erhöhten Risiko für Fisteln zwischen der Vagina und dem GI-Trakt (gastrointestinal-vaginale Fisteln). Eine vorausgegangene Strahlentherapie ist ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von GI-vaginalen Fisteln. Alle Patienten mit GI-vaginalen Fisteln erhielten zuvor eine Strahlentherapie. Ein Krebsrezidiv im Bereich der vorausgegangenen Bestrahlung ist ein zusätzlicher wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von GI-vaginalen Fisteln.

#### Nicht-GI-Fisteln (siehe Abschnitt 4.8)

Bei Anwendung von Bevacizumab besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Fisteln. Bei Patienten mit ösophago-trachealen Fisteln oder anderen Fisteln vom Grad 4 gemäß der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des *National Cancer Institutes* (NCI) (NCI-CTCAE v.3) der USA muss Bevacizumab dauerhaft abgesetzt werden. Zur Anwendung von Bevacizumab bei Patienten mit anderen Fisteln liegen nur begrenzte Informationen vor. Im Falle von inneren Fisteln, die nicht im Gastrointestinaltrakt auftreten, sollte ein Absetzen von Bevacizumab in Betracht gezogen werden.

#### Komplikationen der Wundheilung (siehe Abschnitt 4.8)

Bevacizumab kann die Wundheilung beeinträchtigen. Es wurden schwerwiegende Komplikationen bei der Wundheilung, einschließlich Komplikationen an Anastomosen, mit tödlichem Ausgang berichtet. Die Behandlung soll frühestens 28 Tage nach einem größeren operativen Eingriff oder erst nach völliger Abheilung der Operationswunde eingeleitet werden. Bei Patienten, bei denen es unter der Therapie zu Wundheilungsstörungen kommt, soll die Behandlung bis zum völligen Abheilen der Wunde abgesetzt werden. Vor einem elektiven Eingriff muss die Therapie abgesetzt werden.

Nekrotisierende Faszitis, einschließlich tödlicher Fälle, ist bei mit Bevacizumab behandelten Patienten selten berichtet worden. Diese Erkrankung tritt gewöhnlich sekundär bei Wundheilungskomplikationen, Magen-Darm-Perforation oder Fistelbildung auf. Bei Patienten, die eine nekrotisierende Faszitis entwickeln, soll die Therapie mit Bevacizumab abgebrochen werden und umgehend eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

#### Hypertonie (siehe Abschnitt 4.8)

Die Inzidenz von Hypertonie war bei Patienten unter Behandlung mit Bevacizumab erhöht. Klinische Sicherheitsdaten lassen vermuten, dass die Inzidenz der Hypertonie wahrscheinlich dosisabhängig ist. Eine vorbestehende Hypertonie sollte vor Beginn der Behandlung mit Bevacizumab angemessen eingestellt werden. Zur Wirkung von Bevacizumab bei Patienten mit nicht eingestellter Hypertonie zum Zeitpunkt der Einleitung der Behandlung liegen keine Erkenntnisse vor. Während der Therapie sollte der Blutdruck generell überwacht werden.

In den meisten Fällen konnte die Hypertonie durch eine individuell angepasste, blutdrucksenkende Standardbehandlung angemessen eingestellt werden. Bei Patienten, die eine cisplatinhaltige Chemotherapie erhalten, wird die Gabe von Diuretika zur Einstellung der Hypertonie nicht empfohlen. Wenn eine medizinisch bedeutsame Hypertonie nicht angemessen durch eine blutdrucksenkende Behandlung eingestellt werden kann oder wenn der Patient eine hypertensive Krise oder eine hypertensive Enzephalopathie entwickelt, ist Bevacizumab dauerhaft abzusetzen.

#### Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (siehe Abschnitt 4.8)

Es liegen seltene Berichte von mit Bevacizumab behandelten Patienten vor, die Zeichen und Symptome eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) entwickelten. Hierbei handelt es sich um eine seltene neurologische Störung, die sich unter anderem in folgenden Anzeichen und Symptomen äußern kann: epileptische Anfälle, Kopfschmerzen, veränderter Geisteszustand, Sehstörungen oder kortikale Erblindung, mit oder ohne assoziierte Hypertonie. Die Diagnose eines PRES muss durch bildgebende Verfahren, vorzugsweise eine Magnetresonanztomographie (MRT), bestätigt werden. Bei Patienten, die ein PRES entwickeln, wird eine Behandlung der spezifischen Symptome einschließlich Blutdruckkontrolle empfohlen. Außerdem sollte Bevacizumab abgesetzt

werden. Zur Sicherheit einer erneuten Anwendung von Bevacizumab bei Patienten, die bereits früher ein PRES entwickelt haben, liegen keine Erkenntnisse vor

#### Proteinurie (siehe Abschnitt 4.8)

Bei Patienten mit Hypertonie in der Anamnese liegt möglicherweise ein erhöhtes Risiko vor, unter Bevacizumab-Therapie eine Proteinurie zu entwickeln. Es gibt Hinweise darauf, dass unter Bevacizumab-Therapie dosisabhängig eine Proteinurie aller Schweregrade gemäß der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v.3) des *National Cancer Institutes* (NCI) der USA auftreten kann. Vor Beginn und im Verlauf der Behandlung wird die Überwachung des Proteins im Urin mittels Urin-Teststreifen empfohlen. Eine Grad-4-Proteinurie (nephrotisches Syndrom) wurde bei bis zu 1,4 % der mit Bevacizumab behandelten Patienten beobachtet. Bei Auftreten eines nephrotischen Syndroms (NCI-CTCAE v.3) soll die Therapie dauerhaft abgesetzt werden.

#### Arterielle Thromboembolie (siehe Abschnitt 4.8)

In klinischen Studien war die Inzidenz arterieller thromboembolischer Ereignisse einschließlich zerebrovaskulärer Ereignisse, transitorischer ischämischer Attacken und Myokardinfarkten bei Patienten unter Bevacizumab-Behandlung in Kombination mit einer Chemotherapie höher als bei Patienten, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden.

Patienten unter Behandlung mit Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie und mit arterieller Thromboembolie in der Anamnese, Diabetes oder mit einem Lebensalter von über 65 Jahren unterliegen einem erhöhten Risiko für thromboembolische Nebenwirkungen während der Therapie. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Bevacizumab ist Vorsicht geboten.

Die Behandlung ist bei Auftreten arterieller thromboembolischer Ereignisse dauerhaft abzusetzen.

#### Venöse Thromboembolie (siehe Abschnitt 4.8)

Während einer Bevacizumab-Behandlung besteht ein Risiko für die Patienten hinsichtlich der Entwicklung venöser thromboembolischer Nebenwirkungen, einschließlich Lungenembolie. Patienten, die mit Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin gegen persistierendes, rezidivierendes oder metastasiertes Zervixkarzinom behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse.

Bei Patienten mit lebensbedrohlichen (Grad 4) thromboembolischen Ereignissen, einschließlich Lungenembolie (NCI-CTCAE v.3), muss Bevacizumab abgesetzt werden. Patienten mit thromboembolischen Ereignissen vom Grad  $\leq 3$  (NCI-CTCAE v.3) müssen engmaschig überwacht werden.

#### Blutungen

Patienten, die mit Bevacizumab behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für Blutungen, insbesondere tumorassoziiertes Blutungen. Bei Patienten, bei denen unter Behandlung mit Bevacizumab Blutungen 3. oder 4. Grades (NCI-CTCAE v.3) auftreten, ist die Behandlung mit Bevacizumab daher dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit unbehandelten ZNS-Metastasen wurden, gestützt auf bildgebende Verfahren, klinische Zeichen oder Symptome, routinemäßig aus klinischen Studien mit Bevacizumab ausgeschlossen. Daher wurde bei diesen Patienten das Risiko von Blutungen im Zentralnervensystem (ZNS) nicht prospektiv in randomisierten klinischen Studien untersucht (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen hinsichtlich klinischer Zeichen und Symptome von ZNS-Blutungen beobachtet werden. Im Falle intrakranieller Blutungen soll die Bevacizumab-Behandlung abgesetzt werden.

Zum Sicherheitsprofil von Bevacizumab bei Patienten mit angeborenen hämorrhagischen Diathesen, erworbener Koagulopathie oder bei Patienten, die zur Behandlung einer Thromboembolie vor Beginn der Bevacizumab-Therapie mit Antikoagulanzen in voller Dosis behandelt wurden, liegen keine Informationen vor, da diese Patienten von klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Die Einleitung einer Behandlung bei diesen Patienten sollte daher sorgfältig überlegt werden. Jedoch war offenbar bei Patienten, die unter der Therapie eine Venenthrombose entwickelten, die Häufigkeit von Blutungen

der Schweregrade 3 oder höher (NCI-CTCAE v.3) nicht erhöht, wenn sie gleichzeitig Warfarin in voller Dosishöhe und Bevacizumab erhielten.

#### Lungeneinblutung/Bluthusten

Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, die mit Bevacizumab behandelt wurden, können dem Risiko schwerwiegender und manchmal tödlich verlaufender Lungeneinblutung/Bluthusten unterliegen. Patienten mit kürzlich aufgetretener Lungeneinblutung/Bluthusten (> 2,5 ml Blut) dürfen nicht mit Bevacizumab behandelt werden.

#### Aneurysmen und Arteriendissektionen

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Bevacizumab sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

#### Kongestive Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.8)

Fälle von kongestiver Herzinsuffizienz wurden in klinischen Studien berichtet. Die Befunde reichten von asymptomatischer Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction bis zu symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz, die eine Behandlung oder Hospitalisierung erforderte. Bei der Behandlung von Patienten mit klinisch bedeutsamer kardiovaskulärer Erkrankung mit Bevacizumab, wie z. B. bei vorbestehender koronarer Herzkrankheit oder kongestiver Herzinsuffizienz, ist Vorsicht geboten.

Die meisten Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz litten unter einem metastasierten Mammakarzinom und hatten eine vorhergehende Anthracyclin-Behandlung oder eine vorhergehende Strahlentherapie der linken Brustwand erhalten oder hatten andere Risikofaktoren für eine kongestive Herzinsuffizienz.

Bei Patienten in der AVF3694g Studie, die zum ersten Mal eine Behandlung mit Anthracyclinen erhielten, wurde in der Anthracyclin+Bevacizumab-Gruppe kein vermehrtes Auftreten von kongestiven Herzinsuffizienzen jeglicher Grade beobachtet, im Vergleich zu der Gruppe, die nur mit Anthracyclinen behandelt wurde. Kongestive Herzinsuffizienzen 3. Grades oder höher traten bei Patienten, die Bevacizumab zusammen mit einer Chemotherapie erhielten, geringfügig häufiger auf als bei Patienten, die nur Chemotherapie erhielten. Dies stimmt mit Ergebnissen von Patienten aus anderen Studien zum metastasierten Mammakarzinom überein, die nicht gleichzeitig mit Anthracyclinen behandelt wurden (NCI-CTCAE v.3) (siehe Abschnitt 4.8).

#### Neutropenie und Infektionen (siehe Abschnitt 4.8)

Bei Patienten, die mit einer myelotoxischen Chemotherapie und Bevacizumab behandelt wurden, wurden im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie erhöhte Inzidenzen von schwerer Neutropenie, febriler Neutropenie oder Infektion mit oder ohne schwere Neutropenie (einschließlich einiger Todesfälle) beobachtet. Diese Fälle wurden hauptsächlich bei Kombinationstherapien mit Platin oder Taxanen zur Behandlung des NSCLC und des metastasierten Mammakarzinoms sowie bei Kombinationstherapien mit Paclitaxel und Topotecan zur Behandlung von persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom beobachtet.

#### Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen (siehe Abschnitt 4.8)

Für die Patienten besteht ein Risiko für die Entwicklung von Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen. Eine engmaschige Überwachung des Patienten während und nach der Gabe von Bevacizumab wird, wie bei allen Infusionen von therapeutischen humanisierten monoklonalen Antikörpern, empfohlen. Wenn eine Reaktion auftritt, sollte die Infusion abgesetzt und eine angemessene medizinische Therapie durchgeführt werden. Eine systematische Prämedikation ist nicht erforderlich.

#### Kiefernekrose (siehe Abschnitt 4.8)

Bei Krebspatienten unter Bevacizumab Behandlung sind Fälle von Kiefernekrosen berichtet worden. Die Mehrzahl dieser Patienten wurde vorher oder gleichzeitig intravenös mit Bisphosphonaten

behandelt, was ein bekanntes Risiko für die Entstehung von Kiefernekrosen darstellt. Bei gleichzeitiger oder aufeinanderfolgender Anwendung von Bevacizumab und intravenösen Bisphosphonaten ist daher besondere Vorsicht geboten.

Invasive zahnärztliche Eingriffe stellen ebenfalls einen zusätzlichen Risikofaktor dar. Vor Beginn einer Behandlung mit Bevacizumab sollten eine zahnärztliche Untersuchung und geeignete zahnmedizinische Vorsorgemaßnahmen erwogen werden. Bei Patienten, die intravenös Bisphosphonate erhalten oder erhalten haben, sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nach Möglichkeit vermieden werden.

#### Intravitreale Anwendung

Die Formulierung von Bevacizumab wurde nicht für die intravitreale Anwendung entwickelt.

#### Augenerkrankungen

Nach nicht zugelassener intravitrealer Anwendung von Bevacizumab, hergestellt aus Durchstechflaschen für die intravenöse Anwendung bei Krebspatienten, wurden Einzelfälle und Cluster schwerwiegender unerwünschter Ereignisse am Auge berichtet. Diese umfassten infektiöse Endophthalmitis, intraokuläre Entzündung wie sterile Endophthalmitis, Uveitis und Vitritis, Retinaablösung, Riss des retinalen Pigmentepithels, erhöhten intraokulären Druck, intraokuläre Hämorrhagie wie Glaskörper- oder Retinablutung sowie Bindehautblutung. Einige dieser Nebenwirkungen führten zu unterschiedlich starken Sehbeeinträchtigungen, einschließlich dauerhafter Erblindung.

#### Systemische Wirkungen nach intravitrealer Anwendung

Es wurde gezeigt, dass nach einer intravitrealen Anti-VEGF-Behandlung die Konzentration des zirkulierenden VEGF abnimmt. Nach intravitrealer Injektion von VEGF-Inhibitoren wurden systemische unerwünschte Ereignisse einschließlich nicht-okularer Hämorrhagien und arterieller thromboembolischer Ereignisse berichtet.

#### Ovarialinsuffizienz/Fertilität

Bevacizumab kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8). Deshalb sollte mit Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn einer Behandlung mit Bevacizumab über Maßnahmen zur Erhaltung der Fertilität gesprochen werden.

#### Lextemy enthält Natrium

Lextemy enthält 4,196 mg Natrium pro Durchstechflasche zu 4 ml, entsprechend 0,21 % der von der World Health Organization (WHO) für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Lextemy enthält 16,784 mg Natrium pro Durchstechflasche zu 16 ml, entsprechend 0,84 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wirkung zytostatischer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Bevacizumab

Basierend auf den Ergebnissen von pharmakokinetischen Populationsanalysen wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen einer gleichzeitigen Chemotherapie auf die Pharmakokinetik von Bevacizumab beobachtet. Es bestanden weder statistisch signifikante noch klinisch relevante Unterschiede in der Bevacizumab-Clearance zwischen Patienten, die mit Bevacizumab allein behandelt wurden, und Patienten, die Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Erlotinib oder Chemotherapien (5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan, 5-Fluorouracil/Folinsäure, Carboplatin/Paclitaxel, Capecitabin/Doxorubicin oder Cisplatin/Gemcitabin) erhalten hatten.

#### Wirkung von Bevacizumab auf die Pharmakokinetik anderer zytostatischer Arzneimittel

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Bevacizumab und der Pharmakokinetik von gleichzeitig verabreichtem Interferon alfa-2a, Erlotinib (und dessen aktivem Metaboliten OSI-420) oder einer gleichzeitig angewendeten Chemotherapie mit Irinotecan (und

dessen aktivem Metaboliten SN38), Capecitabin, Oxaliplatin (nach Bestimmung des freien und des gesamten Platingehalts) und Cisplatin beobachtet. Rückschlüsse auf den Einfluss von Bevacizumab auf die Pharmakokinetik von Gemcitabin können nicht gezogen werden.

#### Kombinationsbehandlung mit Bevacizumab und Sunitinibmaleat

In zwei klinischen Studien zum metastasierten Nierenzellkarzinom wurde bei 7 von 19 Patienten, die gleichzeitig mit Bevacizumab (10 mg/kg alle zwei Wochen) und Sunitinibmaleat (50 mg täglich) behandelt wurden, über das Auftreten einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA) berichtet.

Bei einer MAHA handelt es sich um eine hämolytische Erkrankung, die sich in einer Fragmentierung roter Blutzellen, Anämie und Thrombozytopenie äußern kann. Darüber hinaus wurden bei einigen dieser Patienten eine Hypertonie (einschließlich einer hypertensiven Krise), erhöhte Kreatininwerte und neurologische Symptome beobachtet. Alle diese Befunde waren nach Absetzen von Bevacizumab und Sunitinibmaleat reversibel (siehe *Hypertonie, Proteinurie, PRES* in Abschnitt 4.4).

#### Kombinationsbehandlung mit platin- oder taxanhaltigen Therapien (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)

Erhöhte Raten von schweren Neutropenien, febrilen Neutropenien oder Infektionen mit oder ohne schwere Neutropenie (einschließlich einiger Todesfälle) wurden hauptsächlich bei Patienten beobachtet, die zur Behandlung eines NSCLC oder metastasierten Mammakarzinoms platin- oder taxanhaltige Therapien erhielten.

#### Strahlentherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Anwendung von Strahlentherapie und Bevacizumab wurde nicht ermittelt.

#### Monoklonale EGFR-Antikörper in Kombination mit Bevacizumab und Chemotherapie

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Monoklonale EGFR-Antikörper dürfen zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms nicht zusammen mit Bevacizumab-haltigen Chemotherapie-Schemata angewendet werden. Die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studien PACCE und CAIRO-2 bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom lassen im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Bevacizumab plus Chemotherapie auf eine Abnahme des progressionsfreien Überlebens und/oder des Gesamtüberlebens sowie auf eine Zunahme der Nebenwirkungen schließen, wenn die monoklonalen EGFR-Antikörper Panitumumab oder Cetuximab in Kombination mit Bevacizumab plus Chemotherapie gegeben werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

#### Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Studiendaten über die Anwendung von Bevacizumab bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien wurde Reproduktionstoxizität einschließlich Missbildungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). IgGs passieren bekanntlich die Plazentaschranke; es ist zu erwarten, dass Bevacizumab die Angiogenese beim Fetus hemmt, und es steht daher in Verdacht, bei Anwendung während der Schwangerschaft schwerwiegende Geburtsfehler zu verursachen. Nach der Markteinführung wurden Fälle von fetalen Anomalien bei Frauen beobachtet, die mit Bevacizumab allein oder in Kombination mit bekannt embryotoxischen Chemotherapeutika behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Bevacizumab ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bevacizumab in die Muttermilch übergeht. Da humanes IgG in die Muttermilch ausgeschieden wird und Bevacizumab Wachstum und Entwicklung des Säuglings beeinträchtigen könnte (siehe Abschnitt 5.3), müssen Frauen während der Therapie das Stillen

absetzen und dürfen auch bis mindestens sechs Monate nach der letzten Bevacizumab-Dosis nicht stillen.

#### Fertilität

Studien bei Tieren zur Toxizität bei wiederholter Gabe zeigten, dass Bevacizumab die weibliche Fertilität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Im Rahmen einer Studie der Phase III zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit Kolonkarzinom traten in einer Substudie mit prämenopausalen Frauen Fälle von Ovarialinsuffizienz häufiger in der Bevacizumab-Gruppe als in der Kontrollgruppe auf. Nach Abbruch der Behandlung mit Bevacizumab erholte sich die Ovarialfunktion bei der Mehrzahl der Patientinnen. Die Langzeitwirkungen einer Behandlung mit Bevacizumab auf die Fertilität sind nicht bekannt.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bevacizumab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurden Schläfrigkeit und Synkopen bei der Verwendung von Bevacizumab berichtet (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.8). Wenn Patienten Symptome wahrnehmen, die das Sehvermögen, die Konzentration oder die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, sollte ihnen geraten werden, nicht selbst zu fahren und keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Bevacizumab basiert auf den Daten von über 5.700 Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen, die im Rahmen klinischer Studien überwiegend mit Bevacizumab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren:

- Magen-Darm-Perforationen (siehe Abschnitt 4.4).
- Blutungen, einschließlich Lungeneinblutung/Bluthusten, die bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.4).
- arterielle Thromboembolie (siehe Abschnitt 4.4).

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren bei Patienten unter Bevacizumab: Hypertonie, Fatigue oder Asthenie, Diarrhö und Bauchschmerzen.

Aus den Auswertungen der klinischen Sicherheitsdaten geht hervor, dass das Auftreten von Hypertonie und Proteinurie unter Bevacizumab-Therapie wahrscheinlich dosisabhängig ist.

##### Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt genannten Nebenwirkungen werden den folgenden Häufigkeitskategorien zugeordnet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabellen 1 und 2 enthalten Nebenwirkungen, die bei Anwendung von Bevacizumab in Kombination mit verschiedenen Chemotherapie-Schemata in mehreren Indikationen auftraten, aufgelistet nach MedDRA-Systemorganklasse.

Tabelle 1 enthält alle Nebenwirkungen nach Häufigkeit, für die ein kausaler Zusammenhang mit Bevacizumab festgestellt wurde durch:

- vergleichbare Vorkommnisse in klinischen Studienarmen (mit mindestens einer 10%igen Differenz verglichen mit dem Kontrollarm für NCI-CTCAE Grad 1-5 Nebenwirkungen oder mindestens einer 2%igen Differenz verglichen mit dem Kontrollarm für NCI-CTCAE Grad 3-5 Nebenwirkungen),
- Sicherheitsstudien nach der Markteinführung,
- Spontanberichte,
- epidemiologische Studien/nicht-interventionelle oder Beobachtungsstudien,
- oder durch eine Bewertung individueller Fallberichte.

Tabelle 2 enthält die Häufigkeiten von schweren Nebenwirkungen. Schwere Nebenwirkungen sind definiert als unerwünschte Ereignisse mit mindestens einer 2%igen Differenz verglichen zum Kontrollarm in klinischen Studien für NCI-CTCAE Grad 3-5 Nebenwirkungen. Tabelle 2 beinhaltet auch Nebenwirkungen, welche durch den Zulassungsinhaber als klinisch signifikant oder schwer erachtet werden.

Nebenwirkungen nach Markteinführung sind in den beiden Tabellen 1 und 2 enthalten, wenn zutreffend. Detaillierte Informationen über diese Nebenwirkungen nach Markteinführung sind in Tabelle 3 enthalten.

Entsprechend der größten Inzidenz in einer der Indikationen wurden die Nebenwirkungen der entsprechenden Häufigkeitskategorie zugeordnet.

Einige Nebenwirkungen sind jene, die häufig unter Chemotherapie beobachtet werden; Bevacizumab kann diese Reaktionen jedoch verschlimmern, wenn es mit chemotherapeutischen Substanzen kombiniert wird. Beispiele hierfür sind palmoplantares Erythrodyssäthesie-Syndrom unter pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder Capecitabin, periphere, sensorische Neuropathie unter Paclitaxel oder Oxaliplatin, Nagelerkrankungen oder Alopezie unter Paclitaxel und Paronychie unter Erlotinib.

**Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Häufigkeit**

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sepsis, Abszess <sup>b,d</sup> , Zellulitis, Infektion, Harnwegsinfekt	Nekrotisierende Fasziiitis <sup>a</sup>		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Fébrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie <sup>b</sup> , Thrombozytopenie	Anämie, Lymphopenie			
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktionen <sup>a,b,d</sup>			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie	Dehydratation			
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie <sup>b</sup> , Dysarthrie, Kopfschmerzen, Dysgeusie	Apoplex, Synkope, Schläfrigkeit	Posteriores, reversibles Enzephalopathie-Syndrom <sup>a,b,d</sup>	Hypertensive Enzephalopathie <sup>a</sup>	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Augenerkrankung, erhöhter Tränenfluss				
Herzerkrankungen		Kongestive Herzinsuffizienz <sup>b,d</sup> , supraventrikuläre Tachykardie			
Gefäßerkrankungen	Hypertonie <sup>b,d</sup> , (venöse) Thromboembolie <sup>b,d</sup>	(arterielle) Thromboembolie <sup>b,d</sup> , Blutungen <sup>b,d</sup> , tiefe Venenthrombose			Renale thrombotische Mikroangiopathie <sup>a,b</sup> , Aneurysmen und Arterien-dissektionen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Rhinitis, Epistaxis, Husten	Lungeneinblutung/Bluthusten <sup>b,d</sup> , Lungenembolie, Hypoxie, Dysphonie <sup>a</sup>			Pulmonale Hypertonie <sup>a</sup> , Perforation der Nasenscheidewand <sup>a</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Rektalblutung, Stomatitis, Verstopfung, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	Magen-Darm-Perforation <sup>b,d</sup> , Darm-Perforation, Ileus, intestinale Obstruktion, rektovaginale Fisteln <sup>d,e</sup> , Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Proktalgie			Magen-Darm-Ulzera <sup>a</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen					Gallenblansen-perforation <sup>a,b</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Wundheilungsstörungen <sup>b,d</sup> , exfoliative Dermatitis, trockene Haut, Hautverfärbung	Palmoplantares Erythrodyssäthesie-Syndrom			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Myalgie	Fisteln <sup>b,d</sup> , Muskelschwäche, Rückenschmerzen			Kiefernekrose <sup>a,b</sup> , nicht-mandibuläre Osteonekrosen <sup>a,f</sup>

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	Proteinurie <sup>b,d</sup>				
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Ovarialinsuffizienz <sup>b,c,d</sup>	Schmerzen im Becken			
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen					Fetale Anomalien <sup>a,b</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Fatigue, Pyrexie, Schmerzen, Schleimhaut-entzündung	Lethargie			
Untersuchungen	Gewichtsabnahme				

Wurden Ereignisse sowohl für alle Grade als auch als Grad 3-5 Nebenwirkungen in klinischen Studien vermerkt, dann wurde die höchste bei den Patienten beobachtete Häufigkeit berichtet. Die unterschiedliche Behandlungszeit ist in diesen Daten nicht berücksichtigt.

<sup>a</sup> Für weitere Informationen siehe Tabelle 3 „Nebenwirkungen aus dem Spontanmeldesystem nach der Markteinführung“.

<sup>b</sup> Die verwendeten Begriffe stellen eine Gruppe von Ereignissen dar, die eher ein medizinisches Krankheitsbild beschreiben als einen einzelnen Zustand oder einen MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*)-Fachbegriff. Diese Gruppe medizinischer Begriffe kann dieselbe zugrundeliegende Pathophysiologie beinhalten (z. B. arterielle thromboembolische Nebenwirkungen schließen Schlaganfall, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke und andere arterielle thromboembolische Nebenwirkungen ein).

<sup>c</sup> Basierend auf einer Substudie der Studie NSABP C-08 mit 295 Patienten.

<sup>d</sup> Für weitere Informationen siehe unten in Abschnitt „Weitere Informationen zu ausgewählten schwerwiegenden Nebenwirkungen“.

<sup>e</sup> Rektovaginale Fisteln sind die häufigsten Fisteln in der Kategorie der GI-vaginalen Fisteln.

<sup>f</sup> Wurde nur bei Kindern und Jugendlichen beobachtet.

**Tabelle 2: Schwere nach Häufigkeit**

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sepsis, Zellulitis, Abszess <sup>a,b</sup> , Infektion, Harnwegsinfekt	Nekrotisierende Fasziiitis <sup>c</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie <sup>a</sup> , Thrombozytopenie	Anämie, Lymphopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktionen <sup>a,b,c</sup>

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydratation Hyponatriämie	
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie <sup>a</sup>	Apoplex, Synkope, Somnolenz, Kopfschmerzen	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom <sup>a,b,c</sup> , hypertensive Enzephalopathie <sup>c</sup>
Herzerkrankungen		Kongestive Herzinsuffizienz <sup>a,b</sup> , supraventrikuläre Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	Hypertonie <sup>a,b</sup>	(arterielle) Thromboembolie <sup>a,b</sup> , Blutungen <sup>a,b</sup> , (venöse) Thromboembolie <sup>a,b</sup> , tiefe Venenthrombose	Renale thrombotische Mikroangiopathie <sup>b,c</sup> , Aneurysmen und Arterien-dissektionen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Lungeneinblutung/ Bluthusten <sup>a,b</sup> , Lungenembolie, Epistaxis, Dyspnoe, Hypoxie	Pulmonale Hypertonie <sup>c</sup> , Perforation der Nasenscheidewand <sup>c</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	Darm-Perforation, Ileus, intestinale Obstruktion, rektovaginale Fisteln <sup>c,d</sup> , Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Stomatitis, Proktalgie	Magen-Darm-Perforation <sup>a,b</sup> , Magen-Darm-Ulcera <sup>c</sup> , Rektalblutungen
Leber- und Gallenerkrankungen			Gallenblasen-perforation <sup>b,c</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Wundheilungsstörungen <sup>a,b</sup> , palmoplantares Erythrodysästhesie-Syndrom	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Fisteln <sup>a,b</sup> , Myalgie, Arthralgie, Muskelschwäche, Rückenschmerzen	Kiefernekrose <sup>b,c</sup>
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege		Proteinurie <sup>a,b</sup>	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Schmerzen im Becken	Ovarial-insuffizienz <sup>a,b</sup>
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			Fetale Anomalien <sup>a,c</sup>

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Fatigue,	Schmerzen, Lethargie, Schleimhautentzündung	

Tabelle 2 enthält die Häufigkeiten von schweren Nebenwirkungen. Schwere Nebenwirkungen sind definiert als unerwünschte Ereignisse mit mindestens einer 2%igen Differenz verglichen zum Kontrollarm in klinischen Studien für NCI-CTCAE Grad 3-5 Nebenwirkungen. Tabelle 2 beinhaltet auch Nebenwirkungen, welche durch den Zulassungsinhaber als klinisch signifikant oder schwer erachtet werden. Diese klinisch signifikanten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien berichtet, aber die Nebenwirkungen mit Grad 3-5 erreichten nicht den Grenzwert von einer mindestens 2%igen Differenz verglichen zum Kontrollarm. Tabelle 2 beinhaltet auch klinisch signifikante Nebenwirkungen, die nur im Spontanmeldesystem nach der Markteinführung beobachtet wurden. Daher sind die Häufigkeiten und die NCI-CTCAE Grade nicht bekannt. Diese klinisch signifikanten Nebenwirkungen wurden daher in die Tabelle 2 unter der Spalte mit dem Titel „Häufigkeit nicht bekannt“ eingefügt.

<sup>a</sup> Die verwendeten Begriffe stellen eine Gruppe von Ereignissen dar, die eher ein medizinisches Krankheitsbild beschreiben als einen einzelnen Zustand oder einen MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) Fachbegriff. Diese Gruppe medizinischer Begriffe kann dieselbe zugrundeliegende Pathophysiologie beinhalten (z. B. arterielle thromboembolische Nebenwirkungen schließen Schlaganfall, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke und andere arterielle thromboembolische Nebenwirkungen ein).

<sup>b</sup> Für weitere Informationen siehe unten in Abschnitt „Weitere Informationen zu ausgewählten schwerwiegenden Nebenwirkungen“

<sup>c</sup> Für weitere Informationen siehe Tabelle 3 „Nebenwirkungen aus dem Spontanmeldesystem nach der Markteinführung“.

<sup>d</sup> Rektovaginale Fisteln sind die häufigsten Fisteln in der Kategorie der GI-vaginalen Fisteln.

#### Beschreibung von ausgewählten schwerwiegenden Nebenwirkungen

##### Magen-Darm(GI)-Perforationen und Fisteln (siehe Abschnitt 4.4)

Bevacizumab wurde mit schweren Fällen von Magen-Darm-Perforation in Verbindung gebracht.

In klinischen Studien wurden Magen-Darm-Perforationen mit einer Inzidenz von weniger als 1 % bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne Plattenepithel-Histologie, von bis zu 1,3 % bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom, von bis zu 2,0 % bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom oder Patienten mit Ovarialkarzinom und von bis zu 2,7 % (einschließlich Magen-Darm-Fisteln und Abszess) bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom berichtet. In einer klinischen Studie mit Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom (Studie GOG-0240) wurden GI-Perforationen (aller Grade) bei 3,2 % der Patienten berichtet, von denen alle zuvor mit einer Strahlentherapie im Beckenbereich behandelt wurden.

Das Vorkommen dieser Ereignisse war in Art und Schweregrad unterschiedlich und reichte von einer Luftansammlung, die auf einem nativen Abdominal-Röntgenbild beobachtet wurde und ohne Behandlung zurückging, bis zu einer intestinalen Perforation mit Abdominalabszess und tödlichem Ausgang. In einigen Fällen war eine zugrundeliegende intraabdominale Entzündung vorhanden, entweder infolge eines gastrointestinalen Ulkus, von Tumornekrose, Divertikulitis oder chemotherapiebedingter Colitis.

Etwa ein Drittel der schwerwiegenden Fälle von Magen-Darm-Perforationen verlief tödlich. Dies entspricht einer Häufigkeit von 0,2 %-1 % aller mit Bevacizumab behandelten Patienten.

In klinischen Studien mit Bevacizumab wurden gastrointestinale Fisteln (aller Grade) bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und Ovarialkarzinom mit einer Häufigkeit von bis zu 2 % berichtet. Bei Patienten mit anderen Karzinomen traten sie weniger häufig auf.

#### GI-vaginale Fisteln in Studie GOG-0240

In einer Studie mit Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom lag die Häufigkeit von GI-vaginalen Fisteln bei mit Bevacizumab behandelten Patienten bei 8,3 % und in der Kontrollgruppe bei 0,9 %. Alle diese Patienten erhielten zuvor eine Strahlentherapie im Beckenbereich. Die Häufigkeit von GI-vaginalen Fisteln in der mit Bevacizumab plus Chemotherapie behandelten Gruppe war höher bei Patienten mit Rezidiv im Bereich der vorausgegangenen Bestrahlung (16,7 %) verglichen mit Patienten ohne vorausgegangene Bestrahlung und/oder ohne Rezidiv innerhalb des Bereichs der vorausgegangenen Bestrahlung (3,6 %). Die entsprechenden Häufigkeiten in der Kontrollgruppe, die nur Chemotherapie erhielt, waren 1,1 % vs. 0,8 %. Bei Patienten, bei denen GI-vaginale Fisteln auftreten, können auch Darmobstruktionen auftreten, und ein chirurgischer Eingriff sowie umleitende Stomaoperationen können erforderlich werden.

#### Nicht-GI-Fisteln (siehe Abschnitt 4.4)

Die Anwendung von Bevacizumab wurde mit schwerwiegenden Fällen von Fisteln, einschließlich Todesfällen, in Verbindung gebracht.

In einer klinischen Studie mit Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom (GOG-0240) wurden bei 1,8 % der mit Bevacizumab behandelten Patienten und bei 1,4 % der Kontrollpatienten nicht-gastrointestinale Fisteln – Vaginalfisteln, Blasenfisteln oder Fisteln im weiblichen Genitaltrakt – berichtet.

Gelegentlich ( $\geq 0,1$  %,  $< 1$  %) wurden bei verschiedenen Indikationen Fisteln in anderen Körperregionen als im Gastrointestinaltrakt beobachtet (z. B. Bronchopleural- und biliäre Fisteln). Es liegen auch Berichte über Fisteln aus Erfahrungen nach der Markteinführung vor.

Diese Fälle wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Behandlung im Zeitraum von einer Woche bis zu mehr als einem Jahr nach Behandlungsbeginn mit Bevacizumab beobachtet. Die meisten Fälle traten innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf.

#### Wundheilung (siehe Abschnitt 4.4)

Da Bevacizumab die Wundheilung ungünstig beeinflussen kann, wurden Patienten mit größeren operativen Eingriffen innerhalb der letzten 28 Tage von der Teilnahme an klinischen Studien der Phase III ausgeschlossen.

In klinischen Studien zum metastasierten Kolon- oder Rektumkarzinom wurde bei Patienten, die sich 28 bis 60 Tage vor Aufnahme der Bevacizumab-Behandlung einer größeren Operation unterzogen hatten, kein erhöhtes Risiko für postoperative Blutungen oder Wundheilungsstörungen beobachtet. Eine erhöhte Inzidenz postoperativer Blutungen oder Wundheilungsstörungen innerhalb von 60 Tagen nach einer größeren Operation wurden beobachtet, wenn der Patient zum Zeitpunkt der Operation mit Bevacizumab behandelt worden war. Die Inzidenz variierte zwischen 10 % (4/40) und 20 % (3/15).

Es wurden schwerwiegende Komplikationen bei der Wundheilung, einschließlich Komplikationen an Anastomosen, berichtet. Einige dieser Komplikationen hatten einen tödlichen Ausgang.

In Studien zur Behandlung des lokal rezidivierenden und metastasierten Mammakarzinoms wurden bei bis zu 1,1 % der mit Bevacizumab behandelten Patienten Wundheilungsstörungen der Schweregrade 3-5 beobachtet, wohingegen diese im Kontrollarm bei bis zu 0,9 % der Patienten auftraten (NCI-CTCAE v.3).

In klinischen Studien zum Ovarialkarzinom wurden im Bevacizumab-Arm bei bis zu 1,8 % der Patienten Wundheilungsstörungen der Grade 3-5 beobachtet, im Vergleich zu 0,1 % der Patienten im Kontrollarm (NCI-CTCAE v.3).

#### Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4)

In klinischen Studien, mit Ausnahme der Studie JO25567, betrug die Gesamtinzidenz von Hypertonie aller Schweregrade in den Armen mit Bevacizumab bis zu 42,1 %, verglichen mit bis zu 14 % in den Vergleichsarmen. Die Gesamtinzidenz von Hypertonie der Grade 3 und 4 gemäß NCI-CTC betrug bei Patienten unter Bevacizumab 0,4 % bis 17,9 %. Hypertonie vom Grad 4 (eine hypertensive Krise) trat bei bis zu 1,0 % der Patienten unter Bevacizumab und Chemotherapie auf, verglichen mit bis zu 0,2 % bei Patienten, die mit der gleichen Chemotherapie allein behandelt wurden.

In der Studie JO25567 wurde bei 77,3 % der Patienten, die Bevacizumab in Kombination mit Erlotinib als *First-Line*-Behandlung gegen das nicht-kleinzellige Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit EGFR aktivierenden Mutationen erhielten, Hypertonie aller Grade beobachtet, im Vergleich zu 14,3 % der Patienten, die nur mit Erlotinib behandelt wurden. Hypertonie von Grad 3 trat bei 60 % der mit Bevacizumab in Kombination mit Erlotinib behandelten Patienten auf, im Vergleich zu 11,7 % der Patienten, die nur mit Erlotinib behandelt wurden. Es trat keine Hypertonie der Grade 4 oder 5 auf.

Die Hypertonie wurde in der Regel mit oralen blutdrucksenkenden Mitteln wie z. B. ACE-Hemmern, Diuretika und Calciumantagonisten ausreichend eingestellt. Nur selten führte sie zum Abbruch der Bevacizumab-Behandlung oder einer Klinikeinweisung.

Es wurden sehr seltene Fälle einer hypertensiven Enzephalopathie berichtet, von denen einige letal verliefen.

In keinem Fall bestand eine Korrelation zwischen dem Risiko für eine Bevacizumab-bedingte Hypertonie und den demographischen Daten der Patienten, der Grundkrankheit oder der Begleittherapie.

#### Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Es liegen seltene Berichte von mit Bevacizumab-behandelten Patienten vor, die Zeichen und Symptome eines PRES entwickelten. Hierbei handelt es sich um eine seltene neurologische Störung, die sich unter anderem in folgenden Anzeichen und Symptomen äußern kann: epileptische Anfälle, Kopfschmerzen, veränderter Geisteszustand, Sehstörungen oder kortikale Erblindung, mit oder ohne assoziierte Hypertonie. Das klinische Bild eines PRES ist oft unspezifisch. Die Diagnose muss deshalb durch bildgebende Verfahren, vorzugsweise eine MRT, bestätigt werden.

Bei Patienten, die ein PRES entwickeln, wird eine frühzeitige Symptomerkennung mit umgehender Behandlung der spezifischen Symptome einschließlich Blutdruckkontrolle (wenn in Verbindung mit schwerer nicht eingestellter Hypertonie) empfohlen. Außerdem sollte Bevacizumab abgesetzt werden. Einige Tage nach Therapieunterbrechung verbessern sich in der Regel die Symptome oder verschwinden vollständig. Einige Patienten erlitten jedoch neurologische Spätfolgen. Zur Sicherheit einer erneuten Anwendung von Bevacizumab bei Patienten, die bereits früher ein PRES entwickelt haben, liegen keine Erkenntnisse vor.

Aus den klinischen Studien wurden 8 Fälle von PRES berichtet, von denen 2 nicht radiologisch mittels MRT bestätigt wurden.

#### Proteinurie (siehe Abschnitt 4.4)

In klinischen Studien wurde bei 0,7 % bis 54,7 % der mit Bevacizumab behandelten Patienten über eine Proteinurie berichtet.

Der Schweregrad der Proteinurie reichte von vorübergehender, klinisch asymptomatischer leichter Proteinurie bis zum nephrotischen Syndrom, wobei es sich in der Mehrzahl um eine Proteinurie vom Grad 1 handelte (NCI-CTCAE v.3). Eine Proteinurie vom Grad 3 wurde bei bis zu 10,9 % der behandelten Patienten berichtet. Eine Grad-4-Proteinurie (ein nephrotisches Syndrom) wurde bei bis zu 1,4 % der behandelten Patienten beobachtet. Vor Beginn der Bevacizumab-Behandlung wird eine Untersuchung auf Proteinurie empfohlen. In den meisten klinischen Studien führten Urin-

Proteinspiegel von  $\geq 2$  g/24 Stunden zu einem Aussetzen der Bevacizumab-Behandlung bis zur Abnahme der Urin-Proteinspiegel auf  $< 2$  g/24 Stunden.

#### Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

In klinischen Studien aller Indikationen betrug die Gesamtinzidenz der Blutungsereignisse von NCI-CTCAE v.3 Grad 3-5 bei den mit Bevacizumab behandelten Patienten von 0,4 % bis 6,9 %, verglichen mit bis zu 4,5 % bei Patienten in den Kontrollgruppen, die Chemotherapie erhielten.

In einer klinischen Studie mit Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom (Studie GOG-0240) wurden bei bis zu 8,3 % der Patienten, die mit Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel und Topotecan behandelt wurden, Blutungen der Grade 3-5 berichtet, verglichen mit bis zu 4,6 % der Patienten, die mit Paclitaxel und Topotecan behandelt wurden.

Bei den hämorrhagischen Ereignissen, die in den klinischen Studien beobachtet wurden, handelte es sich vorwiegend um tumorassoziierte Blutungen (s. u.) und kleinere Schleimhautblutungen (z. B. Nasenbluten).

#### Tumorassoziierte Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

Schwere oder massive Lungeneinblutung/Bluthusten wurde in erster Linie in Studien mit Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom beobachtet. Mögliche Risikofaktoren sind Plattenepithel-Histologie, Behandlung mit antirheumatischen/entzündungshemmenden Wirkstoffen, Behandlung mit blutgerinnungshemmenden Wirkstoffen, vorhergehende Strahlentherapie, Bevacizumab-Therapie, Atherosklerose in der Vorgeschichte, zentrale Tumorlokalisierung und Tumorkavitation vor oder während der Therapie. Die einzigen Variablen mit statistisch signifikanter Korrelation zu den Blutungen waren die Bevacizumab-Therapie und die Plattenepithel-Histologie. Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom mit bekannter Plattenepithel-Histologie oder mit überwiegender Plattenepithel-Histologie bei gemischtem Zelltyp wurden von den nachfolgenden Phase-III-Studien ausgeschlossen. Patienten mit unbekannter Tumor-Histologie wurden hingegen in die Studie eingeschlossen.

Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorherrschende Plattenepithel-Histologie wurden Blutungsereignisse aller Schweregrade in einer Häufigkeit von bis zu 9,3 % bei Behandlung mit Bevacizumab plus Chemotherapie beobachtet, verglichen mit bis zu 5 % bei Patienten, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden. Blutungsereignisse vom Grad 3-5 wurden bei bis zu 2,3 % der Patienten beobachtet, die mit Bevacizumab plus Chemotherapie behandelt wurden, gegenüber  $< 1$  % bei Chemotherapie allein (NCI-CTCAE v.3). Schwere oder massive Lungeneinblutung/Bluthusten kann plötzlich auftreten und zwei Drittel der schwerwiegenden Lungeneinblutungen verliefen tödlich.

Bei Patienten mit Kolorektalkarzinom wurden gastrointestinale Blutungen einschließlich Rektalblutungen und Melaena beschrieben, die jedoch als tumorassoziiert bewertet wurden.

In seltenen Fällen wurden tumorassoziierte Blutungen auch bei anderen Tumorarten und -lokalisationen beobachtet, einschließlich Fällen von ZNS-Blutung (zentrales Nervensystem) bei Patienten mit ZNS-Metastasen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Inzidenz von ZNS-Blutungen bei Patienten mit unbehandelten ZNS-Metastasen, die Bevacizumab erhalten, wurde nicht prospektiv in randomisierten klinischen Studien untersucht. In einer exploratorischen, retrospektiven Auswertung der Daten von 13 beendeten, randomisierten Studien mit Patienten mit verschiedenen Tumorarten traten bei 3 von 91 Patienten mit Hirnmetastasen (3,3 %) unter der Bevacizumab-Behandlung ZNS-Blutungen vom Grad 4 auf, verglichen mit einer ZNS-Blutung vom Grad 5 bei 1 von 96 Patienten (1 %), die nicht mit Bevacizumab behandelt wurden. In zwei nachfolgenden Studien, an denen ca. 800 Patienten mit behandelten Hirnmetastasen teilnahmen, wurde zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung der Sicherheitsdaten bei 83 Patienten, die mit Bevacizumab behandelt wurden, 1 Fall (1,2 %) einer ZNS-Blutung vom Grad 2 berichtet (NCI-CTCAE v.3).

Betrachtet man alle klinischen Studien zusammen, so wurden Schleimhautblutungen bei bis zu 50 % der mit Bevacizumab behandelten Patienten beobachtet. In den meisten Fällen handelte es sich um Nasenbluten von Grad 1 (NCI-CTCAE v.3) mit einer Dauer von max. 5 Minuten, das sich ohne medizinische Intervention zurückbildete und keine Veränderungen im Bevacizumab-Behandlungsschema erforderte. Klinische Sicherheitsdaten legen nahe, dass die Inzidenz geringfügiger Schleimhautblutungen (z. B. Epistaxis) dosisabhängig sein kann.

Weniger häufig kam es auch zu geringfügigen Schleimhautblutungen an anderen Stellen, wie z. B. Zahnfleischbluten oder Vaginalblutungen.

#### Thromboembolien (siehe Abschnitt 4.4)

##### *Arterielle Thromboembolien*

Bei Patienten unter Bevacizumab wurde unabhängig von der Indikation eine erhöhte Inzidenz arterieller Thromboembolien einschließlich Apoplexie, Myokardinfarkt, transitorischer ischämischer Attacken und anderer arterieller thromboembolischer Nebenwirkungen beobachtet.

In klinischen Studien betrug die Gesamtinzidenz arterieller thromboembolischer Ereignisse bei den mit Bevacizumab behandelten Patienten bis zu 3,8 %, verglichen mit bis zu 2,1 % in den Kontrollarmen, die mit Chemotherapie allein behandelt wurden. Einen tödlichen Verlauf nahmen die arteriellen thromboembolischen Ereignisse bei 0,8 % der Patienten unter Bevacizumab, verglichen mit 0,5 % bei mit Chemotherapie allein behandelten Patienten. Zerebrale Insulte (einschließlich transitorischer ischämischer Attacken) wurden bei bis zu 2,7 % der Patienten unter der Kombination von Bevacizumab und Chemotherapie berichtet, verglichen mit bis zu 0,5 % der Patienten unter Chemotherapie allein. Myokardinfarkte wurden bei bis zu 1,4 % der Patienten unter der Kombination Bevacizumab und Chemotherapie verglichen mit bis zu 0,7 % unter Chemotherapie allein berichtet.

Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die nicht für eine Behandlung mit Irinotecan geeignet waren, wurden in die klinische Studie AVE2192g eingeschlossen, in der Bevacizumab in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure untersucht wurde. In dieser Studie wurden bei 11 % (11/100) der Patienten arterielle thromboembolische Ereignisse beobachtet, verglichen mit 5,8 % (6/104) in der Kontrollgruppe mit Chemotherapie.

##### *Venöse Thromboembolien*

In klinischen Studien war die Inzidenz venöser Thromboembolien bei Patienten, die Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten, vergleichbar zu der bei Patienten unter Chemotherapie allein. Die venösen thromboembolischen Ereignisse umfassten tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien und Thrombophlebitis.

In klinischen Studien betrug die Gesamtinzidenz thromboembolischer Ereignisse unabhängig von der Indikation von 2,8 % bis 17,3 % der mit Bevacizumab behandelten Patienten, verglichen mit 3,2 % bis 15,6 % in den Kontrollarmen.

Venöse thromboembolische Ereignisse vom Grad 3-5 (NCI-CTCAE v.3) wurden bei bis zu 7,8 % der Patienten berichtet, die mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelt wurden, verglichen mit bis zu 4,9 % der Patienten, die ausschließlich Chemotherapie erhielten (Dies betrifft alle Indikationen mit Ausnahme des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierten Zervixkarzinoms.).

In einer klinischen Studie mit Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom (Studie GOG-0240) wurden bei bis zu 15,6 % der mit Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin behandelten Patienten venöse thromboembolische Ereignisse von Grad 3-5 berichtet, im Vergleich zu bis zu 7,0 % der Patienten, die mit Paclitaxel und Cisplatin behandelt wurden.

Patienten, die bereits eine venöse Thromboembolie hatten, können einem höheren Rezidiv-Risiko unterliegen, wenn sie Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie erhalten, als Patienten unter Chemotherapie allein.

### Kongestive Herzinsuffizienz (KHI)

Kongestive Herzinsuffizienz (KHI) wurde in klinischen Studien mit Bevacizumab bisher in allen Indikationen beobachtet; sie trat jedoch überwiegend bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom auf. In vier Phase-III-Studien (AVF2119g, E2100, BO17708 und AVF3694g) zum metastasierten Mammakarzinom wurde bei bis zu 3,5 % der Patienten, die mit Bevacizumab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, eine KHI vom Grad 3 (NCI-CTCAE v.3) oder höher berichtet, verglichen mit bis zu 0,9 % in den Kontrollarmen. Bei den Patienten in der AVF3694g Studie, die Anthracycline in Kombination mit Bevacizumab erhielten, war das Auftreten von KHI vom Grad 3 oder höher in den jeweiligen Bevacizumab- und Kontrollarmen vergleichbar zu dem in anderen Studien zum metastasierten Mammakarzinom: 2,9 % im Anthracyclin + Bevacizumab-Arm und 0 % im Anthracyclin + Placebo-Arm. Zusätzlich war in der Studie AVF3694g das Auftreten von KHI aller Grade zwischen dem Anthracyclin + Bevacizumab-Arm (6,2 %) und dem Anthracyclin + Placebo-Arm (6,0 %) vergleichbar.

Nach entsprechender medizinischer Behandlung besserten sich bei den meisten Patienten, die während Studien zum metastasierten Mammakarzinom eine KHI entwickelten, die Symptome und/oder die linksventrikuläre Funktion.

In den meisten klinischen Studien mit Bevacizumab wurden Patienten mit vorbestehender KHI NYHA (New York Heart Association) II-IV ausgeschlossen. Deshalb liegen keine Informationen zum Risiko einer KHI in dieser Studienpopulation vor.

Eine vorhergehende Anthracyclin-Behandlung und/oder Bestrahlung der Brustwand können mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHI sein.

In einer klinischen Studie mit Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom wurde nach Gabe von Bevacizumab zusammen mit einer kumulativen Doxorubicin-Dosis von mehr als 300 mg/m<sup>2</sup> ein vermehrtes Auftreten von KHI beobachtet. In dieser klinischen Studie der Phase III wurde die Behandlung mit Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison (R-CHOP) plus Bevacizumab mit einer R-CHOP-Behandlung ohne Bevacizumab verglichen. In beiden Behandlungsarmen war die Häufigkeit von KHI höher als bei bisherigen Behandlungen mit Doxorubicin; der Anteil von KHI war jedoch im R-CHOP plus Bevacizumab-Arm höher. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine enge klinische Überwachung mit geeigneten Herzuntersuchungen für Patienten in Erwägung gezogen werden sollte, die eine kumulative Dosis an Doxorubicin größer als 300 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Bevacizumab erhalten haben.

### Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4 und Erfahrungen nach der Markteinführung unten stehend)

In einigen klinischen Studien wurden anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen häufiger bei Patienten berichtet, die Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie erhalten hatten, als bei Chemotherapie allein. Das Auftreten dieser Reaktionen in klinischen Studien mit Bevacizumab ist häufig (bis zu 5 % bei mit Bevacizumab behandelten Patienten).

### Infektionen

In einer klinischen Studie mit Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom (Studie GOG-0240) wurden bei bis zu 24 % der Patienten, die mit Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel und Topotecan behandelt wurden, Infektionen von Grad 3-5 berichtet, im Vergleich zu bis zu 13 % der Patienten, die mit Paclitaxel und Topotecan behandelt wurden.

### Ovarialinsuffizienz/Fertilität (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

In der Phase-III-Studie NSABP C-08 zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit Kolonkarzinom mit Bevacizumab wurde die Häufigkeit neuer Fälle von Ovarialinsuffizienz bei 295 prämenopausalen Frauen untersucht. Eine Ovarialinsuffizienz wurde dabei als Amenorrhö von mindestens 3 Monaten Dauer, FSH-Spiegeln von  $\geq 30$  mIE/ml sowie einem negativen Serum-Schwangerschaftstest ( $\beta$ -HCG) definiert. Neue Fälle von Ovarialinsuffizienz wurden bei 2,6 % der Patientinnen aus der mFOLFOX-6-Gruppe verglichen mit 39 % der Patientinnen aus der mFOLFOX-6 + Bevacizumab-Gruppe

berichtet. Nach Abbruch der Behandlung mit Bevacizumab kam es bei 86,2 % dieser Frauen zu einer Wiederherstellung der Ovarialfunktion. Die Langzeitauswirkungen einer Behandlung mit Bevacizumab auf die Fertilität sind nicht bekannt

#### Laborauffälligkeiten

Eine reduzierte Neutrophilenzahl, eine reduzierte Leukozytenzahl und das Vorhandensein von Protein im Urin können eine Folge der Bevacizumab-Behandlung sein.

Über alle klinischen Studien hinweg traten bei Patienten, die mit Bevacizumab behandelt wurden, die folgenden Laborauffälligkeiten 3. und 4. Grades (NCI-CTCAE v.3) mit einem Unterschied von mindestens 2 % im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollgruppen auf: Hyperglykämie, erniedrigter Hämoglobinwert, Hypokaliämie, Hyponatriämie, reduzierte Leukozytenzahl, erhöhte International Normalised Ratio (INR).

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass vorübergehende Erhöhungen der Serumkreatininspiegel (in einem Bereich von 1,5-fach bis 1,9-fach höher als die Ausgangswerte), sowohl mit als auch ohne Proteinurie, mit der Anwendung von Bevacizumab in Verbindung stehen. Der beobachtete Anstieg der Serumkreatininspiegel war bei mit Bevacizumab behandelten Patienten nicht mit einem vermehrten Auftreten klinischer Manifestationen von Nierenfunktionsstörungen verbunden.

#### Andere spezielle Patientengruppen

##### Ältere Patienten

In randomisierten klinischen Prüfungen war ein Alter von > 65 Jahren mit einem höheren Risiko für die Entwicklung arterieller thromboembolischer Ereignisse einschließlich zerebraler Insulte, transitorischer ischämischer Attacken und Myokardinfarkten verbunden. Andere Nebenwirkungen mit größerer Häufigkeit bei Patienten über 65 Jahren als bei Patienten ≤ 65 Jahren, wenn diese mit Bevacizumab behandelt werden, waren Leukopenien und Thrombozytopenien vom Grad 3-4 (NCI-CTCAE v.3), Neutropenien aller Grade, Diarrhö, Übelkeit, Kopfschmerzen und Müdigkeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 bei *Thromboembolien*). In einer klinischen Studie war die Inzidenz einer Hypertonie vom Grad ≥ 3 bei Patienten > 65 Jahre doppelt so hoch wie in der Gruppe der jüngeren Patienten (< 65 Jahre). In einer Studie mit Patienten mit platinresistentem, rezidivierendem Ovarialkarzinom wurden auch Alopezie, Schleimhautentzündungen, periphere sensorische Neuropathie, Proteinurie und Hypertonie berichtet und traten mit einer mindestens 5 % höheren Rate im CT+BV-Arm bei mit Bevacizumab behandelten Patienten ≥ 65 Jahren auf, verglichen mit Bevacizumab-behandelten Patienten < 65 Jahren.

Die Inzidenz anderer Nebenwirkungen einschließlich Magen-Darm-Perforation, Wundheilungsstörungen, kongestiver Herzinsuffizienz und Blutungen war nicht erhöht bei älteren Patienten (> 65 Jahre) unter Bevacizumab-Behandlung verglichen mit den bis zu 65-Jährigen (≤ 65 Jahre) unter Behandlung mit Bevacizumab.

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab bei Kindern unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen.

In der klinischen Studie BO25041 wurde Bevacizumab zusätzlich zu einer postoperativen Strahlentherapie (RT) mit gleichzeitiger und adjuvanter Temozolomid-Therapie Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostiziertem supratentoriellem und infratentoriellem bzw. zerebellärem sowie pedunkulärem höhergradigem Gliom verabreicht; das Sicherheitsprofil war vergleichbar mit jenem, welches bei anderen Tumortypen bei mit Bevacizumab behandelten Erwachsenen beobachtet wurde.

In der klinischen Studie BO20924 von Bevacizumab mit der aktuellen Standardtherapie bei metastasiertem Rhabdomyosarkom und Nicht-Rhabdomyosarkom Weichteilsarkom war das Sicherheitsprofil von mit Bevacizumab behandelten Kindern vergleichbar mit dem, welches bei mit Bevacizumab behandelten Erwachsenen beobachtet wurde.

Bevacizumab ist zur Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren nicht zugelassen. In der wissenschaftlichen Literatur wurden Fälle von nicht-mandibulärer Osteonekrose bei Patienten unter 18 Jahren, die mit Bevacizumab behandelt wurden, berichtet.

### Erfahrungen nach der Markteinführung

**Tabelle 3: Nebenwirkungen aus dem Spontanmeldesystem nach der Markteinführung**

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung (Häufigkeit*)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nekrotisierende Fasziiitis, gewöhnlich sekundär bei Wundheilungskomplikationen, Magen-Darm-Perforation oder Fistelbildung (selten) (siehe auch Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen (nicht bekannt), mit den folgenden möglichen Ko-Manifestationen: Dyspnoe/Atemnot, Flush/Rötung/Ausschlag, Hypotonie oder Hypertonie, verminderte Sauerstoffsättigung, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost und Übelkeit/Erbrechen (siehe auch Abschnitt 4.4 und <i>Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen</i> oben stehend)
Erkrankungen des Nervensystems	Hypertensive Enzephalopathie (sehr selten) (siehe auch Abschnitt 4.4 sowie <i>Hypertonie</i> in Abschnitt 4.8)  Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (selten) (siehe auch Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Renale thrombotische Mikroangiopathie, die sich mit oder ohne gleichzeitige Anwendung von Sunitinib als Proteinurie klinisch manifestieren kann (nicht bekannt). Zu weiteren Informationen zur Proteinurie siehe Abschnitt 4.4 sowie <i>Proteinurie</i> in Abschnitt 4.8.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Perforation der Nasenscheidewand (nicht bekannt)  Pulmonale Hypertonie (nicht bekannt)  Dysphonie (häufig)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Magen-Darm-Ulzera (nicht bekannt)
Leber- und Gallenerkrankungen	Gallenblasenperforation (nicht bekannt)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Fälle von Kiefernekrosen wurden bei Patienten unter Behandlung mit Bevacizumab berichtet. Die meisten dieser Fälle traten bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für die Entstehung einer Kiefernekrose auf, darunter insbesondere die intravenöse Anwendung von Bisphosphonaten und/oder Zahnerkrankungen in der Anamnese, die invasive zahnärztliche Eingriffe erfordert hatten (siehe auch Abschnitt 4.4).
	Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Bevacizumab behandelt wurden, sind Fälle von nicht-mandibulärer Osteonekrose berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8, Kinder und Jugendliche).
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Fälle von fetalen Anomalien wurden bei Frauen beobachtet, die mit Bevacizumab allein oder in Kombination mit bekannt embryotoxischen Chemotherapeutika behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.6).

\* Angegebene Häufigkeiten wurden aus den Daten klinischer Studien abgeleitet.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Die höchste beim Menschen geprüfte Dosis (20 mg/kg KG, intravenös (i.v.) alle 2 Wochen) führte bei mehreren Patienten zu schwerer Migräne.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01X C07

Lextemy ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittelagentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

#### Wirkmechanismus

Bevacizumab bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor), den Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese, und hemmt dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren, Flt-1 (VEGFR-1) und KDR (VEGFR-2) auf der Oberfläche von Endothelzellen. Die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF reduziert die Vaskularisierung von Tumoren, normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem und hemmt die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme, wodurch das Tumorstadium gehemmt wird.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Verabreichung von Bevacizumab oder seines parentalen Mausantikörpers in Xenotransplantat-Modellen von Krebs in Nacktmäusen führte zu einer ausgeprägten antitumoralen Aktivität gegen menschliche Krebsarten, einschließlich Kolon-, Brust-, Pankreas- und Prostatakrebs. Die Progression der metastasierten Erkrankung wurde gehemmt und die mikrovaskuläre Permeabilität reduziert.

#### Klinische Wirksamkeit

##### Metastasiertes Kolorektalkarzinom

Die Sicherheit und Wirksamkeit der empfohlenen Dosis (5 mg/kg KG alle zwei Wochen) bei metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom wurden in drei randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Prüfungen in Kombination mit einer *First-Line*-Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis untersucht. Bevacizumab wurde mit zwei Chemotherapie-Schemata kombiniert:

- AVF2107g: Einmal wöchentliche Gabe von Irinotecan/Bolus 5-Fluorouracil/Folinsäure (IFL) über insgesamt 4 Wochen eines jeweils 6-wöchigen Zyklus (Saltz-Schema)
- AVF0780g: In Kombination mit Bolus 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) über insgesamt 6 Wochen eines jeweils 8-wöchigen Zyklus (Roswell-Park-Schema)
- AVF2192g: In Kombination mit Bolus 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) über insgesamt 6 Wochen eines jeweils 8-wöchigen Zyklus (Roswell-Park-Schema) bei Patienten, die keine optimalen Kandidaten für eine *First-Line*-Irinotecan-Therapie waren.

Bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom wurden drei weitere Studien mit Bevacizumab durchgeführt: eine Studie zur *First-Line*-Behandlung (NO16966), eine Studie zur *Second-Line*-Behandlung ohne vorhergehende Bevacizumab-Therapie (E3200) und eine Studie zur *Second-Line*-Behandlung mit vorhergehender Bevacizumab-Therapie nach Fortschreiten der Erkrankung während der *First-Line*-Behandlung (ML18147). In diesen Studien wurde Bevacizumab in Kombination mit FOLFOX-4 (5-FU/LV/Oxaliplatin), XELOX (Capecitabin/Oxaliplatin) und

Fluoropyrimidin/Irinotecan bzw. Fluoropyrimidin/Oxaliplatin in den folgenden Dosisschemata angewendet:

- NO16966: Bevacizumab 7,5 mg/kg KG alle 3 Wochen in Kombination mit oral gegebenem Capecitabin und intravenös appliziertem Oxaliplatin (XELOX) oder Bevacizumab 5 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen in Kombination mit Leucovorin plus 5-Fluorouracil als Bolusinjektion, gefolgt von 5-Fluorouracil als Infusion und intravenös gegebenem Oxaliplatin (FOLFOX-4).
- E3200: Bevacizumab 10 mg/kg KG alle 2 Wochen in Kombination mit Leucovorin plus 5-Fluorouracil als Bolusinjektion, gefolgt von 5-Fluorouracil als Infusion und intravenös gegebenem Oxaliplatin (FOLFOX-4) bei Patienten, die zuvor nicht mit Bevacizumab behandelt worden waren.
- ML18147: Bevacizumab 5 mg/kg KG alle 2 Wochen oder Bevacizumab 7,5 mg/kg KG alle 3 Wochen in Kombination mit Fluoropyrimidin/Irinotecan oder Fluoropyrimidin/Oxaliplatin bei Patienten mit fortschreitender Erkrankung nach einer *First-Line*-Behandlung mit Bevacizumab. Ein Irinotecan-haltiges Therapieschema wurde durch ein Oxaliplatin-haltiges Therapieschema ersetzt oder *vice versa*, je nachdem, welches dieser Arzneimittel in der *First-Line*-Behandlung gegeben worden war.

#### AVF2107g

In dieser randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten klinischen Phase-III-Studie wurde Bevacizumab in Kombination mit IFL als *First-Line*-Behandlung von metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom untersucht. 813 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit IFL + Placebo (Studienarm 1) oder IFL + Bevacizumab (5 mg/kg alle 2 Wochen, Studienarm 2) zugewiesen. Eine dritte Gruppe von 110 Patienten erhielt Bolus 5-FU/FA + Bevacizumab (Studienarm 3). Die Rekrutierung in Arm 3 wurde, wie zuvor festgelegt, beendet, sobald die Sicherheit der Anwendung von Bevacizumab mit dem IFL-Schema bekannt und als akzeptabel betrachtet worden war. Alle Behandlungen wurden bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt. Das Alter betrug insgesamt im Mittel 59,4 Jahre; 56,6 % der Patienten wiesen einen ECOG-Performance-Status von 0 auf, 43 % einen Wert von 1 und 0,4 % einen Wert von 2. 15,5 % der Patienten hatten zuvor eine Strahlentherapie und 28,4 % eine Chemotherapie erhalten.

Die primäre Wirksamkeitsvariable der Studie war das Gesamtüberleben (overall survival, OS). Die Zugabe von Bevacizumab zu IFL resultierte in einer statistisch signifikanten Verlängerung des OS, des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) und der Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR) (siehe Tabelle 4). Der klinische Nutzen, wie er durch das OS quantifiziert wurde, wurde in allen zuvor festgelegten Patienten-Untergruppen beobachtet, einschließlich derer, die durch Alter, Geschlecht, Leistungsstatus, Lokalisierung des Primärtumors, Zahl der befallenen Organe und Dauer der metastasierten Erkrankung definiert waren.

Die Wirksamkeitsergebnisse von Bevacizumab in Kombination mit IFL-Chemotherapie sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse für Studie AVF2107g**

	AVF2107g	
	Arm 1 IFL + Placebo	Arm 2 IFL + Bevacizumab <sup>a</sup>
Anzahl der Patienten	411	402
Gesamtüberleben		
Median (Monate)	15,6	20,3
95-%-KI	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard Ratio <sup>b</sup>	0,660 (p-Wert = 0,00004)	
Progressionsfreies Überleben		
Median (Monate)	6,2	10,6
Hazard Ratio	0,54 (p-Wert < 0,0001)	
Gesamtansprechrates		
Rate (%)	34,8	44,8
	(p-Wert = 0,0036)	

<sup>a</sup> 5 mg/kg alle 2 Wochen.

<sup>b</sup> Relativ zum Kontrollarm.

Für die 110 Patienten, die randomisiert Arm 3 (5-FU/FA + Bevacizumab) zugewiesen worden waren, betrug vor dem Behandlungsende das OS im Median 18,3 Monate und das PFS im Median 8,8 Monate.

#### AVF2192g

In dieser randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten klinischen Phase-II-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab in Kombination mit 5-FU/FA als *First-Line*-Behandlung von metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom bei Patienten untersucht, die keine optimalen Kandidaten für eine *First-Line*-Behandlung mit Irinotecan waren. 105 Patienten wurden randomisiert dem 5-FU/FA + Placebo-Arm und 104 Patienten dem 5-FU/FA + Bevacizumab-Arm (5 mg/kg alle 2 Wochen) zugewiesen. Alle Behandlungen wurden bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt. Das Hinzufügen von Bevacizumab 5 mg/kg alle zwei Wochen zu 5-FU/FA führte zu höheren objektiven Ansprechraten, signifikant längerem PFS und einem tendenziell längeren Überleben im Vergleich zu 5-FU/FA-Chemotherapie alleine.

#### AVF0780g

In dieser randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen klinischen Phase-II-Studie wurde Bevacizumab in Kombination mit 5-FU/FA als *First-Line*-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms untersucht. Das Alter der Patienten betrug im Median 64 Jahre. 19 % der Patienten hatten zuvor eine Chemotherapie und 14 % eine Strahlentherapie erhalten. 71 Patienten wurden einer Behandlung mit Bolus 5-FU/FA oder 5-FU/FA + Bevacizumab (5 mg/kg alle 2 Wochen) randomisiert zugewiesen. Eine dritte Gruppe von 33 Patienten erhielt als Bolus 5-FU/FA + Bevacizumab (10 mg/kg alle 2 Wochen). Die Patienten wurden bis zur Progression der Erkrankung behandelt. Die primären Endpunkte der Studie waren die objektive Ansprechrates und das PFS. Das Hinzufügen von Bevacizumab 5 mg/kg alle zwei Wochen zu 5-FU/FA führte zu höheren objektiven Ansprechraten, längerem PFS und zu einem tendenziell längeren Überleben im Vergleich zu 5-FU/FA-Chemotherapie alleine (siehe Tabelle 5). Diese Wirksamkeitsdaten stimmen mit den Ergebnissen überein, die in Studie AVF2107g beobachtet wurden.

Die Wirksamkeitsdaten aus den Studien AVF0780g und AVF2192g zu Bevacizumab in Kombination mit 5-FU/FA-Chemotherapie sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse der Studien AVF0780g und AVF2192g**

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Bevacizumab <sup>a</sup>	5-FU/FA + Bevacizumab <sup>b</sup>	5-FU/FA + Placebo	5-FU/FA + Bevacizumab
Anzahl der Patienten	36	35	33	105	104
<b>Gesamtüberleben</b>					
Median (Monate)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95-%-KI				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Hazard Ratio <sup>c</sup>	-	0,52	1,01		0,79
p-Wert		0,073	0,978		0,16
<b>Progressionsfreies Überleben</b>					
Median (Monate)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Hazard Ratio		0,44	0,69		0,5
p-Wert	-	0,0049	0,217		0,0002
<b>Gesamtansprechrates</b>					
Rate (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95-%-KI	7,0 - 33,5	24,4 - 57,8	11,7 - 42,6	9,2 - 23,9	18,1 - 35,6
p-Wert		0,029	0,43		0,055
<b>Ansprechdauer</b>					
Median (Monate)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25-75 Perzentile (Monate)	5,5 - NR	6,1 - NR	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

<sup>a</sup> 5 mg/kg alle 2 Wochen

<sup>b</sup> 10 mg/kg alle 2 Wochen

<sup>c</sup> Relativ zum Kontrollarm

NR = nicht erreicht

#### NO16966

Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, bezüglich Bevacizumab doppelblinde, klinische Studie der Phase III zur Untersuchung der Anwendung von Bevacizumab in einer Dosierung von 7,5 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen in Kombination mit oral gegebenem Capecitabin und intravenös appliziertem Oxaliplatin (XELOX) bzw. der Anwendung von Bevacizumab in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen in Kombination mit Leucovorin plus 5-Fluorouracil als Bolusinjektion, gefolgt von 5-Fluorouracil als Infusion und intravenös gegebenem Oxaliplatin (FOLFOX-4). Die Studie bestand aus zwei Teilen: einem initialen, offenen, zweiarmigen Teil (Teil I), in dem die Patienten randomisiert zwei verschiedenen Behandlungsgruppen zugeteilt wurden (XELOX und FOLFOX-4) und einem nachfolgenden, 2 x 2-faktoriellen, vierarmigen Teil (Teil II), in dem die Patienten randomisiert vier Behandlungsgruppen zugewiesen wurden (XELOX + Placebo, FOLFOX-4 + Placebo, XELOX + Bevacizumab, FOLFOX-4 + Bevacizumab). Im Teil II war die Zuteilung zur Bevacizumab-Behandlung doppelblind.

Im Teil II der Studie wurden jedem der 4 Behandlungsarme ca. 350 Patienten randomisiert zugewiesen.

**Tabelle 6: Behandlungsschemata in der Studie NO16966**

	Behandlung	Anfangsdosierung	Ablaufplan
FOLFOX-4 oder FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup> intravenös 2 Std.	Oxaliplatin am Tag 1
	Leucovorin	200 mg/m <sup>2</sup> intravenös 2 Std.	Leucovorin am Tag 1 und 2
	5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup> intravenös Bolus, 600 mg/m <sup>2</sup> intravenös 22 Std.	5-Fluorouracil intravenös Bolus/Infusion, jeweils an den Tagen 1 und 2
	Placebo oder Bevacizumab	5 mg/kg intravenös 30-90 Min.	Tag 1, vor FOLFOX-4, alle 2 Wochen
XELOX oder XELOX + Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup> intravenös 2 Std.	Oxaliplatin am Tag 1
	Capecitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> oral 2 x tägl.	Capecitabin oral 2 x tägl. über 2 Wochen (gefolgt von 1 Woche Therapiepause)
	Placebo oder Bevacizumab	7,5 mg/kg intravenös 30-90 Min.	Tag 1, vor XELOX, alle 3 Wochen
5-Fluorouracil: intravenöse Bolusinjektion unmittelbar nach Leucovorin			

Der primäre Wirksamkeitsparameter dieser Studie war die Dauer des PFS. Die Studie hatte zwei primäre Zielkriterien: den Nachweis der Nichtunterlegenheit von XELOX gegenüber FOLFOX-4 und den Nachweis der Überlegenheit von Bevacizumab in Kombination mit XELOX- oder FOLFOX-4-Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie. Beide co-primären Zielkriterien wurden erfüllt:

- Die Nichtunterlegenheit der XELOX-Behandlungsarme gegenüber den FOLFOX-4-Armen wurde im Gesamtvergleich anhand des PFS und des Gesamtüberlebens in der auswertbaren *Per-Protokoll*-Population nachgewiesen.
- Die Überlegenheit der Bevacizumab-Behandlungsarme gegenüber den reinen Chemotherapie-Armen wurde im Gesamtvergleich anhand des PFS in der *Intent-to-Treat (ITT)*-Population nachgewiesen (Tabelle 7).

Sekundärauswertungen des PFS, die auf Untersuchungen des Ansprechens unter der Behandlung basierten, bestätigten den signifikant höheren klinischen Nutzen der Bevacizumab-Behandlung (Auswertungen in Tabelle 7), in Übereinstimmung mit dem statistisch signifikanten Vorteil, der in der gepoolten Auswertung beobachtet wurde.

**Tabelle 7: Wesentliche Wirksamkeitsergebnisse der Überlegenheitsprüfung (ITT-Population, Studie NO16966)**

Endpunkt (Monate)	FOLFOX-4 oder XELOX + Placebo (n=701)	FOLFOX-4 oder XELOX + Bevacizumab (n=699)	p-Wert
<b>Primärer Endpunkt</b>			
Medianes PFS**	8,0	9,4	0,0023
Hazard Ratio (97,5%-KI) <sup>a</sup>	0,83 (0,72-0,95)		
<b>Sekundäre Endpunkte</b>			
Medianes PFS (während der Behandlung)**	7,9	10,4	< 0,0001
Hazard Ratio (97,5%-KI)	0,63 (0,52-0,75)		
Gesamtansprechrates (Beurteilung durch Prüfarzt)**	49,2 %	46,5 %	
Medianes Gesamtüberleben*	19,9	21,2	0,0769
Hazard Ratio (97,5%-KI)	0,89 (0,76-1,03)		

\* Auswertung des OS zum Stichtag 31. Januar 2007

\*\* Primärauswertung zum Stichtag 31. Januar 2006

<sup>a</sup> Relativ zum Kontrollarm

In der Subgruppe, die mit FOLFOX behandelt wurde, betrug das mediane PFS unter Placebo 8,6 Monate und unter Anwendung von Bevacizumab 9,4 Monate (Hazard Ratio [HR]=0,89; 97,5%-KI=0,73 - 1,08; p=0,1871). In der Subgruppe, die mit XELOX behandelt wurde, waren die entsprechenden Ergebnisse 7,4 vs. 9,3 Monate (HR=0,77; 97,5%-KI=0,63 - 0,94; p=0,0026).

Das mediane OS betrug in der Subgruppe, die mit FOLFOX behandelt wurde, 20,3 Monate unter Placebo und 21,2 Monate unter Anwendung von Bevacizumab (HR=0,94; 97,5%-KI=0,75 - 1,16; p=0,4937). In der Subgruppe, die mit XELOX behandelt wurde, waren die entsprechenden Ergebnisse 19,2 vs. 21,4 Monate (HR=0,84; 97,5%-KI=0,68 - 1,04; p=0,0698).

#### ECOG E3200

Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie mit aktiver Kontrolle zur Untersuchung der Anwendung von Bevacizumab in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen, in Kombination mit Leucovorin plus 5-Fluorouracil als Bolusinjektion, gefolgt von 5-Fluorouracil als Infusion und intravenös appliziertem Oxaliplatin (FOLFOX-4) bei vorbehandelten Patienten (*Second-Line*) mit fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom. In den Studienarmen mit Chemotherapie wurde FOLFOX-4 in derselben Dosierung und nach dem gleichen Ablaufschema angewendet, wie es in Tabelle 6 für die Studie NO16966 dargestellt ist.

Der primäre Wirksamkeitsparameter der Studie war das OS, das als die Zeitspanne zwischen der Randomisierung und dem Tod (jeder Ursache) definiert wurde. 829 Patienten wurden randomisiert den Behandlungen zugewiesen (292 zu FOLFOX-4, 293 zu Bevacizumab + FOLFOX-4 und 244 zur Bevacizumab-Monotherapie). Die Hinzugabe von Bevacizumab zu FOLFOX-4 führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Überlebens. Ebenso wurden statistisch signifikante Erhöhungen des PFS und der objektiven Ansprechrates beobachtet (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse der Studie E3200**

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Bevacizumab <sup>a</sup>
Anzahl der Patienten	292	293
Gesamtüberleben		
Median (Monate)	10,8	13,0
95-%-KI	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Hazard Ratio <sup>b</sup>	0,751 (p-Wert = 0,0012)	
Progressionsfreies Überleben		
Median (Monate)	4,5	7,5
Hazard Ratio	0,518 (p-Wert < 0,0001)	
Objektive Ansprechrates		
Rate	8,6 %	22,2 %
	(p-Wert < 0,0001)	

<sup>a</sup> 10 mg/kg KG alle 2 Wochen

<sup>b</sup> Relativ zum Kontrollarm

Zwischen den Patienten, die Bevacizumab als Monotherapie erhielten, und denjenigen, die mit FOLFOX-4 behandelt wurden, wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der OS beobachtet. Das PFS und die objektive Ansprechrates waren im Studienarm mit Bevacizumab-Monotherapie niedriger als im FOLFOX-4-Arm.

#### ML18147

Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung von Bevacizumab 5 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen oder 7,5 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen in Kombination mit einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie, im Vergleich zu einer alleinigen Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie, bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, deren Erkrankung während einer *First-Line*-Behandlung mit einem Bevacizumab-haltigen Therapieschema fortgeschritten war.

Patienten mit histologisch bestätigtem metastasiertem Kolorektalkarzinom und fortschreitender Erkrankung wurden innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen der *First-Line*-Behandlung mit Bevacizumab im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Fluoropyrimidin/Oxaliplatin- oder Fluoropyrimidin/Irinotecan-haltigen Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zugewiesen. Die Chemotherapie wurde dabei gegenüber derjenigen, die in der *First-Line*-Behandlung angewendet worden war, umgestellt. Die Behandlung wurde bis zur Progression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen fortgesetzt. Primärer Endpunkt war das OS, das als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache definiert wurde.

Es wurden insgesamt 820 Patienten randomisiert. Die Zugabe von Bevacizumab zu der Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, deren Erkrankung nach *First-Line*-Behandlung mit einem Bevacizumab enthaltenden Therapieschema fortgeschritten war (ITT=819) (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse der Studie ML18147 (ITT-Population)**

	ML18147	
	Fluoropyrimidin/Irinotecan oder Fluoropyrimidin/Oxaliplatin- haltige Chemotherapie	Fluoropyrimidin/Irinotecan oder Fluoropyrimidin/Oxaliplatin- haltige Chemotherapie + Bevacizumab <sup>a</sup>
Anzahl der Patienten	410	409
<b><u>Gesamtüberleben</u></b>		
Median (Monate)	9,8	11,2
Hazard Ratio (95%-Konfidenzintervall)	0,81 (0,69; 0,94) (p-Wert = 0,0062)	
<b><u>Progressionsfreies Überleben</u></b>		
Median (Monate)	4,1	5,7
Hazard Ratio (95 % Konfidenzintervall)	0,68 (0,59; 0,78) (p-Wert < 0,0001)	
<b><u>Objektive Ansprechrates (ORR)</u></b>		
Anzahl der ausgewerteten Patienten	406	404
Rate	3,9 %	5,4 %
	(p-Wert = 0,3113)	

<sup>a</sup>5 mg/kg alle 2 Wochen oder 7,5 mg/kg alle 3 Wochen

Eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS wurde ebenfalls beobachtet. Die objektive Ansprechrates war in beiden Behandlungsarmen niedrig und der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Während in der Studie E3200 eine Bevacizumab-Dosis von 5 mg/kg/Woche bei nicht mit Bevacizumab vorbehandelten Patienten appliziert wurde, betrug die Dosis in der Studie ML18147 bei Bevacizumab-vorbehandelten Patienten 2,5 mg/kg/Woche. Ein studienübergreifender Vergleich der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wird durch Unterschiede zwischen diesen beiden Studien begrenzt, insbesondere hinsichtlich der Patientenpopulationen, der vorhergehenden Bevacizumab-Exposition und der Chemotherapieschemata. Beide Bevacizumab-Dosierungen von 5 mg/kg/Woche und 2,5 mg/kg/Woche ergaben einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des OS (HR 0,751 in Studie E3200; HR 0,81 in Studie ML18147) und des PFS (HR 0,518 in Studie E3200; HR 0,68 in Studie ML18147). Bezüglich der Sicherheit ergab sich in der Studie E3200 eine höhere Gesamtinzidenz von unerwünschten Ereignissen der Grade 3-5 im Vergleich zur Studie ML18147.

#### Metastasiertes Mammakarzinom

Zur Untersuchung der Wirksamkeit einer Behandlung mit Bevacizumab in Kombination mit zwei individuellen Chemotherapeutika wurden zwei große Phase-III-Studien konzipiert. Der primäre Endpunkt dieser Studien war das PFS. Eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung des PFS wurde in beiden Studien beobachtet.

Im Folgenden sind die PFS-Ergebnisse, die mit den einzelnen in den Indikationen eingeschlossenen Chemotherapie-Kombinationen erzielt wurden, zusammengefasst:

- Studie E2100 (Paclitaxel)
  - Mediane PFS-Verlängerung um 5,6 Monate, HR 0,421 (p < 0,0001, 95%-KI 0,343; 0,516)
- Studie AVF3694g (Capecitabin)
  - Mediane PFS-Verlängerung 2,9 Monate, HR 0,69 (p=0,0002, 95%-KI 0,56; 0,84)

Detaillierte Angaben zu jeder Studie und die Ergebnisse sind weiter unten aufgeführt.

### ECOG E2100

Bei der Studie E2100 handelte es sich um eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie zur Beurteilung von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel beim lokal rezidivierenden oder metastasierten Mammakarzinom bei Patienten, die zuvor noch keine Chemotherapie zur Behandlung ihrer lokal rezidivierenden oder metastasierten Erkrankung erhalten hatten. Die Patienten wurden einer Behandlung mit Paclitaxel allein (90 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 1 Stunde einmal wöchentlich über 3 Wochen eines vierwöchigen Behandlungszyklus) oder in Kombination mit Bevacizumab (10 mg/kg als i.v. Infusion alle zwei Wochen) zugeteilt. Eine vorhergehende Hormontherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung war erlaubt. Eine adjuvante Behandlung mit einem Taxan war nur erlaubt, wenn diese mindestens 12 Monate vor Aufnahme in die Studie beendet worden war. Von den 722 Studienteilnehmern hatte die Mehrzahl (90 %) einen negativen HER2-Rezeptorstatus. Bei 8 % der Patienten war der HER2-Rezeptorstatus unbekannt und 2 % waren HER2-positiv. Diese Patienten waren zuvor mit Trastuzumab behandelt worden oder wurden als ungeeignet für die Trastuzumab-Therapie eingeordnet. Darüber hinaus hatten 65 % der Patienten zuvor eine adjuvante Chemotherapie erhalten, die bei 19 % aus Taxanen und bei 49 % aus Anthracyclinen bestand. Patienten mit ZNS-Metastasen, einschließlich vorbehandelter oder resezierter Hirnläsionen, waren von der Studie ausgeschlossen.

Die Studienteilnehmer in Studie E2100 wurden bis zum Fortschreiten der Erkrankung behandelt. Wenn ein frühzeitiges Abbrechen der Chemotherapie erforderlich war, wurde die Behandlung mit Bevacizumab als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt. Die Patientencharakteristika waren in beiden Studienarmen ähnlich. Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS, basierend auf der Bewertung des Fortschreitens der Erkrankung durch den Prüfarzt. Zusätzlich wurde eine unabhängige Nachprüfung des primären Endpunktes durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10: Studie E2100 Wirksamkeitsergebnisse**

Progressionsfreies Überleben				
	Bewertung durch den Prüfarzt*		Bewertung durch das unabhängige Review-Komitee (IRC)	
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n=368)
Medianes PFS (Monate)	5,8	11,4	5,8	11,3
HR (95%-KI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
Ansprechraten (von Patienten mit messbarer Erkrankung)				
	Bewertung durch den Prüfarzt		Bewertung durch das unabhängige Review-Komitee (IRC)	
	Paclitaxel (n=273)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n=252)	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n=229)
% Patienten mit objektivem Ansprechen	23,4	48,0	22,2	49,8
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	

\* primäre Auswertung

Gesamtüberleben		
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n=368)
Medianes OS (Monate)	24,8	26,5
HR (95-%-KI)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-Wert	0,1374	

Der klinische Nutzen von Bevacizumab, gemessen als PFS, wurde in allen vorher bestimmten und untersuchten Subgruppen nachgewiesen (einschließlich krankheitsfreies Intervall, Zahl der metastasierten Stellen, vorhergehende adjuvante Chemotherapie und Östrogenrezeptor [ER]-Status).

#### AVF3694g

Bei der Studie AVF3694g handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie, im Vergleich zu Chemotherapie plus Placebo, als *First-Line*-Behandlung bei Patienten mit HER2-negativem metastasiertem oder lokal rezidiertem Mammakarzinom.

Die jeweilige Chemotherapie wurde nach Ermessen des Prüfarztes ausgewählt, bevor die Patienten in einem Verhältnis von 2:1 entweder Chemotherapie plus Bevacizumab oder Chemotherapie plus Placebo randomisiert zugeteilt wurden. Als Chemotherapie kamen Capecitabin, Taxane (proteingebundenes Paclitaxel, Docetaxel) oder Anthracyclin-basierte Wirkstoffe (Doxorubicin/ Cyclophosphamid oder Epirubicin/ Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil/ Doxorubicin/ Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil/ Epirubicin/ Cyclophosphamid) in Frage, die jeweils einmal alle drei Wochen angewendet wurde. Die Gabe von 15 mg/kg Bevacizumab oder Placebo erfolgte einmal alle drei Wochen.

Die Studie beinhaltete eine verblindete Behandlungsphase, eine optionale offene Post-Progressionsphase und eine Nachbeobachtungsphase hinsichtlich des Überlebens. Während der verblindeten Behandlungsphase erhielten die Patienten die Chemotherapie und das Arzneimittel (Bevacizumab oder Placebo) alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression, zu behandlungslimitierenden Nebenwirkungen oder zum Tod. Nach dokumentierter Krankheitsprogression konnten Patienten, die an der optionalen offenen Phase teilgenommen hatten, Bevacizumab unverblindet zusammen mit einer großen Bandbreite von *Second-Line*-Behandlungen erhalten.

Statistische Auswertungen wurden unabhängig voneinander vorgenommen für 1.) Patienten, die eine Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Bevacizumab oder Placebo erhielten, 2.) Patienten, die eine Behandlung mit Taxanen oder Anthracyclinen in Kombination mit Bevacizumab oder Placebo erhielten. Der primäre Studienendpunkt war, basierend auf der Bewertung des Prüfarztes, das PFS. Der primäre Endpunkt wurde zusätzlich durch ein unabhängiges Review-Komitee (IRC) überprüft.

Die Ergebnisse dieser Studie aus den finalen, im Protokoll definierten Analysen zum PFS und zu den Ansprechraten der unabhängig gepowerten Capecitabin-Kohorte der Studie AVF3694g sind in Tabelle 11 dargestellt. Die Ergebnisse einer explorativen Gesamtüberlebensanalyse, die eine zusätzliche Nachbeobachtungsphase von 7 Monaten beinhalten, werden ebenfalls dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt waren ungefähr 46 % der Patienten verstorben. Der Prozentsatz der Patienten, die in der offenen Phase der Studie Bevacizumab erhielten, betrug 62,1 % im Capecitabin + Placebo-Arm und 49,9 % im Capecitabin + Bevacizumab-Arm.

**Tabelle 11: Wirksamkeitsergebnisse zur Studie AVF3694g: – Capecitabin<sup>a</sup> und Bevacizumab/Placebo (Cap + Bevacizumab/PI)**

Progressionsfreies Überleben <sup>b</sup>				
	Bewertung durch den Prüfarzt		Bewertung durch das unabhängige Review-Komitee (IRC)	
	Cap + PI (n=206)	Cap + Bevacizumab (n=409)	Cap + PI (n=206)	Cap + Bevacizumab (n=409)
Medianes PFS (Monate)	5,7	8,6	6,2	9,8
Hazard Ratio vs. Placebo-Arm (95-%-KI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-Wert	0,0002		0,0011	
Ansprechrate (bei Patienten mit messbarer Erkrankung) <sup>b</sup>				
	Cap + PI (n=161)		Cap + Bevacizumab (n=325)	
% der Patienten mit objektivem Ansprechen	23,6		35,4	
p-Wert	0,0097			
Gesamtüberleben <sup>b</sup>				
HR (95-%-KI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-Wert (explorativ)	0,33			

<sup>a</sup> 1000 mg/m<sup>2</sup> oral zweimal täglich über 14 Tage alle 3 Wochen

<sup>b</sup> Die stratifizierte Analyse berücksichtigte alle Ereignisse (Progression und Tod) mit Ausnahme derjenigen, bei denen vor der dokumentierten Progression eine nicht im Protokoll festgelegte Behandlung (*non-protocol therapy*, NPT) eingeleitet wurde. Die Daten dieser Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbestimmung vor Beginn der NPT zensiert.

Es wurde eine nicht stratifizierte Analyse des PFS durchgeführt (Bewertung durch den Prüfarzt), in der nicht im Protokoll festgelegte Behandlungen vor Krankheitsprogression nicht zensiert wurden. Die Ergebnisse dieser Analysen waren den primären Ergebnissen zum PFS sehr ähnlich.

#### Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

##### *First-Line-Behandlung des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinoms in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie in der *First-Line*-Behandlung von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne Plattenepithel-Histologie wurde in den Studien E4599 und BO17704 untersucht. In der Studie E4599 wurde mit einer Dosierung von 15 mg/kg Bevacizumab alle 3 Wochen ein Vorteil hinsichtlich des OS gezeigt. In der Studie BO17704 wurde gezeigt, dass beide Bevacizumab-Dosierungen von 7,5 mg/kg alle 3 Wochen und 15 mg/kg alle 3 Wochen das PFS verlängern und die Response-Rate erhöhen.

##### *E4599*

Die Studie E4599 war eine multizentrische, offene, randomisierte Studie mit aktiver Kontrolle zur Prüfung von Bevacizumab in der *First-Line*-Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIb mit malignem Pleuraerguss), metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom mit nicht vorherrschender Plattenepithel-Histologie.

Die Patienten wurden einer platinhaltigen Chemotherapie (Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> und Carboplatin AUC=6,0, beide als intravenöse Infusion [PC] am Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus über bis zu

6 Zyklen) oder einer Therapie aus PC in Kombination mit Bevacizumab in einer Dosierung von 15 mg/kg als intravenöse Infusion am Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus randomisiert zugewiesen. Nach Beendigung von 6 Zyklen der Carboplatin/Paclitaxel-Chemotherapie oder vorzeitigem Abbruch der Chemotherapie setzten die Patienten im Bevacizumab + Carboplatin/Paclitaxel-Studienarm die Bevacizumab als Monotherapie alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung fort. Insgesamt wurden 878 Patienten den beiden Studienarmen zugeteilt.

Während der Studie erhielten 32,2 % (136/422) der Patienten, die das Prüfpräparat erhielten, 7-12 Bevacizumab-Anwendungen und 21,1 % (89/422) erhielten 13 oder mehr Bevacizumab-Anwendungen.

Der primäre Studienendpunkt war die Überlebensdauer. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

**Tabelle 12: Wirksamkeitsergebnisse der Studie E4599**

	Arm 1 Carboplatin/Paclitaxel	Arm 2 Carboplatin/Paclitaxel + Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen
Anzahl der Patienten	444	434
Gesamtüberleben		
Median (Monate)	10,3	12,3
Hazard Ratio	0,80 (p=0,003) 95-%-KI (0,69; 0,93)	
Progressionsfreies Überleben		
Median (Monate)	4,8	6,4
Hazard Ratio	0,65 (p < 0,0001) 95-%-KI (0,56; 0,76)	
Gesamtansprechrates		
Rate (%)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

In einer explorativen Analyse war das Ausmaß des Vorteils von Bevacizumab beim OS in der Untergruppe der Patienten ohne Adenokarzinom-Histologie weniger ausgeprägt.

#### BO17704

Studie BO17704 war eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit Bevacizumab zusätzlich zu Cisplatin und Gemcitabin gegenüber Placebo, Cisplatin und Gemcitabin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIb mit supraklavikulären Lymphknotenmetastasen oder mit malignem Pleura- oder Perikarderguss), metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne Plattenepithel-Histologie, die noch keine vorhergehende Chemotherapie erhalten haben. Der primäre Studienendpunkt war das PFS. Die sekundären Studienendpunkte beinhalteten die Dauer des OS.

Die Patienten wurden randomisiert einer platinhaltigen Chemotherapie (Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion am Tag 1 und Gemcitabin 1.250 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus über bis zu 6 Zyklen [CG]) in Kombination mit Placebo oder CG in Kombination mit Bevacizumab in einer Dosierung von 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg als intravenöse Infusion am Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus zugeteilt. In den Studienarmen, die eine Bevacizumab-Behandlung beinhalteten, konnten die Patienten nach Abschluss der Chemotherapie weiterhin Bevacizumab alle 3 Wochen als Monotherapie erhalten, bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen. Die Studienergebnisse zeigen, dass 94 % (277/296) der auswertbaren Patienten die Bevacizumab-Monotherapie bei Zyklus 7 fortsetzten. Ein großer Teil der Patienten (ca. 62 %) erhielt nachfolgend verschiedene, nicht protokollspezifizierte Antitumorthérapien, die einen Einfluss auf die Auswertung des OS gehabt haben können.

Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 13 dargestellt.

**Tabelle 13: Wirksamkeitsergebnisse der Studie BO17704**

	Cisplatin/Gemcitabin + Placebo	Cisplatin/Gemcitabin + Bevacizumab 7,5 mg/kg alle 3 Wochen	Cisplatin/Gemcitabin + Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen
Anzahl der Patienten	347	345	351
Progressionsfreies Überleben Median (Monate)	6,1	6,7 (p=0,0026)	6,5 (p=0,0301)
Hazard Ratio		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Bestes Gesamtansprechen <sup>a</sup>	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p=0,0023)

<sup>a</sup> Patienten mit messbarer Erkrankung zu Behandlungsbeginn

Gesamtüberleben			
Median (Monate)	13,1	13,6 (p=0,4203)	13,4 (p=0,7613)
Hazard Ratio		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

*First-Line-Behandlung des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinoms mit EGFR-aktivierenden Mutationen in Kombination mit Erlotinib*

#### JO25567

Bei der Studie JO25567 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie der Phase II, die in Japan zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab zusätzlich zu Erlotinib bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit EGFR-aktivierenden Mutationen (Exon 19 Deletion oder Exon 21 L858R Mutation) durchgeführt wurde, die keine vorherige systemische Behandlung gegen Stadium IIIB/IV oder eine rezidivierende Erkrankung erhalten haben.

Der primäre Endpunkt war PFS basierend auf einer unabhängigen Review-Bewertung. Sekundäre Endpunkte umfassten OS, Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, Ansprechdauer und Sicherheit.

Der EGFR-Mutationsstatus wurde bei jedem Patienten vor dem Screening bestimmt, und 154 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Erlotinib + Bevacizumab (Erlotinib 150 mg täglich oral + Bevacizumab [15 mg/kg alle drei Wochen als intravenöse Infusion]) oder Erlotinib als Monotherapie (150 mg täglich oral) bis zur Krankheitsprogression (PD) oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen. Bei nicht fortschreitender Erkrankung führte das Absetzen einer Komponente der Studienbehandlung im Arm mit Erlotinib + Bevacizumab nicht zum Absetzen der anderen Komponente der Studienbehandlung, wie im Studienprotokoll dargelegt.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie sind in Tabelle 14 dargestellt.

**Tabelle 14: Wirksamkeitsergebnisse der Studie JO25567**

	<b>Erlotinib</b> N=77 <sup>#</sup>	<b>Erlotinib + Bevacizumab</b> N=75 <sup>#</sup>
<b>PFS<sup>^</sup></b> (Monate)		
Median	9,7	16,0
HR (95-%-KI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-Wert	0,0015	
<b>Gesamtansprechrates</b>		
Rate (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p-Wert	0,4951	
<b>Gesamtüberleben<sup>*</sup></b> (Monate)		
Median	47,4	47,0
HR (95-%-KI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-Wert	0,3267	

<sup>#</sup> Insgesamt wurden 154 Patienten (ECOG-Performance-Status 0 oder 1) randomisiert. Zwei der randomisierten Patienten brachen die Studie jedoch ab, bevor sie eine Studienbehandlung erhalten hatten.

<sup>^</sup> Verblindete, unabhängige Bewertung (Primäranalyse wie im Protokoll definiert)

<sup>\*</sup> Exploratorische Analyse: Zum Zeitpunkt des klinischen Stichtags am 31. Oktober 2017 für die finale OS-Analyse waren ungefähr 59 % der Patienten verstorben.

KI, Konfidenzintervall; HR, Hazard Ratio aus der nicht stratifizierten Cox-Regressionsanalyse; NE, nicht erreicht.

#### Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Nierenzellkarzinom

##### *Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms (BO17705)*

Hierbei handelte es sich um eine randomisierte Doppelblindstudie der Phase III zur Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit Interferon (IFN) alfa-2a gegenüber IFN alfa-2a allein zur *First-Line*-Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms. Die 649 in die Studie randomisierten Patienten (641 Patienten behandelt) hatten einen Karnofsky-Performance-Status (KPS) von  $\geq 70$  %, keine ZNS-Metastasen und eine angemessene Organfunktion. Die Patienten wurden hinsichtlich eines primären Nierenzellkarzinoms einer Nephrektomie unterzogen. Bis zum Fortschreiten der Erkrankung wurde Bevacizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen gegeben. IFN alfa-2a wurde bis zu 52 Wochen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung in einer empfohlenen Startdosis von 9 Mio. I.E. dreimal wöchentlich gegeben, mit der Möglichkeit einer Dosisreduktion auf 3 Mio. I.E. dreimal wöchentlich in zwei Schritten. Die Patienten wurden nach Land und Motzer-Score stratifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlungsarme hinsichtlich der prognostischen Faktoren ausgeglichen waren.

Der primäre Studienendpunkt war das OS. Die sekundären Studienendpunkte beinhalteten außerdem das PFS. Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab zu IFN alfa-2a erhöhte signifikant das PFS und die objektive Tumoransprechrates. Diese Ergebnisse wurden durch eine unabhängige radiologische Überprüfung bestätigt. Die Erhöhung des OS, d. h. des primären Studienendpunktes, um 2 Monate war jedoch nicht signifikant (HR=0,91). Ein Großteil der Patienten (ca. 63 % im IFN + Placebo-Arm; 55 % im Bevacizumab + IFN-Arm) erhielt nach Studienende ein breites Spektrum nicht spezifizierter Tumortherapien, einschließlich zytostatischer Wirkstoffe, die die Bestimmung des OS beeinflussen haben könnten.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt.

**Tabelle 15: Wirksamkeitsergebnisse der Studie BO17705**

	BO17705	
	Placebo + IFN <sup>a</sup>	Bv <sup>b</sup> + IFN <sup>a</sup>
Anzahl der Patienten	322	327
Progressionsfreies Überleben Median (Monate)	5,4	10,2
Hazard Ratio	0,63	
95-%-KI	0,52; 0,75 (p-Wert < 0,0001)	
Objektive Ansprechrates (%) bei Patienten mit messbarer Erkrankung		
n	289	306
Ansprechrates	12,8 %	31,4 %
	(p-Wert < 0,0001)	

<sup>a</sup>Interferon alfa-2a 9 Mio. I.E. 3x/Woche

<sup>b</sup>Bevacizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen

Gesamtüberleben Median (Monate)	21,3	23,3
Hazard Ratio	0,91	
95-%-KI	0,76; 1,10 (p-Wert 0,3360)	

Ein exploratives multivariates Cox-Regressionsmodell zeigte retrospektiv, dass die folgenden prognostischen Basisfaktoren unabhängig von der Behandlung einen starken Einfluss auf das Überleben hatten: Geschlecht, Zahl der weißen Blutzellen, Blutplättchenzahl, Gewichtsverlust in den 6 Monaten vor Studieneintritt, Zahl der Metastasierungsstellen, Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen, Motzer-Score. Die Neuauswertung unter Berücksichtigung dieser Basisfaktoren ergab ein behandlungsbedingtes Hazard Ratio von 0,78 (95-%-KI [0,63; 0,96], p=0,0219), was gleichbedeutend mit einer 22%igen Risikoreduktion hinsichtlich des Todes für die Patienten im Bevacizumab + IFN-alfa-2a-Arm im Vergleich zum IFN-alfa-2a-Arm ist.

97 Patienten im IFN-alfa-2a-Arm und 131 Patienten im Bevacizumab-Arm verringerten, wie im Protokoll vorgegeben, die IFN-alfa-2a-Dosis von 9 Mio. I.E. auf 6 oder 3 Mio. I.E. dreimal wöchentlich. Wie in einer Subgruppen-Analyse gezeigt werden konnte, schien, bezogen auf das PFS ohne Zwischenfälle im Beobachtungszeitraum, eine Dosisreduktion von IFN-alfa-2a keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Kombination von Bevacizumab + IFN-alfa-2a zu haben. Die 131 Patienten im Bevacizumab + IFN-alfa-2a-Arm, die während der Studie die IFN-alfa-2a-Dosis dauerhaft auf 6 oder 3 Mio. I.E. reduzierten, hatten nach 6, 12 und 18 Monaten Raten ohne Krankheitsprogression von 73 %, 52 % und 21 %, im Vergleich zu 61 %, 43 % und 17 % in der gesamten Patientenpopulation, die Bevacizumab + IFN-alfa-2a erhielt.

#### AVF2938

Hierbei handelte es sich um eine randomisierte Doppelblindstudie der Phase II zur Untersuchung von Bevacizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen mit oder ohne Erlotinib 150 mg täglich bei Patienten mit metastasiertem, klarzelligem Nierenzellkarzinom. Insgesamt wurden 104 Patienten randomisiert der Studienbehandlung zugeteilt, davon 53 zu Bevacizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen plus Placebo und 51 zu Bevacizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen plus Erlotinib 150 mg täglich. Die Auswertung des primären Studienendpunktes zeigte keinen Unterschied zwischen dem Bevacizumab + Placebo- und dem Bevacizumab + Erlotinib-Arm (medianes PFS 8,5 gegenüber 9,9 Monaten). Sieben Patienten in jedem Studienarm zeigten ein objektives Ansprechen. Die Hinzugabe von Erlotinib zu Bevacizumab führte nicht zu einer Erhöhung des Gesamtüberlebens (HR=1,764; p=0,1789), der Dauer des objektiven Ansprechens (6,7 vs. 9,1 Monaten) oder der Zeit bis zur Symptomprogression (HR=1,172; p=0,5076).

#### AVF0890

Hierbei handelte es sich um eine randomisierte Phase-II-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab im Vergleich zu Placebo. Insgesamt 116 Patienten erhielten randomisiert entweder Bevacizumab 3 mg/kg alle 2 Wochen (n=39) oder Bevacizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen (n=37) oder Placebo (n=40). Eine Zwischenauswertung ergab eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung in der Gruppe mit 10 mg/kg Bevacizumab im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Hazard Ratio=2,55;  $p < 0,001$ ). Zwischen den Zeiten bis zum Fortschreiten der Erkrankung in der Gruppe mit 3 mg/kg Bevacizumab und in der Placebo-Gruppe gab es einen geringfügigen Unterschied von grenzwertiger Signifikanz (Hazard Ratio=1,26;  $p=0,053$ ). Vier Patienten, von denen alle die 10 mg/kg Bevacizumab-Dosis erhalten hatten, zeigten ein objektives (partielles) Ansprechen. Die Gesamtansprechrates nach Gabe der 10-mg/kg-Dosis betrug 10 %.

#### Epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primäres Peritonealkarzinom

##### *Primärbehandlung des Ovarialkarzinoms*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab in der Primärbehandlung von Patienten mit epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom wurde in zwei klinischen Studien der Phase III untersucht (GOG-0218 und BO17707). In beiden Studien wurde die Wirkung der Zugabe von Bevacizumab zu Carboplatin und Paclitaxel mit dem alleinigen Chemotherapie-Schema verglichen.

##### *GOG-0218*

Bei der GOG-0218 Studie handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, dreiarmlige Studie der Phase III zur Untersuchung der Wirkung der Zugabe von Bevacizumab zu einem zugelassenen Chemotherapie-Schema (Carboplatin und Paclitaxel) bei Patienten mit fortgeschrittenem epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom (Stadien IIIB, IIIC und IV gemäß der FIGO-Klassifikation von 1988).

Patienten, die zuvor bereits eine Bevacizumab-Therapie oder eine systemische Ovarialkarzinom-Behandlung (z. B. Chemotherapie, monoklonale Antikörper-Therapie, Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie oder Hormontherapie) oder eine Strahlentherapie des Abdomens oder des Beckens erhalten hatten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 1.873 Patienten im gleichen Verhältnis einem der drei folgenden Studienarme randomisiert zugeteilt:

- CPP-Arm: 5 Zyklen Placebo (im 2. Zyklus begonnen) in Kombination mit Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) über sechs Zyklen, gefolgt von Placebo allein, über eine Behandlungsdauer von insgesamt bis zu 15 Monaten.
- CPB15-Arm: Fünf Zyklen Bevacizumab (15 mg/kg einmal alle drei Wochen, im 2. Zyklus begonnen) in Kombination mit Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) über 6 Zyklen, gefolgt von Placebo allein, über eine Behandlungsdauer von insgesamt bis zu 15 Monaten.
- CPB15+-Arm: Fünf Zyklen Bevacizumab (15 mg/kg einmal alle drei Wochen, im 2. Zyklus begonnen) in Kombination mit Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) über 6 Zyklen, gefolgt von Bevacizumab (15 mg/kg einmal alle drei Wochen) als Monotherapie, über eine Behandlungsdauer von insgesamt bis zu 15 Monaten.

Die Mehrzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten waren Weiße (87 % in allen drei Armen); das Alter betrug im Median 60 Jahre im CPP- und CPB15-Arm sowie 59 Jahre im CPB15+-Arm; 29 % der Patienten im CPP- bzw. CPB15-Arm und 26 % im CPB15+-Arm waren älter als 65 Jahre. Insgesamt hatten ca. 50 % der Patienten vor Behandlungsbeginn einen GOG Performance-Status (PS) von 0, 43 % einen GOG PS von 1 und 7 % einen GOG PS von 2. Die meisten Patienten hatten ein epitheliales Ovarialkarzinom (82 % im CPP- und CPB15-Arm, 85 % im CPB15+-Arm), gefolgt von einem primärem Peritonealkarzinom (16 % im CPP-, 15 % im CPB15-, 13 % im CPB15+-Arm) und einem Eileiterkarzinom (1 % im CPP-, 3 % im CPB15-, 2 % im CPB15+-Arm). Die Mehrzahl der

Patienten hatte eine seröse Adenokarzinom-Histologie (85 % im CPP- und CPB15-Arm, 86 % im CPB15+-Arm). Insgesamt befanden sich ca. 34 % der Patienten im FIGO-Stadium III, optimal operiert (per Definition mit großem postoperativem Tumorrest), 40 % im FIGO-Stadium III, sub-optimal operiert, und 26 % im FIGO-Stadium IV.

Der primäre Endpunkt war das PFS, basierend auf der Beurteilung radiologischer Aufnahmen oder der CA-125-Spiegel durch den Prüfarzt, oder auf symptomatischer Verschlechterung gemäß Protokoll. Zusätzlich wurden eine zuvor festgelegte Datenanalyse, die über einen CA-125-Anstieg definierte Progressionsereignisse zensiert, sowie eine unabhängige Überprüfung des PFS, das anhand radiologischer Aufnahmen bestimmt wurde, durchgeführt.

Der primäre Endpunkt dieser Studie, die Verbesserung des PFS, wurde erreicht. Verglichen mit Patienten, die in der Primärbehandlung nur Chemotherapie erhielten (Carboplatin und Paclitaxel), kam es bei Patienten, die mit Bevacizumab in einer Dosierung von 15 mg/kg einmal alle 3 Wochen in Kombination mit Chemotherapie und danach als Monotherapie behandelt wurden (CPB15+), zu einer klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserung des PFS.

Bei Patienten, die Bevacizumab nur in Kombination mit Chemotherapie erhielten und die Behandlung dann nicht als Monotherapie fortsetzten (CPB15), wurde keine klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS beobachtet.

Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

**Tabelle 16: Wirksamkeitsergebnisse aus der Studie GOG-0218**

Progressionsfreies Überleben <sup>1</sup>			
	CPP (n=625)	CPB15 (n=625)	CPB15+ (n=623)
Medianes PFS (Monate)	10,6	11,6	14,7
Hazard Ratio (95%-KI) <sup>2</sup>		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-Wert <sup>3,4</sup>		0,0437	< 0,0001
Objektive Ansprechrate <sup>5</sup>			
	CPP (n=396)	CPB15 (n=393)	CPB15 + (n=403)
% Patienten mit objektivem Ansprechen	63,4	66,2	66,0
p-Wert		0,2341	0,2041
Overall survival <sup>6</sup>			
	CPP (n=625)	CPB15 (n=625)	CPB15 + (n=623)
Medianes OS (Monate)	40,6	38,8	43,8
Hazard Ratio (95%-KI) <sup>2</sup>		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p-Wert <sup>3</sup>		0,2197	0,0641

<sup>1</sup>PFS-Analyse gemäß Bewertung durch den Prüfarzt, wie im GOG-Prüfplan festgelegt (nicht zensiert hinsichtlich CA-125-Progression und einer nicht im Protokoll festgelegten Behandlung [*non-protocol therapy*; NPT] vor Krankheitsprogression), mit Stichtag 25. Februar 2010.

<sup>2</sup>Relativ zum Kontrollarm; Hazard Ratio stratifiziert.

<sup>3</sup>Einseitiger Logrank-p-Wert

<sup>4</sup>Entsprechend einem p-Wert-Grenzwert von 0,0116.

<sup>5</sup>Patienten mit messbarer Erkrankung bei Behandlungsbeginn.

<sup>6</sup>Endauswertung des OS, die durchgeführt wurde, nachdem 46,9 % der Patienten verstorben waren.

Die zuvor festgelegten PFS-Analysen wurden mit Stichtag 29. September 2009 durchgeführt. Die Ergebnisse sind wie folgt:

- Die im Prüfplan zuvor festgelegte Analyse des vom Prüfarzt bewerteten PFS (nicht zensiert hinsichtlich CA-125-Progression oder einer nicht im Protokoll festgelegten Behandlung [*non-protocol therapy*; NPT]) ergibt beim Vergleich von CPB15+ mit CPP ein stratifiziertes Hazard Ratio von 0,71 (95-%-KI: 0,61-0,83; einseitiger Logrank-p-Wert < 0,0001) mit einem medianen PFS von 10,4 Monaten im CPP-Arm und 14,1 Monaten im CPB15+-Arm.
- Die Primäranalyse des vom Prüfarzt bewerteten PFS (zensiert hinsichtlich CA-125-Progression und NPT) ergibt beim Vergleich von CPB15+ mit CPP ein stratifiziertes Hazard Ratio von 0,62 (95-%-KI: 0,52-0,75; einseitiger Logrank-p-Wert < 0,0001) mit einem medianen PFS von 12,0 Monaten im CPP-Arm und 18,2 Monaten im CPB15+-Arm.
- Die Analyse des vom unabhängigen Review-Komitee bewerteten PFS (zensiert hinsichtlich NPT) ergibt beim Vergleich von CPB15+ mit CPP ein stratifiziertes Hazard Ratio von 0,62 (95-%-KI: 0,50-0,77; einseitiger Logrank-p-Wert < 0,0001) mit einem medianen PFS von 13,1 Monaten im CPP-Arm und 19,1 Monaten im CPB15+-Arm.

Die PFS-Subgruppenanalyse nach Krankheitsstadium und postoperativem Tumorrest ist in Tabelle 17 zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen die Robustheit der in Tabelle 16 dargestellten PFS-Analyse.

**Tabelle 17: PFS<sup>1</sup>-Ergebnisse nach Krankheitsstadium und postoperativem Tumorrest der Studie GOG-0218**

Randomisierte Patienten im FIGO-Stadium III, optimal operiert <sup>2,3</sup>			
	CPP (n=219)	CPB15 (n=204)	CPB15+ (n=216)
Medianes PFS (Monate)	12,4	14,3	17,5
Hazard Ratio (95-%-KI) <sup>4</sup>		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Randomisierte Patienten mit FIGO-Stadium III, sub-optimal operiert <sup>3</sup>			
	CPP (n=253)	CPB15 (n=256)	CPB15+ (n=242)
Medianes PFS (Monate)	10,1	10,9	13,9
Hazard Ratio (95-%-KI) <sup>4</sup>		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Randomisierte Patienten im FIGO-Stadium IV			
	CPP (n=153)	CPB15 (n=165)	CPB15+ (n=165)
Medianes PFS (Monate)	9,5	10,4	12,8
Hazard Ratio (95-%-KI) <sup>4</sup>		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

<sup>1</sup>PFS-Analyse gemäß Bewertung durch den Prüfarzt, wie im GOG-Prüfplan festgelegt (nicht zensiert hinsichtlich CA-125-Progression und einer nicht im Protokoll festgelegten Behandlung [*non-protocol therapy*; NPT] vor Krankheitsprogression), mit Stichtag 25. Februar 2010

<sup>2</sup>Per Definition mit großem postoperativem Tumorrest.

<sup>3</sup>3,7% aller randomisierten Patienten befanden sich im FIGO-Stadium IIIB.

<sup>4</sup>Relativ zum Kontrollarm.

#### BO17707 (ICON7)

Bei der Studie BO17707 handelte es sich um eine zweiarmige, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase III, in der die Wirkung der Zugabe von Bevacizumab zu Carboplatin plus Paclitaxel bei Patienten mit epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom im FIGO-Stadium I oder IIA (Grad 3 oder nur Klarzell-Histologie; n=142) oder FIGO-Stadium IIB - IV (alle Grade und histologische Typen, n=1.386) nach einer Operation untersucht wurde (NCI-CTCAE v.3). In dieser Studie wurde die FIGO-Klassifikation von 1988 verwendet.

Patienten, die zuvor bereits eine Bevacizumab-Therapie oder eine systemische Ovarialkarzinom-Behandlung (z. B. Chemotherapie, monoklonale Antikörper-Therapie, Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie oder Hormontherapie) oder eine Strahlentherapie des Abdomens oder des Beckens erhalten hatten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 1.528 Patienten im Verhältnis 1:1 einem der zwei folgenden Studienarme randomisiert zugeteilt:

- CP-Arm: Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) über sechs 3-wöchige Zyklen.
- CPB7,5+- Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) über sechs 3-wöchige Zyklen plus Bevacizumab (7,5 mg/kg einmal alle drei Wochen) bis zu 12 Monaten (Bevacizumab wurde im zweiten Chemotherapie-Zyklus begonnen, wenn die Behandlung innerhalb von 4 Wochen nach einer Operation begonnen wurde, oder im 1. Zyklus, wenn die Behandlung später als 4 Wochen nach einer Operation begonnen wurde).

Die Mehrzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten waren Weiße (96 %); das Alter betrug in beiden Behandlungsarmen im Median 57 Jahre; 25 % der Patienten in jedem Behandlungsarm waren 65 Jahre oder älter. Ca. 50 % der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status (PS) von 1, und 7 % der Patienten in jedem Behandlungsarm hatten einen ECOG-PS von 2. Die Mehrzahl der Patienten hatte ein epitheliales Ovarialkarzinom (87,7 %), gefolgt von einem primären Peritonealkarzinom (6,9 %) und einem Eileiterkarzinom (3,7 %), oder eine Mischung dieser drei Typen (1,7 %). Die meisten Patienten befanden sich im FIGO-Stadium III (68 % in beiden Behandlungsarmen), gefolgt von 13 % bzw. 14 % im FIGO-Stadium IV, 10 % bzw. 11 % im FIGO-Stadium II und 9 % bzw. 7 % im FIGO-Stadium I. Die Mehrzahl der Patienten in jedem Behandlungsarm (74 % bzw. 71 %) hatte schlecht differenzierte (Grad 3) Primärtumore vor Behandlungsbeginn. Die Inzidenz jedes histologischen Subtyps des epithelialen Ovarialkarzinoms war in den Behandlungsarmen vergleichbar; 69 % der Patienten in jedem Behandlungsarm hatten eine seröse Adenokarzinom-Histologie.

Der primäre Endpunkt war das PFS, das durch den Prüfarzt nach RECIST beurteilt wurde.

Der primäre Endpunkt dieser Studie, die Verbesserung des PFS, wurde erreicht. Verglichen mit Patienten, die in der Primärbehandlung nur Chemotherapie erhielten (Carboplatin und Paclitaxel), kam es bei Patienten, die mit Bevacizumab in einer Dosierung von 7,5 mg/kg einmal alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie und im weiteren Verlauf mit Bevacizumab über eine Dauer von bis zu 18 Zyklen behandelt wurden, zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des PFS.

Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

**Tabelle 18: Wirksamkeitsergebnisse der Studie BO17707 (ICON7)**

Progressionsfreies Überleben		
Medianes PFS (Monate) <sup>2</sup>	CP (n=764) 16,9	CPB7,5+ (n=764) 19,3
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>2</sup>	0,86 [0,75; 0,98] (p-Wert = 0,0185)	
Objektive Ansprechrates <sup>1</sup>		
Ansprechrates	CP (n=277) 54,9 %	CPB7,5+ (n=272) 64,7 %
	(p-Wert = 0,0188)	
Gesamtüberleben <sup>3</sup>		
Median (Monate)	CP (n=764) 58,0	CPB7,5+ (n=764) 57,4
Hazard Ratio [95%-KI]	0,99 [0,85; 1,15] (p-Wert = 0,8910)	

<sup>1</sup>Bei Patienten mit messbarer Erkrankung bei Behandlungsbeginn.

<sup>2</sup>PFS-Analyse gemäß Bewertung durch den Prüfarzt, mit Stichtag 30. November 2010.

<sup>3</sup>Finale Analyse des OS, durchgeführt nachdem 46,7 % der Patienten verstorben waren, mit Stichtag 31. März 2013.

Die Primäranalyse des vom Prüfarzt bewerteten PFS zum Stichtag 28. Februar 2010 zeigt eine nicht stratifizierte Hazard Ratio von 0,79 (95%-KI: 0,68-0,91; zweiseitiger Logrank-p-Wert = 0,0010), mit einem medianen PFS von 16,0 Monaten im CP-Arm und 18,3 Monaten im CPB7,5+-Arm.

Die PFS-Subgruppenanalyse nach Krankheitsstadium und postoperativem Tumorrest ist in Tabelle 19 zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen die Robustheit der in Tabelle 18 dargestellten PFS-Analyse.

**Tabelle 19: PFS<sup>1</sup>-Ergebnisse nach Krankheitsstadium und postoperativem Tumorrest der Studie BO17707 (ICON7)**

Randomisierte Patienten mit FIGO-Stadium III, optimal operiert <sup>2,3</sup>		
Medianes PFS (Monate)	CP (n=368) 17,7	CPB7,5+ (n=383) 19,3
Hazard Ratio (95%-KI) <sup>4</sup>	0,89 (0,74; 1,07)	
Randomisierte Patienten mit FIGO-Stadium III, sub-optimal operiert <sup>3</sup>		
Medianes PFS (Monate)	CP (n=154) 10,1	CPB7,5+ (n=140) 16,9
Hazard Ratio (95%-KI) <sup>4</sup>	0,67 (0,52; 0,87)	
Randomisierte Patienten mit FIGO-Stadium IV		
Medianes PFS (Monate)	CP (n=97) 10,1	CPB7,5+ (n=104) 13,5
Hazard Ratio (95%-KI) <sup>4</sup>	0,74 (0,55; 1,01)	

<sup>1</sup>PFS-Analyse gemäß Bewertung durch den Prüfarzt mit Stichtag 30. November 2010.

<sup>2</sup>Per Definition mit oder ohne großen postoperativen Tumorrest.

<sup>3</sup>5,8 % aller randomisierten Patienten befanden sich im FIGO-Stadium IIIB.

<sup>4</sup>Relativ zum Kontrollarm.

### Zervixkarzinom

#### GOG-0240

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel und Cisplatin oder Paclitaxel und Topotecan) bei der Behandlung von Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom wurde aus der Studie GOG-0240, einer randomisierten, vierarmigen, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie, evaluiert.

Insgesamt wurden 452 Patienten randomisiert und erhielten entweder:

- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 24 Stunden an Tag 1 und Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> intravenös an Tag 2, (alle 3 Wochen); oder  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 3 Stunden an Tag 1 und Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> intravenös an Tag 2 (alle 3 Wochen); oder  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 3 Stunden an Tag 1 und Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> intravenös an Tag 1 (alle 3 Wochen)
- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 24 Stunden an Tag 1 und Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> intravenös an Tag 2 plus Bevacizumab 15 mg/kg intravenös an Tag 2 (alle 3 Wochen); oder  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 3 Stunden an Tag 1 und Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> intravenös an Tag 2 plus Bevacizumab 15 mg/kg intravenös an Tag 2 (alle 3 Wochen); oder  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 3 Stunden an Tag 1 und Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> intravenös an Tag 1 plus Bevacizumab 15 mg/kg intravenös an Tag 1 (alle 3 Wochen)
- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 3 Stunden an Tag 1 und Topotecan 0,75 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 30 Minuten an den Tagen 1-3 (alle 3 Wochen)
- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 3 Stunden an Tag 1 und Topotecan 0,75 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 30 Minuten an den Tagen 1-3 plus Bevacizumab 15 mg/kg intravenös an Tag 1 (alle 3 Wochen)

Geeignete Patienten hatten ein persistierendes, rezidivierendes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom, ein adenosquames Karzinom oder ein Adenokarzinom des Gebärmutterhalses, das nicht durch eine kurative Operation und/oder Strahlentherapie behandelbar war. Die Patienten hatten zuvor noch keine Behandlung mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten.

Das Durchschnittsalter betrug 46,0 Jahre (zwischen 20 und 83 Jahren) in der mit Chemotherapie allein behandelten Gruppe und 48,0 Jahre (zwischen 22 und 85 Jahren) in der mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelten Gruppe; dabei waren 9,3 % der Patienten in der mit Chemotherapie allein behandelten Gruppe und 7,5 % der Patienten in der mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelten Gruppe älter als 65 Jahre.

Von den zu Studienbeginn randomisierten 452 Patienten war die Mehrzahl weiß (80,0 % in der mit Chemotherapie allein behandelten Gruppe und 75,3 % in der mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelten Gruppe), hatte ein Plattenepithelkarzinom (67,1 % in der mit Chemotherapie allein behandelten Gruppe und 69,6 % in der mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelten Gruppe), eine persistierende/rezidivierende Erkrankung (83,6 % in der mit Chemotherapie allein behandelten Gruppe und 82,8 % in der mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelten Gruppe), an 1-2 Stellen Metastasen (72,0 % in der mit Chemotherapie allein behandelten Gruppe und 76,2 % in der mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelten Gruppe), eine Lymphknotenbeteiligung (50,2 % in der mit Chemotherapie allein behandelten Gruppe und 56,4 % in der mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelten Gruppe) und ein platinfreies Intervall  $\geq$  6 Monaten (72,5 % in der mit Chemotherapie allein behandelten Gruppe und 64,4 % in der mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelten Gruppe).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das OS. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten PFS und die objektive Ansprechrates. Die Ergebnisse der Primäranalyse und der Nachfolganalyse sind aufgeteilt nach Bevacizumab-Behandlung und Studienbehandlung in Tabelle 20 bzw. Tabelle 21 dargestellt.

**Tabelle 20: Wirksamkeitsergebnisse der Studie GOG-0240 nach Bevacizumab-Behandlung**

	Chemotherapie (n=225)	Chemotherapie + Bevacizumab (n=227)
<b>Primärer Endpunkt</b>		
<b>Gesamtüberleben – Primäranalyse<sup>6</sup></b>		
Median (Monate) <sup>1</sup>	12,9	10,8
Hazard Ratio [95-%-KI]	0,74 [0,58; 0,94] (p-Wert <sup>5</sup> = 0,0132)	
<b>Gesamtüberleben – Nachfolganalyse<sup>7</sup></b>		
Median (Monate) <sup>1</sup>	13,3	16,8
Hazard Ratio [95-%-KI]	0,76 [0,62; 0,94] (p-Wert <sup>8</sup> = 0,0126)	
<b>Sekundäre Endpunkte</b>		
<b>Progressionsfreies Überleben – Primäranalyse<sup>6</sup></b>		
Medianes PFS (Monate) <sup>1</sup>	6,0	8,3
Hazard Ratio [95-%-KI]	0,66 [0,54; 0,81] (p-Wert <sup>5</sup> < 0,0001)	
<b>Bestes Gesamtansprechen - Primäranalyse<sup>6</sup></b>		
Responder (Ansprechrates) <sup>2</sup>	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95-%-KI für Ansprechrates <sup>3</sup>	[27,6 %, 40,4 %]	[38,8 %, 52,1 %]
Unterschied in Ansprechrates	11,60 %	
95-%-KI für Unterschied in Ansprechrates <sup>4</sup>	[2,4 %; 20,8 %]	
p-Wert (Chi-Quadrat-Test)	0,0117	

<sup>1</sup>Kaplan-Meier-Schätzungen

<sup>2</sup>Patienten und Prozentsatz von Patienten mit bestem Gesamtansprechen auf der Basis eines bestätigten CR oder PR; Prozentsatz berechnet auf Patienten mit messbarer Erkrankung bei Behandlungsbeginn.

<sup>3</sup>95-%-KI für eine Einstichproben-Binomialvariable unter Anwendung der Pearson-Clopper-Methode

<sup>4</sup>Approximatives 95-%-KI für Differenz zweier Ansprechrates unter Anwendung der Hauck-Anderson-Methode

<sup>5</sup>Logrank-Test (stratifiziert)

<sup>6</sup>Die Primäranalyse wurde mit Stichtag 12. Dezember 2012 durchgeführt und wird als finale Analyse betrachtet.

<sup>7</sup>Die Nachfolganalyse wurde mit Stichtag 7. März 2014 durchgeführt.

<sup>8</sup>Die p-Werte sind nur zu erläuternden Zwecken ausgewiesen.

**Tabelle 21: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie GOG-0240 nach Studienbehandlung**

Behandlungsvergleich	Andere Faktoren	Gesamtüberleben – Primäranalyse <sup>1</sup> Hazard Ratio (95-%-KI)	Gesamtüberleben - Nachfolgeanalyse <sup>2</sup> Hazard Ratio (95-%-KI)
Bevacizumab vs. kein Bevacizumab	Cisplatin + Paclitaxel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 vs. 14,3 Monate; p=0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 vs. 15,0 Monate; p=0,0584)
	Topotecan + Paclitaxel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 vs. 11,9 Monate; p=0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 vs. 12,0 Monate; p=0,1342)
Topotecan+ Paclitaxel vs. Cisplatin+ Paclitaxel	Bevacizumab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 vs. 17,5 Monate; p=0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 vs. 17,5 Monate; p=0,3769)
	Kein Bevacizumab	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 vs. 14,3 Monate; p=0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 vs. 15,0 Monate; p=0,6267)

<sup>1</sup>Die Primäranalyse wurde mit Stichtag 12. Dezember 2012 durchgeführt und wird als finale Analyse betrachtet.

<sup>2</sup>Die Nachfolgeanalyse wurde mit Stichtag 7. März 2014 durchgeführt; die p-Werte sind nur zu erläuternden Zwecken ausgewiesen.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzmittel, das Bevacizumab enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen beim Mammakarzinom, beim Adenokarzinom des Kolons und des Rektums, beim Lungenkarzinom (kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Karzinom), beim Nierenzell- und Nierenbeckenkarzinom (mit Ausnahme des Nephroblastoms, der Nephroblastomatose, des klarzelligem Sarkoms, des mesoblastischen Nephroms, des medullären Nierenkarzinoms und des Rhabdoidtumors der Niere), beim Ovarialkarzinom (mit Ausnahme des Rhabdomyosarkoms und von Keimzelltumoren), beim Eileiterkarzinom (mit Ausnahme des Rhabdomyosarkoms und von Keimzelltumoren), beim Peritonealkarzinom (mit Ausnahme von Blastomen und Sarkomen) und Zervix- und Gebärmutterkarzinom gewährt.

### Höhergradiges Gliom

In zwei früheren Studien wurde bei insgesamt 30 Kindern, die älter als 3 Jahre waren und die rezidivierende oder progrediente, hochgradige Gliome hatten, bei einer Behandlung mit Bevacizumab und Irinotecan (CPT-11) keine Antitumoraktivität beobachtet. Die vorliegenden Informationen reichen zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab in der Behandlung von neu diagnostizierten, hochgradigen Gliomen bei Kindern nicht aus.

- In der einarmigen Studie PBTC-022 wurden 18 Kinder mit rezidivierenden oder progredienten, hochgradigen Non-Pons-Gliomen, davon 8 Kinder mit Glioblastom vom WHO-Grad IV, 9 mit anaplastischem Astrozytom vom Grad III und 1 Kind mit anaplastischem Oligodendrogliom vom Grad III mit 10 mg/kg Bevacizumab im Abstand von 2 Wochen und dann mit Bevacizumab in Kombination mit 125 mg/m<sup>2</sup> – 350 mg/m<sup>2</sup> CPT-11 einmal alle 2 Wochen bis zur Progression behandelt. Die radiologischen Untersuchungen zeigten kein objektives (partielles oder vollständiges) Ansprechen nach den Macdonald-Kriterien. Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen waren unter anderem arterielle Hypertonie und Fatigue sowie Ischämien im ZNS mit akuten neurologischen Ausfällen.
- In einer einzelnen retrospektiven Institutserhebung wurden in den Jahren 2005 bis 2008 nacheinander 12 Kinder mit rezidivierenden oder progredienten, hochgradigen Gliomen, davon 3 vom WHO-Grad IV und 9 vom Grad III, mit 10 mg/kg Bevacizumab und 125 mg/m<sup>2</sup>

Irinotecan alle 2 Wochen behandelt. Hierbei gab es in 2 Fällen ein partielles Ansprechen nach den Macdonald-Kriterien, aber kein vollständiges Ansprechen.

In einer randomisierten Phase-II-Studie (BO25041) wurden insgesamt 121 Patienten im Alter von  $\geq 3$  Jahren bis  $< 18$  Jahren mit neu diagnostiziertem supratentoriellem oder infratentoriellem, zerebellarem oder pedunkulärem hochgradigem Gliom (HGG) postoperativ mit einer Strahlentherapie (RT) und adjuvanten Temozolomid (T) mit und ohne Bevacizumab behandelt: 10 mg/kg alle 2 Wochen intravenös.

Der primäre Endpunkt, nämlich der Nachweis einer signifikanten Verbesserung des ereignisfreien Überlebens (*Event Free Survival* [EFS]) (bewertet durch ein zentrales radiologisches Bewertungskomitee (*Central Radiology Review Committee* [CRRC])), wurde in dieser Studie nicht erreicht, wenn Bevacizumab zusätzlich im RT/T-Arm gegeben wurde, verglichen mit RT/T allein (HR=1,44; 95%-KI: 0,90; 2,30). Diese Ergebnisse stimmten mit denen von verschiedenen Sensitivitätsanalysen und mit denen von klinisch relevanten Subgruppen überein. Die Ergebnisse für alle sekundären Endpunkte (Prüfarzt bewertetes ereignisfreies Überleben, Gesamtansprechrate und Gesamtüberleben) stimmten dahingehend überein, dass eine Verbesserung mit der Zugabe von Bevacizumab im RT/T-Arm nicht assoziiert war, verglichen mit dem RT/T-Arm allein.

In der klinischen Studie BO25041 zeigte die Zugabe von Bevacizumab zu RT/T bei 60 auswertbaren pädiatrischen Patienten mit neu diagnostiziertem supratentoriellem und infratentoriellem bzw. zerebellärem sowie pedunkulärem höhergradigem Gliom (HGG) keinen klinischen Nutzen (für Informationen zur pädiatrischen Anwendung siehe Abschnitt 4.2).

#### *Weichteilsarkom*

In einer randomisierten Phase-II-Studie (BO20924) wurden insgesamt 154 Patienten im Alter von  $\geq 6$  Monaten bis  $< 18$  Jahren mit neu diagnostiziertem, metastasiertem Rhabdomyosarkom und Nicht-Rhabdomyosarkom Weichteilsarkom mit der Standardtherapie (Einleitung IVADO/IVA+/- lokale Therapie gefolgt von der Erhaltung mit Vinorelbin und Cyclophosphamid) mit oder ohne Bevacizumab (2,5 mg/kg/Woche) über eine Gesamtbehandlungsdauer von ca. 18 Monaten behandelt. Zum Zeitpunkt der finalen Primäranalyse zeigte der primäre Endpunkt ereignisfreies Überleben (*Event Free Survival* [EFS]) nach einer unabhängigen zentralen Bewertung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den zwei Behandlungsarmen mit einer HR von 0,93 (95%-KI: 0,61; 1,41; p-Wert = 0,72). Der Unterschied in der Gesamtansprechrate, der unabhängig zentral bewertet wurde, war zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den wenigen Patienten, die einen auswertbaren Tumor zu Behandlungsbeginn und ein nachgewiesenes Ansprechen vor Erhalt einer beliebigen lokalen Therapie hatten, 18 % (KI: 0,6 %, 35,3 %): 27/75 Patienten (36,0 %, 95%-KI: 25,2 %, 47,9 %) im Chemo-Arm und 34/63 Patienten (54,0 %, 95%-KI: 40,9 %, 66,6 %) im Bevacizumab+Chemo-Arm. Die finalen Analysen des Gesamtüberlebens (OS) zeigten in dieser Patientenpopulation keinen signifikanten klinischen Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Bevacizumab zur Chemotherapie.

In der klinischen Studie BO20924 zeigte die Zugabe von Bevacizumab zur Standardbehandlung bei 71 auswertbaren pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren) mit metastasiertem Rhabdomyosarkom und Nicht-Rhabdomyosarkom Weichteilsarkom keinen klinischen Nutzen (für Informationen zur pädiatrischen Anwendung siehe Abschnitt 4.2).

Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, einschließlich unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse von Grad  $\geq 3$ , war in den beiden Behandlungsarmen ähnlich. In keinem der Behandlungsarme führten unerwünschte Ereignisse zum Tod; alle Todesfälle waren auf das Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen. Die Zugabe von Bevacizumab zur multimodalen Standardtherapie schien in dieser pädiatrischen Population vertragen worden zu sein.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen Daten für Bevacizumab stammen aus zehn klinischen Studien bei Patienten mit soliden Tumoren. In sämtlichen klinischen Prüfungen wurde Bevacizumab als intravenöse Infusion appliziert. Die Infusionsgeschwindigkeit richtete sich nach der Verträglichkeit, mit einer

Dauer von 90 Minuten für die erste Infusion. Die Pharmakokinetik von Bevacizumab war in einem Dosisbereich von 1 mg/kg bis 10 mg/kg linear.

#### Verteilung

Das Volumen des zentralen Kompartiments ( $V_c$ ) betrug üblicherweise bei weiblichen Patienten 2,73 Liter und bei männlichen Patienten 3,28 Liter. Diese Werte befinden sich in dem Bereich, der für Immunglobuline G und andere monoklonale Antikörper beschrieben wurde. Das Volumen des peripheren Kompartiments ( $V_p$ ) betrug bei Anwendung von Bevacizumab in Kombination mit zytostatischen Wirkstoffen üblicherweise bei weiblichen Patienten 1,69 Liter und bei männlichen Patienten 2,35 Liter. Nach der Korrektur entsprechend dem Körpergewicht hatten die männlichen Patienten einen höheren  $V_c$ -Wert (+ 20 %) als die Frauen.

#### Biotransformation

Die Auswertung des Metabolismus von Bevacizumab bei Kaninchen nach einer intravenösen Einmaldosis von  $^{125}\text{I}$ -Bevacizumab weist darauf hin, dass dessen Stoffwechselprofil dem eines nativen, nicht VEGF-bindenden IgG-Moleküls entspricht. Bevacizumab wird ähnlich wie endogenes IgG metabolisiert und eliminiert, d. h. der Abbau erfolgt hauptsächlich proteolytisch überall im Körper, einschließlich der Endothelzellen, und die Elimination beruht nicht primär auf den Nieren und der Leber. Die Bindung des IgG an den FcRn-Rezeptor führt zu einem Schutz vor zellulärer Metabolisierung und zu einer langen terminalen Halbwertszeit.

#### Elimination

Die Clearance beträgt bei weiblichen Patienten durchschnittlich 0,188 Liter/Tag und bei männlichen Patienten durchschnittlich 0,220 Liter/Tag. Nach Korrektur entsprechend dem Körpergewicht hatten die männlichen Patienten eine höhere Bevacizumab-Clearance (+ 17 %) als die Frauen. Nach dem Zwei-Kompartiment-Modell beträgt die Eliminationshalbwertszeit für weibliche Patienten üblicherweise 18 Tage und für männliche Patienten 20 Tage.

Ein niedriger Albuminwert und eine hohe Tumorlast sind grundsätzlich Indikatoren für die Schwere der Erkrankung. Die Bevacizumab-Clearance war bei Patienten mit niedrigen Serumalbuminwerten um etwa 30 % schneller und bei Patienten mit höherer Tumorlast um 7 % schneller als bei einem durchschnittlichen Patienten mit medianen Werten für Albumin und Tumorlast.

#### Pharmakokinetik bei speziellen Gruppen

Die Populationspharmakokinetik wurde bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Hinblick auf die Auswirkungen von demographischen Merkmalen untersucht. Bei Erwachsenen zeigten die Ergebnisse keinen signifikanten altersabhängigen Unterschied bei der Pharmakokinetik von Bevacizumab.

#### Niereninsuffizienz

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Bevacizumab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt, da die Nieren nicht Hauptorgan für die Verstoffwechslung oder die Ausscheidung von Bevacizumab sind.

#### Leberinsuffizienz

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Bevacizumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt, da die Leber nicht Hauptorgan für die Verstoffwechslung oder die Ausscheidung von Bevacizumab ist.

#### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Bevacizumab wurde anhand von 4 klinischen Studien bei 152 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (7 Monate bis 21 Jahre; 5,9 kg bis 125 kg) unter Verwendung eines populationspharmakokinetischen (populations-PK) Modells ausgewertet. Die pharmakokinetischen Ergebnisse zeigen, dass die Clearance und das Verteilungsvolumen von Bevacizumab vergleichbar zwischen pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten waren, wenn sie auf das Körpergewicht normiert wurden, mit einer abnehmenden Tendenz der Exposition bei

zurückgehendem Körpergewicht. Das Alter war nicht mit der Pharmakokinetik von Bevacizumab assoziiert, wenn das Körpergewicht berücksichtigt wurde.

Die Pharmakokinetik von Bevacizumab wurde mittels des pädiatrischen populationsPK Modells bei 70 Patienten in der Studie BO20924 (1,4 Jahre bis 17,6 Jahre; 11,6 kg bis 77,5 kg) und bei 59 Patienten in der Studie BO25041 (1 Jahr bis 17 Jahre; 11,2 kg bis 82,3 kg) gut charakterisiert. In der Studie BO20924 war die Exposition von Bevacizumab allgemein niedriger, verglichen mit einem typischen erwachsenen Patienten unter der gleichen Dosis. In der Studie BO25041 war die Exposition von Bevacizumab ähnlich, verglichen mit einem typischen Erwachsenen unter der gleichen Dosis. In beiden Studien nahm die Tendenz der Exposition von Bevacizumab mit zurückgehendem Körpergewicht ab.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Studien mit einer Dauer von bis zu 26 Wochen bei Cynomolgus-Makaken wurden bei Jungtieren mit offenen Wachstumsfugen Epiphysendysplasien beobachtet, und zwar mit Bevacizumab-Konzentrationen im Serum, die im Mittel unter den Werten lagen, die mit den empfohlenen humantherapeutischen Serumkonzentrationen zu erwarten sind. Beim Kaninchen hemmte Bevacizumab die Wundheilung in Dosierungen unter dem vorgeschlagenen klinischen Dosisniveau. Die Auswirkungen auf die Wundheilung waren nachweislich vollständig reversibel.

Es wurden keine Studien zur Beurteilung des mutagenen und karzinogenen Potenzials von Bevacizumab durchgeführt.

Es wurden keine speziellen Studien bei Tieren zur Beurteilung des Einflusses auf die Fruchtbarkeit durchgeführt. Es kann jedoch eine unerwünschte Wirkung auf die weibliche Fruchtbarkeit erwartet werden, weil in Toxizitätsstudien bei wiederholter Verabreichung bei Tieren gezeigt wurde, dass die Reifung der Ovarfollikel gehemmt wird, Gelbkörperchen reduziert sind oder ganz fehlen und daher die Ovar- und Uterusgewichte reduziert und auch die Zahl der Menstruationszyklen verringert sind.

Bevacizumab hat sich bei Applikation beim Kaninchen als embryotoxisch und teratogen erwiesen. Zu den beobachteten Wirkungen zählt die Reduzierung des Körpergewichts von Muttertieren und Feten, eine erhöhte Zahl von Fetusresorptionen und eine erhöhte Häufigkeit von spezifischen fetalen Wachstums- und Skelettmissbildungen. Unerwünschte Wirkungen auf den Feten wurden bei allen untersuchten Dosisstärken beobachtet, wobei die niedrigste Dosis zu durchschnittlichen Serumkonzentrationen führte, die etwa 3-mal höher sind als bei Menschen, die alle 2 Wochen 5 mg/kg erhalten. Informationen zu fetalen Missbildungen, die nach der Markteinführung beobachtet wurden, stehen in Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ und 4.8 „Nebenwirkungen“ zur Verfügung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumphosphat  
Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.)  
Polysorbat 20  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Durchstechflasche (ungeöffnet)

2 Jahre

#### Verdünntes Arzneimittel

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde über 48 Stunden bei 2 °C bis 30 °C in 0,9%iger (9 mg/ml) Kochsalzlösung zur Injektion nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und Lagerbedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders und sollten im Normalfall 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

4 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (Glasart I), verschlossen mit einem 20-mm-Chlorbutylstopfen mit Flurotec-Beschichtung und Aluminiumsiegel mit Flip-Off-Verschluss aus Kunststoff. Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Bevacizumab. Packungen mit 1 und 5 Durchstechflaschen.

16 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (Glasart I), verschlossen mit einem 20-mm-Chlorbutylstopfen mit Flurotec-Beschichtung und Aluminiumsiegel mit Flip-Off-Verschluss aus Kunststoff. Eine Durchstechflasche enthält 400 mg Bevacizumab. Packungen mit 1, 2 und 3 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Lextemy ist durch entsprechend ausgebildetes Personal unter aseptischen Bedingungen zuzubereiten, um zu gewährleisten, dass die zubereitete Lösung steril bleibt. Zur Zubereitung von Lextemy sind eine sterile Nadel und Spritze zu verwenden.

Die erforderliche Menge Bevacizumab ist zu entnehmen und mit 0,9%iger (9 mg/ml) Kochsalzlösung zur Injektion auf das gewünschte Applikationsvolumen zu verdünnen. Die Konzentration der resultierenden Bevacizumab-Lösung sollte im Bereich 1,4 mg/ml bis 16,5 mg/ml liegen. In den meisten Fällen kann die erforderliche Menge an Lextemy mit 0,9%iger Kochsalzinjektionslösung auf ein Gesamtvolumen von 100 ml verdünnt werden.

Arzneimittel für die parenterale Anwendung sind vor Applikation optisch auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu überprüfen.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Lextemy und Polyvinylchlorid- oder Polyolefin-Beuteln oder Infusions-Sets beobachtet.

Lextemy ist zur einmaligen Anwendung bestimmt, da das Produkt keine Konservierungsmittel enthält.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANHANG II

- A. **HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics  
Newenham Court  
Northern Cross  
Malahide Road  
Dublin, 17  
Irland

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe  
Benzstraße 1  
61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Hessen  
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lextemy 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Bevacizumab

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Bevacizumab.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumphosphat, Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche zu 4 ml

5 Durchstechflaschen zu 4 ml

100 mg/4 ml

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank aufbewahren.

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1516/001 – 1 Durchstechflasche  
EU/1/20/1516/002 – 5 Durchstechflaschen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lextemy 25 mg/ml steriles Konzentrat  
Bevacizumab  
Zur i.v. Anwendung nach Verdünnung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

100 mg/4 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lextemy 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Bevacizumab

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Bevacizumab.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumphosphat, Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- 1 Durchstechflasche zu 16 ml
- 2 Durchstechflaschen zu 16 ml
- 3 Durchstechflaschen zu 16 ml

400 mg/16 ml

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank aufbewahren.

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1516/003 – 1 Durchstechflasche  
EU/1/20/1516/004 – 2 Durchstechflaschen  
EU/1/20/1516/005 – 3 Durchstechflaschen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lextemy 25 mg/ml steriles Konzentrat  
Bevacizumab  
Zur i.v. Anwendung nach Verdünnung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

400 mg/16 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Lextemy 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Bevacizumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lextemy und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Lextemy gegeben wird?
3. Wie wird Lextemy gegeben?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lextemy aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Lextemy und wofür wird es angewendet?

Lextemy enthält den wirksamen Bestandteil Bevacizumab, einen humanisierten monoklonalen Antikörper (ein bestimmter Eiweißstoff, der normalerweise vom Immunsystem gebildet wird, um den Körper vor Infektionen und Krebs zu schützen). Bevacizumab bindet selektiv an ein Protein mit der Bezeichnung „Human Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF), ein menschlicher Gefäßwachstumsfaktor, der im Inneren der Blut- und Lymphgefäße des Körpers vorkommt. Das Protein VEGF bewirkt das Wachstum der Blutgefäße in einem Tumor, die wiederum den Tumor mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgen. Sobald sich jedoch Bevacizumab an VEGF angelagert hat, wird das Tumorwachstum verhindert, indem das Wachstum der Blutgefäße blockiert wird, die den Tumor mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgen.

Lextemy ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Dickdarmkrebs, d. h. des Krebses im Dick- oder Enddarm, angewendet wird. Lextemy wird in Kombination mit einer Chemotherapie-Behandlung angewendet, die ein Arzneimittel aus der Wirkstoffgruppe der Fluoropyrimidine enthält.

Lextemy wird ebenfalls zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Brustkrebs angewendet. In diesem Fall wird Lextemy zusammen mit einer Chemotherapie mit den Wirkstoffen Paclitaxel oder Capecitabin angewendet.

Lextemy wird auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs angewendet. Lextemy wird in diesem Fall zusammen mit einer platinhaltigen Chemotherapie angewendet.

Lextemy wird auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs angewendet, wenn die Krebszellen eine bestimmte Mutation eines

Proteins, dem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) haben. Lextemy wird in diesem Fall zusammen mit Erlotinib angewendet.

Lextemy wird des Weiteren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs angewendet. In diesem Fall wird Lextemy zusammen mit einem anderen Arzneimittel mit dem Wirkstoff Interferon angewendet.

Lextemy wird ebenfalls zur Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Eierstock- oder Eileiterkrebs oder primärem Bauchfellkrebs angewendet. Bei der Anwendung bei Patienten mit Eierstock- oder Eileiterkrebs oder primärem Bauchfellkrebs wird Lextemy in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel angewendet.

Lextemy wird auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Gebärmutterhalskrebs angewendet, wenn die Erkrankung andauert, wieder aufgetreten oder metastasiert ist. Lextemy wird in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin verabreicht, oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können.

## **2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Lextemy gegeben wird?**

### **Sie sollten Lextemy nicht erhalten, wenn**

- Sie allergisch gegen Bevacizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Sie allergisch gegen CHO-Zellprodukte (CHO = Chinese Hamster Ovary, Eizellen des chinesischen Hamsters) oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper sind.
- Sie schwanger sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Lextemy erhalten.

- Lextemy kann das Risiko erhöhen, Löcher in der Darmwand zu entwickeln. Wenn Sie Erkrankungen haben, die eine Entzündung im Bauchraum hervorrufen (z. B. Divertikulitis, Magengeschwüre, Entzündungen des Dickdarmes nach einer Chemotherapie), wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Lextemy kann das Risiko erhöhen, eine anormale Verbindung oder einen Durchlass zwischen zwei Organen oder Gefäßen zu entwickeln. Das Risiko, dass sich Verbindungen zwischen der Vagina und Teilen des Darms bilden, kann erhöht sein, wenn Sie einen andauernden, wiederaufgetretenen oder metastasierten Gebärmutterhalskrebs haben.
- Dieses Arzneimittel kann das Risiko für Blutungen oder Wundheilungsstörungen nach einer Operation erhöhen. Wenn bei Ihnen in nächster Zeit eine Operation ansteht, wenn Sie sich in den letzten 28 Tagen einer größeren Operation unterzogen haben oder wenn Sie eine noch nicht verheilte Operationswunde haben, sollen Sie dieses Arzneimittel nicht erhalten.
- Lextemy kann das Risiko für die Entwicklung schwerwiegender Infektionen der Haut oder unter der Haut liegender, tieferer Schichten erhöhen, insbesondere wenn Sie schon einmal Löcher in der Darmwand oder Probleme bei der Wundheilung hatten.
- Lextemy kann die Häufigkeit des Auftretens von Bluthochdruck erhöhen. Wenn Sie unter Bluthochdruck leiden, der mit blutdrucksenkenden Mitteln nicht ausreichend beherrscht wird, wenden Sie sich an Ihren Arzt, da es wichtig ist, vor Beginn der Lextemy Behandlung sicherzustellen, dass Ihr Blutdruck eingestellt ist.
- Wenn Sie ein Aneurysma (Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand) oder einen Einriss in einer Blutgefäßwand haben oder hatten.
- Dieses Arzneimittel erhöht das Risiko, dass Sie Eiweiß im Urin haben, insbesondere wenn Sie bereits unter Bluthochdruck leiden.
- Das Risiko, dass sich Blutgerinnsel in Ihren Arterien (bestimmte Blutgefäße) bilden, kann steigen, wenn Sie älter als 65 Jahre alt sind, wenn Sie unter Diabetes leiden oder wenn sich in

- Ihren Arterien schon einmal Blutgerinnsel gebildet haben. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, da Blutgerinnsel zu Herzattacken und Schlaganfall führen können.
- Lextemy kann auch das Risiko erhöhen, dass Blutgerinnsel in Ihren Venen (eine bestimmte Art von Blutgefäßen) entstehen.
  - Dieses Arzneimittel kann zu Blutungen führen, insbesondere tumorbedingten Blutungen. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie oder einer Ihrer Angehörigen an Blutungsproblemen leiden oder wenn Sie blutverdünnende Arzneimittel einnehmen.
  - Lextemy kann Blutungen in Ihrem Gehirn oder um Ihr Gehirn herum verursachen. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie eine metastasierende Krebserkrankung haben, die Ihr Gehirn beeinträchtigt.
  - Lextemy kann das Risiko für Blutungen in Ihrer Lunge erhöhen, einschließlich blutigem Husten oder blutigem Speichel. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn das bei Ihnen schon einmal aufgetreten ist.
  - Lextemy kann das Risiko erhöhen, eine Herzschwäche zu entwickeln. Es ist wichtig, dass Ihr Arzt weiß, ob Sie bereits einmal mit Anthracyclinen (z. B. Doxorubicin, einer besonderen Art von Chemotherapie zur Behandlung einiger Krebsarten) behandelt wurden oder wenn Ihr Brustkorb einer Strahlentherapie ausgesetzt wurde oder wenn Sie unter einer Herzerkrankung leiden.
  - Dieses Arzneimittel kann Infektionen und eine Verringerung der Anzahl Ihrer Neutrophilen verursachen (bestimmte Blutzellen, die zum Schutz vor Bakterien wichtig sind).
  - Lextemy kann allergische und/oder infusionsbedingte Reaktionen verursachen (Reaktionen, die mit der Injektion des Arzneimittels in Zusammenhang stehen). Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie in der Vergangenheit nach einer Injektion schon einmal Probleme hatten. Diese schließen Schwindel/Gefühl ohnmächtig zu werden, Kurzatmigkeit, Schwellungen oder Hautausschlag ein.
  - Eine seltene neurologische Nebenwirkung, ein sogenanntes posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), wurde mit der Behandlung mit Lextemy in Verbindung gebracht. Wenn Sie unter Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit oder Krampfanfällen mit oder ohne hohem Blutdruck leiden, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Bitte wenden Sie sich auch dann an Ihren Arzt, wenn eine dieser oben genannten Aussagen nur in der Vergangenheit zugetroffen hat.

Vor oder während der Behandlung mit Lextemy:

- Wenn Sie Schmerzen im Mund, an Zähnen und/oder im Kiefer, Schwellungen oder wunde Stellen im Mund, ein Taubheits- oder Schweregefühl im Kiefer oder Zahnlockerungen haben oder hatten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt und Ihren Zahnarzt.
- Wenn Sie sich einer invasiven zahnärztlichen Behandlung oder einer Zahnoperation unterziehen müssen, informieren Sie Ihren Zahnarzt, dass Sie mit Lextemy behandelt werden, insbesondere wenn Sie ebenfalls eine Injektion von Bisphosphonaten in Ihr Blut erhalten oder erhalten haben.

Es wird Ihnen möglicherweise geraten, eine zahnärztliche Kontrolluntersuchung vornehmen zu lassen, bevor Sie mit der Behandlung mit Lextemy beginnen.

### **Kinder und Jugendliche**

Eine Anwendung von Lextemy wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da die Sicherheit und der Nutzen in diesen Patientengruppen nicht nachgewiesen sind.

Bei Patienten unter 18 Jahren, die mit Lextemy behandelt wurden, wurde ein Absterben von Knochengewebe (Osteonekrose) bei anderen Knochen als dem Kieferknochen berichtet.

### **Anwendung von Lextemy zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Die Kombination von Lextemy mit einem anderen Arzneimittel, Sunitinibmaleat genannt (zur Behandlung von Nieren- und Magen- oder Darmkrebs verschrieben), kann zu schweren Nebenwirkungen führen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, um sicherzugehen, dass Sie diese Arzneimittel nicht gleichzeitig anwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine platin- oder taxanbasierte Therapie gegen Lungen- oder metastasierten Brustkrebs anwenden. Diese Therapien können in Kombination mit Lextemy das Risiko schwerer Nebenwirkungen erhöhen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie vor kurzem eine Strahlentherapie erhalten haben oder wenn Sie diese gegenwärtig bekommen.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind. Lextemy kann Ihr ungeborenes Kind schädigen, da es die Bildung neuer Blutgefäße unterbinden kann. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welche Methode der Empfängnisverhütung Sie während der Behandlung mit Lextemy und noch für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis Lextemy anwenden sollen.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden oder beabsichtigen, in naher Zukunft schwanger zu werden.

Während einer Behandlung mit Lextemy und auch noch mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis von Lextemy dürfen Sie nicht stillen, da Lextemy das Wachstum und die Entwicklung Ihres Kindes beeinträchtigen kann.

Lextemy kann die weibliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen. Bitte wenden Sie sich für nähere Informationen an Ihren Arzt.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Für Lextemy wurde kein negativer Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen nachgewiesen. Jedoch wurden Schläfrigkeit und Ohnmacht während der Anwendung von Lextemy beobachtet. Wenn Sie Symptome wahrnehmen, die Ihr Sehvermögen, Ihre Konzentration oder Ihre Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, fahren Sie nicht selbst und bedienen Sie keine Maschinen, bis die Symptome verschwinden.

### **Lextemy enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 4,196 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche zu 4 ml. Dies entspricht 0,21 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Dieses Arzneimittel enthält 16,784 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche zu 16 ml. Dies entspricht 0,84 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

## **3. Wie wird Lextemy gegeben?**

### **Dosierung und Häufigkeit der Anwendung**

Ihre Lextemy Dosis richtet sich nach Ihrem Körpergewicht und der Art der zu behandelnden Krebserkrankung. Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg, 7,5 mg, 10 mg oder 15 mg pro Kilogramm Ihres Körpergewichtes. Ihr Arzt wird Ihnen die Dosis verschreiben, die für Sie richtig ist. Sie erhalten einmal alle 2 oder 3 Wochen eine Behandlung mit Lextemy. Die Zahl der Infusionen hängt davon ab, wie Sie auf die Behandlung reagieren. Sie sollten die Therapie fortsetzen, bis Lextemy das Tumorstadium nicht länger aufhalten kann. Ihr Arzt wird mit Ihnen darüber sprechen.

### **Art der Anwendung**

Lextemy ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Je nach der Ihnen verschriebenen Dosis wird ein Teil oder der gesamte Inhalt der Lextemy Durchstechflasche vor der Anwendung mit Kochsalzlösung verdünnt. Ein Arzt, eine Krankenschwester oder ein Pfleger wird Ihnen diese verdünnte Lextemy Lösung über eine intravenöse Infusion (über einen Tropf in Ihre Vene) geben. Die erste Infusion läuft über einen Zeitraum von 90 Minuten. Wenn Sie diese erste Infusion gut vertragen, kann die nächste Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten gegeben werden. Bei Folgeinfusionen kann sich dieser Zeitraum auf 30 Minuten verkürzen.

### **Die Anwendung von Lextemy sollte vorübergehend unterbrochen werden**

- wenn Sie sehr hohen Blutdruck entwickeln, der eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Mitteln erfordert,
- wenn Sie nach Operationen Störungen bei der Wundheilung haben,
- wenn Sie operiert werden.

### **Die Anwendung von Lextemy sollte endgültig abgesetzt werden, wenn Sie Folgendes entwickeln**

- sehr hohen Blutdruck, der sich nicht mit blutdrucksenkenden Mitteln beherrschen lässt; oder eine plötzliche, ernstzunehmende Blutdruckerhöhung,
- Eiweiß im Urin, begleitet von Schwellungen am Körper,
- ein Loch in Ihrer Darmwand,
- eine anormale, röhrenartige Verbindung oder einen Durchlass zwischen Luft- und Speiseröhre, zwischen inneren Organen und der Haut, zwischen der Vagina und Teilen des Darms oder zwischen anderen Geweben, die normalerweise nicht miteinander verbunden sind (Fisteln) und die durch den behandelnden Arzt als schwerwiegend beurteilt wird,
- schwerwiegende Infektionen der Haut oder unter der Haut liegender, tieferer Schichten,
- ein Blutgerinnsel in den Arterien,
- ein Blutgerinnsel in den Blutgefäßen Ihrer Lunge,
- irgendeine schwere Blutung.

### **Wenn bei Ihnen eine größere Menge von Lextemy angewendet wurde, als es sollte**

- können Sie schwere Migräne bekommen. Sprechen Sie in diesem Fall sofort mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

### **Wenn bei Ihnen die Anwendung von Lextemy vergessen wurde**

- Ihr Arzt wird darüber entscheiden, wann Sie die nächste Lextemy Dosis erhalten werden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

### **Wenn Sie die Anwendung von Lextemy abbrechen**

Ein Abbruch der Lextemy Behandlung kann die Wirkung auf das Tumorwachstum beenden. Brechen Sie Ihre Lextemy Behandlung nicht ab, ohne darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden beobachtet, wenn Lextemy zusammen mit einer Chemotherapie angewendet wurde. Dies bedeutet nicht notwendigerweise, dass diese Nebenwirkungen direkt eine Folge von Lextemy waren.

### **Allergische Reaktionen**

Teilen Sie Ihrem Arzt oder dem Pflegepersonal umgehend mit, wenn bei Ihnen allergische Reaktionen auftreten. Die Anzeichen hierfür können sein: Atemnot oder Schmerzen im Brustkorb; Hitzegefühl, Rötung oder Ausschlag; Kältegefühl und Schüttelfrost; Übelkeit oder Erbrechen.

**Wenn eine der unten genannten Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, sollten Sie unverzüglich ärztliche Hilfe aufsuchen.**

Zu schweren Nebenwirkungen, die **sehr häufig** auftreten können (können bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten), zählen:

- Hoher Blutdruck,
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln in den Händen oder Füßen,
- verringerte Zahl von Blutzellen, einschließlich weißer Blutzellen, welche zur Bekämpfung von Infektionen dienen (dies kann mit Fieber einhergehen), und Zellen, die die Blutgerinnung fördern,
- Schwächegefühl und Energielosigkeit,
- Müdigkeit,
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen.

Zu schweren Nebenwirkungen, die **häufig** auftreten können (können bei bis zu 1 von 10 Patienten auftreten), zählen:

- Lochbildung im Darm,
- Blutungen, einschließlich Blutungen in der Lunge bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs,
- Verschluss von Arterien durch ein Blutgerinnsel,
- Verschluss von Venen durch ein Blutgerinnsel,
- Verschluss von Blutgefäßen in der Lunge durch ein Blutgerinnsel,
- Verschluss von Venen in den Beinen durch ein Blutgerinnsel,
- Herzschwäche,
- Wundheilungsstörungen nach einer Operation
- Rötung, sich schälende Haut, Empfindlichkeit, Schmerzen oder Blasenbildung an Fingern oder Füßen,
- verringerte Zahl roter Blutzellen,
- Kraftlosigkeit,
- Magen- und Darmbeschwerden,
- Muskel- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche,
- trockener Mund zusammen mit Durstgefühl und/oder verringerter oder dunkel gefärbter Urin
- Entzündung der Schleimhaut im Mund und Darm, in den Lungen und Atemwegen, Fortpflanzungsorganen und Harnwegen,
- wunde Stellen im Mund und der Speiseröhre, welche schmerzhaft sein können und Schwierigkeiten beim Schlucken verursachen können,
- Schmerzen, einschließlich Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen im Becken- und im Analbereich,
- Eiteransammlung
- Infektionen, insbesondere Blutvergiftung oder Blaseninfektion,
- Durchblutungsstörungen im Gehirn oder Schlaganfall,
- Schläfrigkeit,
- Nasenbluten,
- erhöhte Herzschlagfolge (Puls),
- Darmverschluss,
- abweichende Harnwerte (Eiweiß im Harn),
- Kurzatmigkeit oder niedriger Gehalt an Blutsauerstoff,
- Infektionen der Haut oder tieferer Schichten unter der Haut,

- Fistel: Eine anormale, röhrenartige Verbindung zwischen inneren Organen und der Haut oder anderen Geweben, die normalerweise nicht miteinander verbunden sind, einschließlich Verbindungen zwischen Vagina und dem Darm bei Patienten mit Gebärmutterhalskrebs.

Zu schweren Nebenwirkungen **nicht bekannter** Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) zählen:

- Schwerwiegende Infektionen der Haut oder unter der Haut liegender, tieferer Schichten, insbesondere wenn Sie schon einmal Löcher in der Darmwand oder Probleme bei der Wundheilung hatten,
- allergische Reaktionen (die Anzeichen hierfür können sein: Atemnot, Rötungen im Gesicht, Hautausschlag, niedriger oder hoher Blutdruck, Sauerstoffmangel in Ihrem Blut, Schmerzen im Brustkorb oder Übelkeit/Erbrechen),
- negative Auswirkungen auf die Gebärfähigkeit der Frau (siehe Absatz unterhalb der Liste der Nebenwirkungen für weitere Hinweise),
- Hirnleiden mit Symptomen wie epileptische Anfälle, Kopfschmerzen, Verwirrtheit und Änderungen des Sehvermögens (posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom [PRES]),
- Symptome, die für eine Veränderung der normalen Gehirnfunktion sprechen (Kopfschmerzen, Änderungen des Sehvermögens, Verwirrtheit oder Krampfanfälle) und hoher Blutdruck,
- Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand oder Einriss in einer Blutgefäßwand (Aneurysmen und Arterienrisse),
- Verstopfung sehr kleiner Blutgefäße in der Niere,
- anormal hoher Blutdruck in den Blutgefäßen der Lungen, der die rechte Seite des Herzens mehr als üblich belastet,
- ein Loch in der Trennwand aus Knorpelgewebe zwischen den beiden Nasenlöchern der Nase,
- ein Loch im Magen oder Darm,
- eine offene Wunde Stelle oder ein Loch in der Magenschleimhaut oder im Dünndarm (Anzeichen hierfür können sein: Bauchschmerzen, Blähgefühl, schwarze, teerartige Stühle oder Blut im Stuhl bzw. in Erbrochenem),
- Blutungen aus dem Enddarm,
- Zahnfleischläsionen mit einem freiliegenden Kieferknochen, die nicht heilen und mit Schmerzen und Entzündungen des umliegenden Gewebes in Zusammenhang stehen können (siehe Absatz unterhalb der Liste der Nebenwirkungen für weitere Hinweise),
- ein Loch in der Gallenblase (Symptome und Anzeichen hierfür können sein: Bauchschmerzen, Fieber und Übelkeit/Erbrechen).

**Wenn eine der unten genannten Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, sollten Sie so bald als möglich ärztliche Hilfe aufsuchen.**

Zu **sehr häufigen** Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten), die jedoch nicht schwer waren, zählen:

- Verstopfung,
- Appetitlosigkeit,
- Fieber,
- Augenbeschwerden, einschließlich erhöhter Tränenbildung,
- Veränderungen der Sprechweise,
- verändertes Geschmackempfinden,
- laufende Nase,
- trockene Haut, schuppige und entzündete Haut, Veränderungen der Hautfarbe,
- Gewichtsverlust,
- Nasenbluten.

Zu **häufigen** Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Patienten auftreten), die jedoch nicht schwer waren, zählen:

- Veränderungen der Stimme und Heiserkeit.

Patienten, die älter als 65 Jahre sind, haben ein erhöhtes Risiko für folgende Nebenwirkungen:

- Blutgerinnsel in den Arterien, die zu einem Schlaganfall oder zu einer Herzattacke führen können,
- Abnahme der Zahl der weißen Blutzellen und derjenigen Zellen, die die Blutgerinnung fördern,
- Durchfall,
- Übelkeit,
- Kopfschmerzen,
- Erschöpfung,
- hoher Blutdruck.

Lextemy kann auch zu Veränderungen bei den Laborwerten führen, die Ihr Arzt erhebt. Dies sind u. a. eine verringerte Anzahl weißer Blutzellen, insbesondere der Neutrophilen im Blut (eine bestimmte Art weißer Blutzellen zur Infektionsabwehr), Eiweiß im Urin, erniedrigter Kalium-, Natrium- oder Phosphorgehalt im Blut (Mineralstoffe), erhöhter Blutzucker, vermehrte alkalische Phosphatase im Blut (ein Enzym), erhöhtes Serumkreatinin (ein Protein, das mit einem Bluttest gemessen wird, um zu sehen, wie gut Ihre Nieren funktionieren), Abnahme des Hämoglobins (Träger des Sauerstoffs in den roten Blutzellen), die schwerwiegend sein kann.

Schmerzen im Mund, an Zähnen und/oder im Kiefer, Schwellungen und wund Stellen im Mund, Taubheits- und Schweregefühl im Kiefer oder Zahnlockerungen. Dies können Anzeichen und Symptome einer Knochenschädigung im Kiefer (Osteonekrose) sein. Informieren Sie Ihren Arzt und Ihren Zahnarzt umgehend, wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.

Bei Frauen vor der Menopause (Frauen mit Monatsblutung) kann es zu unregelmäßigen Monatsblutungen oder einem Ausbleiben der Monatsblutung kommen und die Fruchtbarkeit kann beeinträchtigt sein. Wenn Sie Kinder bekommen möchten, sollten Sie deshalb vor Beginn Ihrer Behandlung mit Ihrem Arzt darüber sprechen.

Lextemy wurde für die Behandlung von Krebserkrankungen durch Einspritzen in die Blutbahn entwickelt und wird dafür hergestellt. Es wurde nicht zum Einspritzen ins Auge entwickelt oder hergestellt und ist deshalb für diese Art der Anwendung nicht zugelassen. Wenn Lextemy direkt ins Auge gespritzt wird (nicht zugelassene Anwendung), sind die folgenden Nebenwirkungen möglich:

- Infektion oder Entzündung des Augapfels,
- Rötung des Auges, Sehen von kleinen Flecken oder Punkten („Mückensehen“), Augenschmerzen,
- Sehen von Lichtblitzen zusammen mit „Mückensehen“, fortschreitend bis hin zu teilweisem Sehverlust,
- erhöhter Augenruck,
- Blutungen im Auge.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Lextemy aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Infusionslösungen sind unmittelbar nach dem Verdünnen anzuwenden. Sie dürfen Lextemy nicht verwenden, wenn Sie Schwebstoffteilchen oder eine Verfärbung der Lösung bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Lextemy enthält

- Der Wirkstoff ist: Bevacizumab. Jeder ml Konzentrat enthält 25 mg Bevacizumab, entsprechend 1,4 mg/ml bis 16,5 mg/ml bei Verdünnung gemäß Empfehlung.  
Jede Durchstechflasche zu 4 ml enthält 100 mg Bevacizumab, entsprechend 1,4 mg/ml bei Verdünnung gemäß Empfehlung.  
Jede Durchstechflasche zu 16 ml enthält 400 mg Bevacizumab, entsprechend 16,5 mg/ml bei Verdünnung gemäß Empfehlung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumphosphat, Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.), Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2 „Lextemy enthält Natrium“.

### Wie Lextemy aussieht und Inhalt der Packung

Lextemy ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach-braune Flüssigkeit und frei von sichtbaren Partikeln in einer Glasflasche mit einem Gummistopfen. Die Durchstechflaschen zu 4 ml sind in Packungen mit 1 und 5 Durchstechflaschen erhältlich. Die Durchstechflaschen zu 16 ml sind in Packungen mit 1, 2 oder 3 Durchstechflaschen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

McDermott Laboratories Limited T/AMylan Dublin Biologics  
Newenham Court  
Northern Cross  
Malahide Road  
Dublin, 17  
Irland

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe  
Benzstraße 1  
61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Hessen  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

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

**Danmark**

Mylan Denmark ApS  
Tlf: + 45 28116932

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Mylan Healthcare Norge AS  
Tel: +47 66 75 33 00

**Österreich**

Mylan Österreich GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 80

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Suomi/Finland**

Mylan Finland OY  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Nordirland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen