

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Avastin 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kontsentraadi 1 ml sisaldab 25 mg bevatsizumabi\*.

Üks 4 ml viaal sisaldab 100 mg bevatsizumabi.

Üks 16 ml viaal sisaldab 400 mg bevatsizumabi.

Lahjendamise ja teised käsitlemise soovitusel vt lõik 6.6.

\*Bevatsizumab on rekombinantne inimesele omaseks muudetud monoklonaalne antikeha, mis on toodetud DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Läbipaistev või kergelt opalestseeruv, värvitu kuni helepruun vedelik.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Bevatsizumab kombinatsioonis fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga on näidustatud käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga täiskasvanud patsientide raviks.

Bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseliga on näidustatud metastaatilise rinnanäärmevähiga täiskasvanud patsientide esmavaliku raviks. Lisainformatsioon inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptori (HER2) staatuse kohta vt lõik 5.1.

Bevatsizumab kombinatsioonis kapetsitabiiniga on näidustatud metastaatilise rinnanäärmevähiga esmavaliku raviks täiskasvanud naistel, kellel muid keemiaravi võimalusi, sealhulgas taksaane ja antratsükliine, ei peeta sobivaks. Patsientidel, kellel on viimase 12 kuu vältel kasutatud adjuvantraviks taksaane ja antratsükliine sisaldavaid keemiaravi skeeme, ei tohi Avastin'i kombinatsioonis kapetsitabiiniga kasutada. Lisateavet HER2 staatuse kohta vaadake lõigust 5.1.

Bevatsizumab, lisatuna platinapreparaati sisaldavale kemoterapiale, on näidustatud mitteopereeritava kaugelearenenud, metastaatilise või retsiveerunud mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanud patsientide esmavaliku raviks.

Bevatsizumab kombinatsioonis erlotiniibiga on näidustatud epidermaalse kasvufaktori retseptorit (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) aktiveerivate mutatsioonidega mitteopereeritava kaugelearenenud metastaatilise või retsiveerunud mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanud patsientide esmavaliku raviks (vt lõik 5.1).

Bevatsizumab kombinatsioonis alfa-2a-interferooniga on näidustatud kaugelearenenud ja/või metastaatilise neerurakulise vähiga täiskasvanud patsientide esmavaliku raviks.

Bevatsizumab kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga on näidustatud kaugelearenenud (FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) staadiumid III B, III C ja IV) epiteliaalse

munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähiga täiskasvanud patsientide esmavaliku raviks (vt lõik 5.1).

Bevatsizumab kombinatsioonis karboplatiini ja gemtsitabiiniga või kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on tekkinud platiinipreparaadile tundliku epiteeliale munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi esimene retsidiiv ning kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega.

Bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeli, topotekaani või pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on tekkinud platiinipreparaadi suhtes resistentne epiteeliale munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi retsidiiv ja kes ei ole eelnevalt saanud üle kahe keemiaravi skeemi ning kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega (vt lõik 5.1).

Bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga või teise võimalusena paklitakseeli ja topotekaaniga patsientidel, kellele ei saa manustada platiinipreparaati sisaldavat ravi, on näidustatud püsiva, retsidiiveerunud või metastaatilise emakakaela kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Avastin'i peab manustama antineoplastiliste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

### Annustamine

#### Käärsoole või pärasoole metastaatiline kartsinoom

Avastin'i soovitatav annus, manustatuna veeniinfusiooni teel, on 5 mg/kg või 10 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 2 nädala järel või 7,5 mg/kg või 15 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 3 nädala järel.

Ravi on soovitatav jätkata kuni põhihaiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

#### Metastaatiline rinnanäärmevähk

Avastin'i soovitatav annus on 10 mg kehakaalu kg kohta üks kord iga 2 nädala järel või 15 mg kehakaalu kg kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna veeniinfusiooni teel.

Ravi on soovitatav jätkata kuni põhihaiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

#### Mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi kombinatsioonis platiinipreparaati sisaldava kemoteraapiaga

Avastin'i manustatakse lisaks platiinipreparaati sisaldavale kemoteraapiale kuni 6 ravitsükli jooksul, millele järgneb Avastin'i manustamine monoteraapiana kuni haiguse progresseerumiseni.

Avastin'i soovitatav annus on 7,5 või 15 mg kehakaalu kg kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna veeniinfusiooni teel.

Mõlema annuse (7,5 mg ja 15 mg kehakaalu kg kohta) puhul on tõestatud kliiniline kasu mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidel (vt lõik 5.1).

Ravi on soovitatav jätkata kuni põhihaiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

### EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi kombinatsioonis erlotiniibiga

Enne Avastin'i ja erlotiniibi kombinatsioonravi alustamist tuleb teha EGFR mutatsioonitest. Tähtis on valida hästi valideeritud ja stabiilne määramismeetod, vältimaks valenegatiivseid või valepositiivseid tulemusi.

Erlotiniibile lisatud Avastin'i soovitatav annus on 15 mg kehakaalu kg kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna intravenoosse infusioonina.

Ravi erlotiniibile lisatud Avastin'iga on soovitatav jätkata kuni haiguse progresseerumiseni.

Erlotiniibi annustamise ja manustamisviisi kohta vt erlotiniibi ravimi omaduste kokkuvõte.

### Kaugelearenenud ja/või metastaatiline neerurakuline vähk

Avastin'i soovitatav annus on 10 mg kehakaalu kg kohta üks kord iga 2 nädala järel, manustatuna veeniinfusiooni teel.

Ravi on soovitatav jätkata kuni põhihaiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

### Epiteliaalne munasarja-, munajuha- ja primaarne kõhukelmevähk

*Esmavaliku ravi:* Avastin'i manustatakse lisaks karboplatiinile ja paklitakseelile kuni 6 ravitsükli jooksul, millele järgneb Avastin'i manustamine monoteraapiana kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt 15 kuu vältel või kuni vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, ükskõik mis saabub varem.

Avastin'i soovitatav annus on 15 mg kehakaalu kg kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna veeniinfusiooni teel.

*Plaatinapreparaadile tundliku retsidiivi ravi:* Avastin'i manustatakse kas kombinatsioonis karboplatiini ja gemtsitabiiniga 6 ravitsükli ja kuni 10 ravitsükli jooksul või kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga 6 ravitsükli ja kuni 8 ravitsükli jooksul, millele järgneb Avastin'i jätkuv kasutamine monoteraapiana kuni haiguse progresseerumiseni. Avastin'i soovitatav annus on 15 mg kehakaalu kg kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna veeniinfusiooni teel.

*Plaatinapreparaadi suhtes resistentse retsidiivi ravi:* Avastin'i manustatakse kombinatsioonis ühe järgnevalt loetletud ravimiga – paklitakseel, topotekaan (manustatuna kord nädalas) või pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin. Avastin'i soovitatav annus on 10 mg kehakaalu kg kohta üks kord iga 2 nädala järel, manustatuna veeniinfusiooni teel. Kui Avastin'i manustatakse kombinatsioonis topotekaaniga (mida manustatakse iga 3-nädalase tsükli päevadel 1...5), on Avastin'i soovitatav annus 15 mg kehakaalu kg kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna veeniinfusiooni teel. Ravi on soovitatav jätkata kuni põhihaiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni (vt lõik 5.1, uuring MO22224).

### Emakakaelavähk

Avastin'i manustatakse kombinatsioonis ühe järgneva kemoteraapia skeemiga: paklitakseel ja tsisplatiin või paklitakseel ja topotekaan.

Avastin'i soovitatav annus on 15 mg kehakaalu kg kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna veeniinfusiooni teel.

Ravi on soovitatav jätkata kuni põhihaiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni (vt lõik 5.1).

### Patsientide erigrupid

*Eakad patsiendid:* Eakatel ei ole annuse korrigeerimine vajalik.

*Neerukahjustusega patsiendid:* Neerukahjustusega patsientidel ei ole ohutust ja efektiivsust uuritud (vt lõik 5.2).

*Maksakahjustusega patsiendid:* Maksakahjustusega patsientidel ei ole ohutust ja efektiivsust uuritud (vt lõik 5.2).

### Lapsed

Bevatsizumabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Puudub bevatsizumabi asjakohane kasutus lastel käärsoole-, pärasoole-, rinnanäärme-, kopsu-, munasarja-, munajuha-, kõhukelme-, emakakaela- ja neeruvähi ravi näidustustel.

### Manustamisviis

Algannus tuleb manustada 90 minuti jooksul veeniinfusiooni teel. Kui esimene infusioon on hästi talutav, võib teise infusiooni kestus olla 60 minutit. Kui 60-minutiline infusioon on hästi talutav, võib kõigi järgnevate infusioonide kestus olla 30 minutit.

Ravimit ei tohi manustada kiire veenisüsti ehk boolusena.

Annuse vähendamine kõrvaltoimete tõttu ei ole soovitatav. Kui see on näidustatud, tuleb ravi kas alaliselt lõpetada või ajutiselt peatada, nagu on kirjeldatud lõigus 4.4.

### Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Juhised ravimpreparaadi lahjendamiseks enne manustamist, vt lõik 6.6. Avastin'i infusioonilahuseid ei tohi koosmanustada või segada glükoosilahustega. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Ülitundlikkus hiina hamstri munasarja (*Chinese hamster ovary*, CHO) rakkudes toodetud või teiste rekombinantsete inimese või inimesele omaseks muudetud antikehade suhtes.
- Rasedus (vt lõik 4.6).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Et parandada bioloogiliste ravimpreparaatide kasutamise jälgitavust, tuleb manustatud ravimpreparaadi nimetus ja partii number selgelt märkida patsiendi kaarti.

### *Seedetrakti perforatsioonid ja fistulid* (vt lõik 4.8)

Patsientidel võib Avastin'i saamise ajal olla suurenenud risk seedetrakti perforatsiooni tekkeks. Käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientidel võib intraabdominaalne põletikuline protsess olla seedetrakti perforatsioonide riskifaktor, seetõttu peab olema ettevaatlik nende patsientide ravimisel. Eelnev kiiritusravi on seedetrakti perforatsiooni riskiteguriks Avastin'i püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks saavatel patsientidel ning kõikidel seedetrakti perforatsiooniga patsientidel oli anamneesis eelnev kiiritusravi. Seedetrakti perforatsiooni tekkimisel tuleb ravi püsivalt lõpetada.

### *Seedetrakti-tupe fistulid uuringus GOG-0240*

Püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks Avastin'i saavatel patsientidel on suurem risk fistulite tekkeks tupe ja seedetrakti mis tahes osa vahel (seedetrakti-tupe fistulid). Eelnev kiiritusravi on seedetrakti-tupe fistulite tekke põhiline riskitegur ning kõikidel seedetrakti-tupe

fistulitega patsientidel oli anamneesis eelnev kiiritusravi. Vähi retsidiiv eelneva kiiritusravi piirkonnas on seedetrakti-tupe fistulite tekke täiendav oluline riskitegur.

#### *Seedetraktiga mitteseotud fistulid (vt lõik 4.8)*

Avastin-ravi ajal võib patsientidel olla suurenenud risk fistulite tekkeks.

Kui patsiendil tekib trahheoösofageaalne fistul või ükskõik milline 4. astme fistul [USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete terminoloogia üldised kriteeriumid *US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE v.3)], tuleb Avastin püsivalt ära jätta. Teiste fistulitega patsientide ravi jätkamise kohta Avastin'iga on andmeid vähe. Kui tekib sisemine fistul, mis ei ole seotud seedetraktiga, tuleb kaaluda Avastin-ravi lõpetamist.

#### *Haavaparanemise komplikatsioonid (vt lõik 4.8)*

Avastin võib ebasoodsalt mõjutada haavaparanemise protsessi. Teatatud on haavaparanemise tõsistest komplikatsioonidest (sh anastomooside komplikatsioonid), mis on lõppenud surmaga. Teatatud on tõsistest haavaparanemise komplikatsioonidest (sh anastomootilistest komplikatsioonidest), mis on lõppenud surmaga. Ravi ei tohi alustada vähemalt 28 päeva pärast suurt operatsiooni või kuni operatsioonihaava täieliku paranemiseni. Patsientidel, kellel tekivad ravi ajal haavaparanemise komplikatsioonid, tuleb ravim ära jätta kuni haava täieliku paranemiseni. Ravi tuleb katkestada plaanilise operatsiooni korral.

Avastin'iga ravitud patsientidel on harva kirjeldatud nekrotiseeriva fastsiidi teket, sealhulgas surmaga lõppenud juhtusid. See haigusseisund tekib tavaliselt sekundaarselt haavaparanemise komplikatsioonide, seedetrakti perforatsiooni või fistuli moodustumise tagajärjel. Nekrotiseeriva fastsiidi tekkimisel tuleb Avastin-ravi katkestada ning alustada kohe vajalikku ravi.

#### *Hüpertensioon (vt lõik 4.8)*

Avastin'iga ravitud patsientidel täheldati hüpertensiooni esinemissageduse suurenemist. Kliinilised ohutusandmed näitavad, et hüpertensiooni esinemissagedus on tõenäoliselt annusest sõltuv. Olemasolev hüpertensioon peab olema enne Avastin-ravi alustamist piisava kontrolli all. Puuduvad andmed Avastin'i toime kohta ravile allumatu hüpertensiooniga patsientidel ravi alustamise ajal. Ravi ajal on üldiselt soovitatav vererõhu jälgimine.

Enamikel juhtudel saavutati piisav kontroll hüpertensiooni üle standardse antihüpertensiivse raviga, mis sobis iga patsiendi individuaalse seisundiga. Diureetikumide kasutamine hüpertensiooni raviks ei ole soovitatav patsientidel, kes saavad tsisplatiini sisaldavat kemoterapiat. Avastin tuleb püsivalt ära jätta, kui antihüpertensiivse raviga ei saavutata piisavat kontrolli meditsiiniliselt olulise hüpertensiooni üle või kui patsiendil tekib hüpertensiivne kriis või hüpertensiivne entsefalopaatia.

#### *Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES) (vt lõik 4.8)*

Avastin'iga ravitud patsientidel on harva kirjeldatud sümptomite teket, mis on iseloomulikud PRES-ile, harvaesinevale neuroloogilisele häirele, mille nähtudeks on (koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma) muuhulgas krambid, peavalu, vaimse seisundi muutused, nägemishäired või kortikaalne pimedus. PRES diagnoosi peab kinnitama aju pildiagnostika, eelistatavalt magnetresonantsomograafia (MRI). Patsientidel, kellel tekib PRES, on soovitatav spetsiifiliste sümptomite ravi (sh hüpertensiooni kontroll) koos Avastin'i ärajätmisega. Avastin-ravi taasalustamise ohutus patsientidel, kellel on olnud PRES, ei ole teada.

#### *Proteinuuria (vt lõik 4.8)*

Hüpertensiooni anamneesiga patsientidel võib Avastin-ravi ajal olla suurenenud risk proteinuuria tekkeks. On tõendusmaterjali selle kohta, et erineva raskusastme (USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete terminoloogia üldised kriteeriumid [NCI-CTCAE v.3]) proteinuuria võib olla seotud annusega. Proteinuuria kontroll uriini ribatestiga on soovitatav enne ravi alustamist ja selle ajal. 4. raskusastme proteinuriat (nefrootilist sündroomi) täheldati kuni 1,4%-l Avastin'iga ravitud patsientidest. Ravim tuleb püsivalt ära jätta patsientidel, kellel kujuneb nefrootiline sündroom (NCI-CTCAE v.3).

#### *Arteriaalne trombemboolia* (vt lõik 4.8)

Kliinilistes uuringutes oli arteriaalsete trombemboolsete seisundite (sh tserebrovaskulaarsed episoodid, transitoorsed isheemilised hood ja müokardiinfarkt) esinemissagedus suurem patsientidel, kes said Avastin'i kombinatsioonis kemoterapiaga, kui ainult kemoterapiat saanud patsientidel.

Patsientidel, kes saavad Avastin'i pluss kemoterapiat ja kellel on anamneesis arteriaalne trombemboolia, diabeet või kelle vanus on üle 65 eluaasta, on suurenenud risk arteriaalsete trombemboolsete seisundite tekkeks ravi ajal. Nende patsientide ravimisel Avastin'iga peab olema ettevaatlik.

Ravi tuleb püsivalt lõpetada patsientidel, kellel tekivad arteriaalsed trombemboolsed seisundid.

#### *Venoosne trombemboolia* (vt lõik 4.8)

Avastin-ravi ajal võib esineda risk venoossete trombemboolsete seisundite, sh kopsuemboolia tekkeks. Patsientidel, kes saavad püsiva, retsidi veerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks Avastin'i kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga, võib olla suurem risk venoossete trombemboolsete seisundite tekkeks.

Eluohtliku (4. astme) kopsuembooliaga (NCI-CTCAE v.3) patsientidel tuleb Avastin-ravi lõpetada, ≤ 3. astme juhtusid tuleb hoolega jälgida (NCI-CTCAE v.3).

#### *Verejooks*

Avastin-ravi saavatel patsientidel on suurem risk verejooksu, eriti kasvajaga seotud verejooksu tekkeks. Avastin tuleb püsivalt ära jätta patsientidel, kellel tekib ravi ajal 3. või 4. astme verejooks (NCI-CTCAE v.3) (vt lõik 4.8).

Avastin'i kliinilistest uuringutest lülitati välja patsiendid ravimata kesknärvisüsteemi (KNS) metastaasidega, mida diagnoositi piltagnostika meetodite või sümptomite alusel. Seetõttu ei ole randomiseeritud kliinilistes uuringutes nendel patsientidel kesknärvisüsteemi hemorraagia riski prospektiivselt hinnatud (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida kesknärvisüsteemi verejooksu tunnuste ja sümptomite suhtes ning intrakraniaalse verejooksu korral tuleb ravi Avastin'iga lõpetada.

Puuduvad andmed Avastin'i ohutuse kohta patsientidel, kellel on kaasasündinud verejooksusoodumus, omandatud koagulopaatia või kes saavad enne Avastin-ravi alustamist täisannuses antikoagulante trombemboolia raviks, kuna need patsiendid lülitati välja kliinilistest uuringutest. Seetõttu on vajalik ettevaatus enne ravi alustamist neil patsientidel. Samas ei täheldatud patsientidel, kellel tekkis ravi ajal veenitromboos, 3. või raskema astme verejooksu esinemissageduse suurenemist täisannuses varfariini ja Avastin'i samaaegse kasutamise ajal (NCI-CTCAE v.3).

#### *Kopsuverejooks/veriköha*

Avastin-ravi saavatel mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel võib esineda risk tõsise ja mõningatel juhtudel surmaga lõppeva kopsuverejooksu/veriköha tekkeks. Hiljuti esinenud kopsuverejooksu/veriköhaga (> 2,5 ml helepunast verd) patsiente ei tohi Avastin'iga ravida.

#### *Kongestiivne südamepuudulikkus* (vt lõik 4.8)

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud kongestiivse südamepuudulikkusega ühtivaid seisundeid. Leiud ulatusid vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni asümptomaatilise langusest kuni sümptomaatilise kongestiivse südamepuudulikkuseni, mis vajab ravi või hospitaliseerimist. Ettevaatlik peab olema kliiniliselt olulise kardiovaskulaarse haiguse, nt olemasoleva südame isheemiatõve või kongestiivse südamepuudulikkusega patsientide ravimisel Avastin'iga.

Enamikel patsientidel, kellel tekkis kongestiivne südamepuudulikkus, esines metastaatiline rinnanäärmevähk ja nad olid saanud eelnevat ravi antratsükliinidega, eelnevat rindkereseina vasaku poole kiiritusravi või esinesid muud kongestiivse südamepuudulikkuse riskifaktorid.

Uuringu AVF3694g patsientidel, kes said ravi antratsükliinidega või kes ei olnud varem antratsükliine saanud, ei täheldatud antratsükliini + bevatsizumabi grupis ühegi raskusastme kongestiivse südamepuudulikkuse esinemissageduse suurenemist ainult antratsükliinraviga võrreldes. 3. või raskema astme kongestiivset südamepuudulikkust esines mõnevõrra sagedamini bevatsizumabi kombinatsioonis kemoterapiaga saanud patsientide kui ainult kemoterapiat saanud patsientide seas. See on kooskõlas tulemustega, mis on saadud teistes metastaatilise rinnanäärmevähi uuringutes osalenud patsientidelt, kes ei saanud samaaegset antratsükliinravi (NCI-CTCAE v.3) (vt lõik 4.8).

#### *Neutropeenia ja infektsioonid (vt lõik 4.8)*

Raskekujulise neutropeenia, febrilise neutropeenia või infektsioonide, millega kaasneb või ei kaasne raske neutropeenia (sealhulgas mõned surmajuhud), esinemissageduse suurenemist on täheldatud mõnede müelotoksiliste kemoterapia skeemide ja Avastin'i kasutamisel võrreldes ainult kemoterapia kasutamisega. Seda on täheldatud peamiselt kombinatsioonis platinapreparaati või taksaani sisaldava raviskeemiga mitteväikerakk-kopsuvähi, metastaatilise rinnanäärmevähi ja kombinatsioonis paklitakseeli ja topotekaaniga püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi ravis.

#### *Ülitundlikkusreaktsioonid/infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.8)*

Patsiendid võivad olla ohustatud infusiooniga seotud ülitundlikkusreaktsiooni tekkest. Nagu iga terapeutilise, inimesele omaseks muudetud monoklonaalse antikeha infusiooni puhul, on soovitatav patsiendi hoolikas jälgimine bevatsizumabi manustamise ajal ja pärast seda. Reaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon katkestada ja rakendada sobivaid ravimeetmeid. Süstemaatiline premedikatsioon ei ole vajalik.

#### *Lõualuu osteonekroos (vt lõik 4.8)*

Lõualuu osteonekroosi juhtusid on kirjeldatud Avastin'iga ravitud vähihaigetel, kellest enamik oli eelnevalt saanud või sai samaaegselt ravi intravenoossete bisfosfonaatidega, mille puhul esineb lõualuu osteonekroosi tuvastatud tekkerisk. Ettevaatlik peab olema Avastin'i ja intravenoossete bisfosfonaatide samaaegsel või järjestikusel manustamisel.

Invasiivsed hambaravi protseduurid on samuti tuvastatud riskitegur. Enne Avastin-ravi alustamist tuleb kaaluda hammaste kontrolli ja vajaliku profülaktilise hambaravi teostamist. Patsientidel, kes on eelnevalt saanud või saavad intravenoosseid bisfosfonaate, tuleb võimalusel hoiduda invasiivsetest hambaravi protseduuridest.

#### *Intravitreaalne kasutamine*

Avastin ei ole ette nähtud intravitreaalseks kasutamiseks.

#### *Silma kahjustused*

Üksikjuhtudena ja rühmiti on esinenud raskeid silma kahjustusi pärast Avastin'i näidustuste välist intravitreaalset kasutamist viaalidest, mis on heaks kiidetud intravenoosseks manustamiseks vähihaigetele. Nendeks kahjustusteks olid infektsioosne endoftalmiit, silmasisene põletik nagu steriilne endoftalmiit, uveiid ja vitriit, võrkkesta irdumine, võrkkesta pigmentepiteeli rebend, silmasisese rõhu tõus, silmasisene verejooks nagu klaaskeha verejooks või võrkkesta verejooks ning konjunktiiivi verejooks. Mõned nendest kahjustustest on põhjustanud erineva raskusega nägemislangust, kaasa arvatud püsivat pimedaksjäämist.

#### *Süsteemsed toimed pärast ravimi intravitreaalset kasutamist*

Intravitreaalse VEGF-vastase ravi järgselt on näidatud tsirkuleeriva VEGF-i kontsentratsiooni vähenemist. VEGF inhibiitorite intravitreaalse süstimise järgselt on kirjeldatud süsteemseid kõrvaltoimeid, sh mitteokulaarseid hemorraagiaid ja arteriaalseid trombemboolseid tüsistusi.

#### *Munasarjade puudulikkus/fertiilsus*

Avastin võib kahjustada naiste viljakust (vt lõigud 4.6 ja 4.8). Seetõttu tuleb viljastumisvõimeliste naistega enne Avastin-ravi alustamist arutada fertiilsuse säilitamise võimalusi.



## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### *Antineoplastiliste ravimite toime bevatsizumabi farmakokineetikale*

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside tulemuste põhjal ei täheldatud samaaegselt manustatud kemoterapia kliiniliselt olulist mõju bevatsizumabi farmakokineetikale. Bevatsizumabi kliirens ei olnud statistiliselt ega kliiniliselt olulisel määral erinev Avastin'i monoterapiat saanud patsientidel võrreldes Avastin'i kombinatsioonis alfa-2a- interferooni, erlotiniibi või kemoterapiaga (IFL, 5-FU/LV, karboplatiin/paklitakseel, kapetsitabiin, doksorubitsiin või tsisplatiin/gemtsitabiin) saanud patsientidega.

### *Bevatsizumabi toime teiste antineoplastiliste ravimite farmakokineetikale*

Ei ole täheldatud bevatsizumabi kliiniliselt olulist mõju samaaegselt manustatud alfa-2a- interferooni, erlotiniibi (ja selle aktiivse metaboliidi OSI-420) või kemoterapeutikumide irinotekaani (ja selle aktiivse metaboliidi SN38), kapetsitabiini, oksaliplatiini (määratuna vaba ja kogu plaatina sisalduse mõõtmise teel) ja tsisplatiini farmakokineetikale. Järeldusi bevatsizumabi toime kohta gemtsitabiini farmakokineetikale ei ole võimalik teha.

### *Bevatsizumabi ja sunitiniibmalaadi kombinatsioon*

Kahes metastaatilise neerurakulise kartsinoomi kliinilises uuringus kirjeldati mikroangiopaatilist hemolüütilist aneemiat (MAHA) 7 patsiendil 19-st, keda raviti bevatsizumabi (10 mg/kg iga kahe nädala järel) ja sunitiniibmalaadi (50 mg ööpäevas) kombinatsiooniga.

MAHA on hemolüütiline häire, mis võib avalduda erütrotsüütide fragmentatsiooni, aneemia ja trombotsütopeeniana. Lisaks täheldati mõnedel nendest patsientidest hüpertensiooni (sh hüpertensiivset kriisi), kreatiniinisalduse suurenemist ja neuroloogilisi sümptomeid. Kõik nimetatud leiud olid pöörduvad pärast bevatsizumabi ja sunitiniibmalaadi ärajätmist (vt *Hüpertensioon, Proteiinuuria, PRES* lõigus 4.4).

### *Kombinatsioon platinapreparaati või taksaani sisaldava raviga (vt lõigud 4.4 ja 4.8)*

Raskekujulise neutropeenia, febrilise neutropeenia või koos raskekujulise neutropeeniaga või ilma kulgeva infektsiooni (sh mõned surmajuhud) suurenenud esinemissagedust on täheldatud peamiselt patsientidel, kes said mitteväikerakk-kopsuvähi ja metastaatilise rinnanäärmevähi raviks platinapreparaati või taksaani sisaldavat ravi.

### *Kiiritusravi*

Kiiritusravi ja Avastin'i samaaegse manustamise ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

### *EGFR monoklonaalsed antikehad kombinatsioonis bevatsizumabi ja kemoterapia skeemidega*

Koostoimeid ei ole uuritud. EGFR monoklonaalseid antikehi ei tohi käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomi raviks manustada kombinatsioonis bevatsizumabi pluss kemoterapiaga. Käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientidel läbi viidud randomiseeritud III faasi uuringutest PACCE ja CAIRO-2 saadud tulemused näitavad, et EGFR-vastaste monoklonaalsete antikehade panitumumabi ja tsetuksimabi kasutamine kombinatsioonis bevatsizumabi pluss kemoterapiaga on seotud progressioonivaba elulemuse ja/või üldise elulemuse vähenemisega ning suurenenud toksilisusega võrreldes ainult bevatsizumabi ja kemoterapia kasutamisega.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### *Fertiilses eas naised*

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal (ja kuni 6 kuud pärast ravi) kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

### *Rasedus*

Avastin'i kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliiniliste uuringute andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sh väärengute teket (vt lõik 5.3). IgG-d läbivad teadaolevalt platsentat ja arvatakse, et Avastin inhibeerib lootel angiogeneesi ning võib raseduse ajal manustatuna põhjustada tõsiseid väärenguid. Turuletulekujärgselt on täheldatud loote väärengute juhtusid

naistel, kes said ravi bevatsizumabiga üksinda või kombinatsioonis teadaolevalt embrüotoksiliste kemoterapeutikumidega (vt lõik 4.8). Avastin on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

#### *Imetamine*

Ei ole teada, kas bevatsizumab eritub inimese rinnapiima. Kuna ema IgG eritub rinnapiima ja bevatsizumab võib kahjustada lapse kasvu ja arengut (vt lõik 5.3), tuleb ravi ajal rinnaga toitmine lõpetada ning rinnaga ei tohi toita vähemalt kuus kuud pärast Avastin'i viimase annuse manustamist.

#### *Fertiilsus*

Kroonilise toksilisuse uuringud loomadel on näidanud, et bevatsizumabil võib olla ebasoodne toime naiste fertiilsusele (vt lõik 5.3). III faasi uuringus, kus käärsoolevähiga patsiendid said adjuvantravi, on premenopausis naistega läbi viidud lisauuring näidanud munasarjade puudulikkuse uute juhtude suuremat esinemissagedust bevatsizumabi grupis kontrollgrupiga võrreldes. Pärast bevatsizumabiga ravi lõpetamist taastus enamikul patsientidest munasarjade funktsioon. Bevatsizumab-ravi pikaajaline mõju fertiilsusele on teadmata.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Avastin'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kuid Avastin'i kasutamisel on kirjeldatud somnolentsuse ja minestuse teket (vt tabel 1 lõigus 4.8). Kui patsiendil esinevad sümptomid, mis mõjutavad nägemist või keskendumisvõimet või reaktsioonikiirust, on soovitatav autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest hoiduda kuni sümptomite taandumiseni.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

Avastin'i üldised ohutusandmed on saadud enam kui 5700 erinevate pahaloomuliste kasvajatega patsiendilt, kes said kliinilistes uuringutes peamiselt Avastin'i kombinatsioonis keemiaraviga.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid:

- Seedetrakti perforatsioonid (vt lõik 4.4).
- Verejooks, sealhulgas kopsuverejooks/veriköha, mida esineb sagedamini mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes Avastin'i saanud patsientidel kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid hüpertensioon, väsimus või asteenia, kõhulahtisus ja kõhuvalu.

Kliiniliste ohutusandmete analüüsid näitavad, et hüpertensiooni ja proteiinuuria esinemine Avastin-ravi ajal on tõenäoliselt annusest sõltuv.

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Selles lõigus loetletud kõrvaltoimed liigituvad järgmistesse esinemissageduse kategooriatesse: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabelites 1 ja 2 on toodud kõrvaltoimed, mis on seotud Avastin'i kasutamisega kombinatsioonis erinevate keemiaravi skeemidega mitmesugustel näidustustel.

Tabelis 1 on esinemissageduse järgi toodud kõik kõrvaltoimed, mille puhul tehti kindlaks põhjuslik seos Avastin'iga. See põhines:

- kliiniliste uuringute ravigruppide võrdlemisel saadud suhtelistel esinemissagedustel (vähemalt 10% erinevus võrreldes kontrollgrupiga NCI-CTCAE 1.-5. raskusastme reaktsioonide puhul või vähemalt 2% erinevus võrreldes kontrollgrupiga NCI-CTCAE 3.-5. raskusastme reaktsioonide puhul),
- müügiloa saamise järgsetel ohutusuuringutel,
- spontaansetel teadetel,
- epidemioloogilistel uuringutel/mittesekkuvatel või vaatlusuuringutel,
- või üksikute haigusjuhtude hindamise teel saadud andmetel.

Tabelis 2 on toodud raskete kõrvaltoimete esinemissagedus. Raskeid reaktsioone määratletakse kui kõrvaltoimeid, mille esinemissageduse osas esineb NCI-CTCAE 3.-5. raskusastme reaktsioonide puhul vähemalt 2% erinevus võrreldes kontrollgrupiga kliinilistes uuringutes. Tabelis 2 on loetletud ka kõrvaltoimed, mis on müügiloa hoidja hinnangul kliiniliselt olulised või rasked.

Turuletuleku järgselt täheldatud kõrvaltoimed sisalduvad nii tabelis 1 kui 2. Üksikasjalik teave turuletuleku järgselt täheldatud kõrvaltoimete kohta on toodud tabelis 3.

Alljärgnevatel tabelitel on kõrvaltoimed sobivasse esinemissageduse kategooriasse lisatud vastavalt nende suurimale esinemissagedusele, mida täheldati ravimi kasutamisel ükskõik millisel näidustusel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Mõned kõrvaltoimeid on sellised, mida täheldatakse sageli keemiaravi puhul, kuid koos kemoterapeutikumidega manustamisel võib Avastin nende kõrvaltoimete kulgu raskendada. Sellisteks kõrvaltoimeteks on näiteks palmoplantaarne erütrodüsesesteesia sündroom koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini või kapetsitabiiniga manustamisel, perifeerne sensoorne neuropaatia koos paklitakseeli või oksaliplatiiniga manustamisel, küünne kahjustused või alopeetsia koos paklitakseeliga manustamisel ning paronühhia koos erlotiniibiga manustamisel.

**Tabel 1: Kõrvaltoimed esinemissageduse järgi**

Organ-süsteemi klass	Väga sage	Sage	Aegajalt	Harv	Väga harv	Teadmata sagedusega
Infektsioonid ja infestatsioonid		Sepsis, abstsess <sup>b,d</sup> , tselluliit, infektsioon, kuseteede infektsioon		Nekrotiseeruv fastsiit <sup>a</sup>		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia, leukopeenia, neutropeenia <sup>b</sup> , trombotsütopeenia	Aneemia, lümfopeenia				
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus, infusiooni-reaktsioonid <sup>a,b,d</sup>				
Ainevahetus- ja toitumishäired	Isutus, hüpomagneemia, hüponatreemia	Dehüdratsioon				
Närvsüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia <sup>b</sup> , düsartria, peavalu, maitsehäire	Tserebrovaskulaarne episood, minestus, somnolentsus		Pöörduv posterioorne entsefalopaatia <sup>a,b,d</sup>	Hüpertensiivne entsefalopaatia <sup>a</sup>	
Silma kahjustused	Silma kahjustus, suurenenud pisaravool					
Südame häired		Kongestiivne südamepuudulikkus <sup>b,d</sup> , supra-ventrikulaarne tahhükardia				
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon <sup>b,d</sup> , trombemboolia (venoosne) <sup>b,d</sup>	Trombemboolia (arteriaalne) <sup>b,d</sup> , verejooks <sup>b,d</sup> , süvaveeni tromboos				Renaalne trombootiline mikroangiopaatia <sup>a,b</sup>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Hingeldus, riniit, ninaverejooks, köha	Kopsuverejooks/hemoptüüs <sup>b,d</sup> , kopsuemboolia, hüpoksia, düsfoonia <sup>a</sup>				Pulmonaalhüpertensioon <sup>a</sup> , ninavaheseina perforatsioon <sup>a</sup>
Seedetrakti häired	Pärasoole verejooks, stomatiit, kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu	Seedetrakti perforatsioon <sup>b,d</sup> , sooleperforatsioon, iileus, sooleobstruktsioon, rektovaginaalsed fistulid <sup>d,e</sup> , seedetrakti häire, proktalgia				Seedetrakti haavand <sup>a</sup>
Maksa ja sapiteede häired						Sapipõie perforatsioon <sup>a,b</sup>

Organ-süsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata sagedusega
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Haava-paranemise komplikatsioonid <sup>b,d</sup> , eksfoliatiivne dermatiit, kuiv nahk, naha värvuse muutus	Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom				
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu, lihasvalu	Fistul <sup>b,d</sup> , lihaskõõlus, seljavalu				Lõualuu osteonekroos <sup>a,b</sup> Mitte-alalõualuu osteonekroos <sup>a,f</sup>
Neerude ja kuseteede häired	Proteinuuria <sup>b,d</sup>					
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Munasarjade puudulikkus <sup>b,c,d</sup>	Vaagnavalu				
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired						Loote väärarengud <sup>a,b</sup>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia, väsimus, palavik, valu, limaskestapõletik	Letargia				
Uuringud	Kaalulangus					

Kui kliinilistes uuringutes täheldati kõrvaltoimeid nii kõigi raskusastmete kui 3.-5. raskusastme kõrvaltoimetena, on esitatud patsientidel täheldatud suurim esinemissagedus. Andmed ei ole kohandatud ravi kestuse järgi.

<sup>a</sup> Lisateabe saamiseks vt tabel 3 „Müügiloa saamise järgselt kirjeldatud kõrvaltoimed“.

<sup>b</sup> Terminid tähistavad kõrvaltoimete rühma, kirjeldades pigem meditsiiniliste terminite gruppi kui ühte haigusseisundit või MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) eelistatud terminit. Meditsiiniliste terminite grupil võib olla ühesugune patofüsioloogia (nt arteriaalsed trombemboolsed seisundid hõlmavad tserebrovaskulaarset episoodi, müokardiinfarkti, transitoorset isheemilist atakki ja muid arteriaalseid trombemboolseid seisundeid).

<sup>c</sup> 295 patsiendi osalusega NSABP C-08 lisauuringu andmetel.

<sup>d</sup> Täiendava teabe saamiseks vt lõik „Lisainformatsioon valitud tõsiste kõrvaltoimete kohta“ allpool.

<sup>e</sup> Rektovaginaalsed fistulid on kõige sagedasemad fistulid seedetrakti-tüpe fistulite kategoorias.

<sup>f</sup> Täheldatud ainult lastel.

**Tabel 2: Rasked kõrvaltoimed esinemissageduse järgi**

Organisüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata sagedusega
Infektsioonid ja infestatsioonid		Sepsis, tselluliit, abstsess <sup>a,b</sup> , infektsioon, kuseteede infektsioon				Nekrotiseeruv fastsiit <sup>c</sup>
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia, leukopeenia, neutropeenia <sup>a</sup> , trombotsütopeenia	Aneemia, lümfopenia				
Immuunsüsteemi häired						Ülitundlikkus-, infusiooniga seotud reaktsioonid <sup>a,b,c</sup>
Ainevahetus- ja toitumishäired		Dehüdratsioon, hüponatreemia				
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia <sup>a</sup>	Tserebrovaskulaarne episood, minestus, somnolentsus, peavalu				Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom <sup>a,b,c</sup> , hüpertensiivne entsefalopaatia <sup>c</sup>
Südame häired		Kongestiivne südamepuudulikkus <sup>a</sup> , <sup>b</sup> , supraventrikulaarne tahhükardia				
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon <sup>a,b</sup>	Trombemboolia (arteriaalne) <sup>a,b</sup> , verejooks <sup>a,b</sup> , trombemboolia (venoosne) <sup>a,b</sup> , süvaveenide tromboos				Renaalne trombootiline mikroangiopaatia <sup>b,c</sup>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Kopsuverejooks/hemoptüüs <sup>a,b</sup> , kopsuemboolia, ninaverejooks, hingeldus, hüpoksia				Pulmonaal-hüpertensioon <sup>c</sup> , ninavaheseina perforatsioon <sup>c</sup>
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu	Sooleperforatsioon, iileus, sooleobstruktsioon, rektovaginaalsed fistulid <sup>c,d</sup> , seedetrakti häire, stomatiit, proktalgia				Seedetrakti perforatsioon <sup>a,b</sup> , seedetrakti haavand <sup>c</sup> , pärasoole verejooks
Maksa ja sapiteede häired						Sapipõie perforatsioon <sup>b,c</sup>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Haavaparanemise komplikatsioonid <sup>a,b</sup> , palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom				

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata sagedusega
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Fistul <sup>a,b</sup> , lihasvalu, liigesvalu, lihaskõrge, seljavalu				Lõualuu osteonekroos <sup>b,c</sup>
Neerude ja kuseteede häired		Proteинуuria <sup>a,b</sup>				
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Vaagnavalu				Munasarjade puudulikkus <sup>a,b</sup>
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired						Loote väärarendid <sup>a,c</sup>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia, väsimus	Valu, letargia, limaskestapõletik				

Tabelis 2 on toodud raskete kõrvaltoimete esinemissagedus. Raskeid reaktsioone määratletakse kui kõrvaltoimeid, mille esinemissageduse osas esineb NCI-CTCAE 3.-5. raskusastme reaktsioonide puhul vähemalt 2% erinevus võrreldes kontrollgrupiga kliinilistes uuringutes. Tabelis 2 on loetletud ka kõrvaltoimed, mis on müügiloa hoidja hinnangul kliiniliselt olulised või rasked. Neid kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid kirjeldati kliinilistes uuringutes, kuid 3.-5. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus ei ületanud vähemalt 2% erinevuse piiri võrreldes kontrollgrupiga. Tabelis 2 on loetletud ka kliiniliselt olulised kõrvaltoimed, mida täheldati ainult turuletuleku järgselt, seetõttu on esinemissagedus ja NCI-CTCAE raskusaste teadmata. Need kliiniliselt olulised reaktsioonid on seetõttu lisatud tabeli 2 tulpa pealkirjaga „Teadmata sagedusega“.

<sup>a</sup> Terminid tähistavad kõrvaltoimete rühma, kirjeldades pigem meditsiiniliste terminite gruppi kui ühte haigusseisundit või MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) eelistatud terminit. Meditsiiniliste terminite grupil võib olla ühesugune patofüsioloogia (nt arteriaalsed trombemboolsed seisundid hõlmavad tserebrovaskulaarset episoodi, müokardiinfarkti, transitoorset isheemilist atakki ja muid arteriaalseid trombemboolseid seisundeid).

<sup>b</sup> Täiendava teabe saamiseks vt lõik „Lisainformatsioon valitud tõsiste kõrvaltoimete kohta“ allpool.

<sup>c</sup> Lisateabe saamiseks vt tabel 3 „Müügiloa saamise järgselt kirjeldatud kõrvaltoimed“.

<sup>d</sup> Rektovaginaalsed fistulid on kõige sagedasemad fistulid seedetrakti-tupe fistulite kategoorias.

## Valitud tõsiste kõrvaltoimete kirjeldus

### *Seedetrakti perforatsioonid ja fistulid (vt lõik 4.4)*

Avastin'i on seostatud raskekujuliste seedetrakti perforatsiooni juhtudega.

Kliinilistes uuringutes on seedetrakti perforatsioone kirjeldatud esinemissagedusega alla 1% mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kuni 1,3% metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel, kuni 2,0% metastaatilise neerurakulise vähiga patsientidel või munasarjavähiga patsientidel ning kuni 2,7% (sh seedetrakti fistul ja abstsess) metastaatilise kolorektaalse vähiga patsientidel. Püsiva, retsidiiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientide kliinilises uuringus (uuring GOG-0240) teatati seedetrakti perforatsioonidest (kõik raskusastmed) 3,2%-l patsientidest, kellel kõigil oli anamneesis eelnev vaagnapiirkonna kiiritusravi.

Need juhud erinesid tüübi ja raskuse poolest, ulatudes vaba õhu leiust kõhupiirkonna röntgenülevõtetel (mis taandus ilma ravita) kuni sooleperforatsioonini, millega kaasnes kõhuõõne abstsess ja mis lõppes surmaga. Mõnel juhul esines olemasolev intraabdominaalne põletik, kas maohaavandtõvest, tuumori nekroosist, divertikuliidist või kemoterapiaga seotud koliidist.

Surmaga lõppes ligikaudu kolmandik tõsistest seedetrakti perforatsiooni juhtudest, mis moodustab 0,2...1% kõigist Avastin'iga ravitud patsientidest.

Avastin'i kliinilistes uuringutes on seedetrakti fistuleid (kõik raskusastmed) kirjeldatud esinemissagedusega kuni 2% metastaatilise kolorektaalse vähiga ja munasarjavähiga patsientidel, kuid neid on harvem kirjeldatud ka muude vähitüüpidega patsientidel.

### *Seedetrakti-tupe fistulid uuringus GOG-0240*

Püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientide uuringus oli seedetrakti-tupe fistulite esinemissagedus 8,3% Avastin'iga ravitud patsientidel ja 0,9% kontrollrühma patsientidel, kellel kõigil oli anamneesis eelnev vaagnapiirkonna kiiritusravi. Seedetrakti-tupe fistulite esinemissagedus Avastin'i + keemiaravi rühmas oli suurem patsientidel, kellel tekkis retsidiiv eelneva kiiritusravi piirkonnas (16,7%) võrreldes patsientidega, kes ei olnud eelnevat kiiritusravi saanud ja/või kellel ei tekkinud retsidiivi eelneva kiiritusravi piirkonnas (3,6%). Vastavad esinemissagedused ainult keemiaravi saanud kontrollrühmas olid vastavalt 1,1% ja 0,8%. Seedetrakti-tupe fistulitega patsientidel võib tekkida ka sooleobstruktsioon, mis vajab kirurgilist ravi ning samuti möödajuhivate stoomide rajamist.

### *Seedetraktiga mitteseotud fistulid (vt lõik 4.4)*

Avastin'i kasutamist on seostatud raskekujuliste fistulite tekkega, sh surmaga lõppenud juhtudega.

Püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientide kliinilises uuringus (uuring GOG-0240) tekkisid 1,8%-l Avastin'iga ravitud patsientidest ja 1,4%-l kontrollrühma patsientidest seedetraktiga mitteseotud tupe, kusepõie või naissuguelundite fistulid.

Aeg-ajalt ( $\geq 0,1\%$  kuni  $< 1\%$ ) on kirjeldatud fistuleid väljaspool seedetrakti (nt bronhopleuraalsed ja sapiteede fistulid) erinevate ravinäidustuste puhul. Fistuleid on kirjeldatud ka müügiloa saamise järgselt.

Fistulid on tekkinud erinevatel ajahetkedel ravi ajal: üks nädal kuni rohkem kui aasta pärast Avastin-ravi alustamist; kõige sagedamini on fistulid tekkinud esimese 6 ravikuu jooksul.

### *Haavaparanemine (vt lõik 4.4)*

Kuna Avastin võib ebasoodsalt mõjutada haavaparanemist, lülitati III faasi kliinilistest uuringutest välja patsiendid, kellele oli viimase 28 päeva jooksul tehtud suur operatsioon.

Käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomi kliinilistes uuringutes ei täheldatud operatsioonijärgse verejooksu või haavaparanemise komplikatsioonide riski suurenemist patsientidel, kellele tehti suur operatsioon 28...60 päeva enne Avastin-ravi alustamist. Operatsioonijärgse verejooksu või haavaparanemise komplikatsioonide esinemissageduse suurenemist 60 päeva jooksul pärast suurt operatsiooni täheldati juhul, kui patsient sai operatsiooni ajal Avastin-ravi. Esinemissagedus jäi vahemikku 10% (4/40) kuni 20% (3/15).

Kirjeldatud on tõsiseid haavaparanemise komplikatsioone, sh anastomootilisi komplikatsioone, millest mõned lõppesid surmaga.

Lokaalselt retsidiveerunud ja metastaatilise rinnanäärmevähi uuringutes täheldati haavaparanemise 3.-5. astme komplikatsioone kuni 1,1% Avastin'i saanud patsientidest võrreldes kuni 0,9%-ga kontrollgruppides (NCI-CTCAE v.3).

Munasarjavähi kliinilistes uuringutes täheldati haavaparanemise 3.-5. astme komplikatsioone kuni 1,8% bevatsizumabi grupi patsientidest võrreldes 0,1%-ga kontrollgrupis (NCI-CTCAE v.3).

### *Hüpertensioon (vt lõik 4.4)*

Kliinilistes uuringutes peale uuringu JO25567 oli hüpertensiooni (kõik raskusastmed) üldine esinemissagedus Avastin'i sisaldavates rühmades kuni 42,1% võrreldes kuni 14%-ga kontrollrühmades. NCI-CTC 3. ja 4. astme hüpertensiooni üldine esinemissagedus Avastin'i saanud patsientidel jäi vahemikku 0,4...17,9%. 4. astme hüpertensioon (hüpertensiivne kriis) tekkis kuni 1,0% Avastin'i ja kemoterapiat saanud ja kuni 0,2% ainult kemoterapiat saanud patsientidest.

Uuringus JO25567 täheldati erineva raskusastme hüpertensiooni 77,3%-l patsientidest, kes said Avastin'i kombinatsioonis erlotiniibiga EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravina, võrreldes 14,3%-ga ainult erlotiniibiga ravitud patsientidel. 3. raskusastme hüpertensiooni esines 60,0%-l Avastin'i kombinatsioonis erlotiniibiga



saanud patsientidest ja 11,7%-l ainult erlotiniibiga ravitud patsientidest. 4. või 5. raskusastme hüpertensiooni juhtusid ei esinenud.

Piisav kontroll hüpertensiooni üle saavutati üldjuhul suukaudsete antihüpertensiivsete ravimitega, nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, diureetikumid ja kaltsiumikanali bokaatorid. Hüpertensioon põhjustas harva Avastin-ravi katkestamist või hospitaliseerimist.

Väga harva on kirjeldatud hüpertensiivse entsefalopaatia juhtusid, millest mõned on lõppenud surmaga.

Avastin'iga seotud hüpertensiooni risk ei olnud korrelatsioonis patsientide ravieelsete tunnuste, põhihaiguse või kaasuva raviga.

#### *Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (vt lõik 4.4)*

Avastin'iga ravitud patsientidel on harva kirjeldatud sümptomite teket, mis on kooskõlas PRES-iga, mis on harvaesinev neuroloogiline häire. Selle ilminguteks võivad olla krambid, peavalu, vaimse seisundi muutused, nägemishäired või kortikaalne pimedus koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES-i kliiniline pilt on sageli mittespetsiifiline ja seetõttu peab diagnoosi kinnitama aju-uuring, eelistatavalt MRI.

Patsientidel, kellel tekib PRES, on soovitatav sümptomite varajane tuvastamine koos spetsiifiliste sümptomite kohese raviga, sh antihüpertensiivse raviga (kui kaasneb raskekujuline kontrollimatu hüpertensioon) lisaks bevatsizumab-ravi ärajätmisele. Sümptomid taanduvad või paranevad tavaliselt päevade jooksul pärast ravi lõpetamist, kuigi mõnel patsiendil on esinenud neuroloogilisi järelnähtusid. Avastin-ravi taasalustamise ohutus patsientidel, kellel on tekkinud PRES, on teadmata.

Kliinilistes uuringutes on teatatud kaheksast PRES-i juhust. Kahel juhul kaheksast ei kinnitatud diagnoosi MRI uuringuga.

#### *Proteinuuria (vt lõik 4.4)*

Kliinilistes uuringutes on proteinuuriat kirjeldatud vahemikus 0,7% kuni 54,7% Avastin'iga ravitud patsientidest.

Proteinuuria raskus ulatus kliiniliselt asümptomaatilisest, transitoorsest proteinuuriast, valgujälgedest uriinis kuni nefrootilise sündroomini, suur enamus olid 1. astme proteinuuria juhud (NCI-CTCAE v.3). 3. astme proteinuuriat kirjeldati kuni 10,9% ravi saanud patsientidest. 4. astme proteinuuriat (nefrootiline sündroom) täheldati kuni 1,4% ravi saanud patsientidest. Proteinuuria analüüs soovitatakse teha enne Avastin-ravi alustamist. Enamikes kliinilistes uuringutes katkestati Avastin-ravi uriini valgusisalduse  $\geq 2$  g/24 t korral kuni valgusisalduse languseni  $<2$  g/24 t.

#### *Verejooks (vt lõik 4.4)*

Kliinilistes uuringutes oli kõigi näidustuste lõikes NCI-CTCAE v.3 3.-5. astme verejooksu üldine esinemissagedus 0,4...6,9% Avastin'iga ravitud patsientidel ja kuni 4,5% kemoterapia kontrollgrupi patsientidel.

Püsiva, retsidiiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientide kliinilises uuringus (uuring GOG-0240) kirjeldati 3.-5. raskusastme verejooksu kuni 8,3%-l Avastin'i kombinatsioonis paklitakseeli ja topotekaaniga saanud patsientidest ning kuni 4,6%-l paklitakseeli ja topotekaaniga ravitud patsientidest.

Kliinilistes uuringutes täheldatud verejooksud olid valdavalt kasvajaga seotud verejooks (vt allpool) ja kergem limaskesta-naha verejooks (nt ninaverejooks).

#### *Kasvajaga seotud verejooks (vt lõik 4.4)*

Suurt või massiivset kopsuverejooksu/verikõha on täheldatud peamiselt mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel läbiviidud uuringutes. Võimalikud riskifaktorid on lamerakuline histoloogia, ravi antireumaatiliste/põletikuvastaste ainetega, antikoagulantravi, eelnev kiiritusravi, Avastin-ravi,

varasem ateroskleroosi anamnees, kasvaja lokaliseerumine rindkere keskosas ja tuumori kavitatsioon enne ravi või ravi ajal. Ainsad tegurid, millel oli statistiliselt oluline korrelatsioon verejooksuga, olid Avastin-ravi ja lamerakuline histoloogia. Järgnevatest 3. faasi uuringutest lülitati välja mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid, kelle kasvaja oli teadaoleva lamerakulise või segatüüpi (valdavalt lamerakulise) histoloogiaga, samal ajal kui teadmata histoloogiaga patsiendid kaasati uuringutesse.

Mitteväikerakk-kopsuvähiga (välja arvatud valdavalt lamerakulise histoloogiaga) patsientidel täheldati kõigi raskusastmete juhtusid esinemissagedusega kuni 9,3%, kui Avastin'i kasutati koos kemoterapiaga, ning kuni 5% ainult kemoterapiat saanud patsientidest. 3.-5. astme juhtusid on täheldatud kuni 2,3% Avastin'i pluss kemoterapiat saanud patsientidest ning < 1% ainult kemoterapia puhul (NCI-CTCAE v.3). Suur või massiivne kopsuverejooks/verikõha võib tekkida järsku ja kuni kaks kolmandikku tõsistest kopsuverejooksudest on lõppenud surmaga.

Kolorektaalse vähiga patsientidel on kirjeldatud seedetrakti verejookse, sealhulgas pärasoole verejooksu ja veriokset, mis on hinnatud kasvajaga seotud verejooksudeks.

Kasvajaga seotud verejooksu täheldati harva ka teiste kasvaja tüüpide ja lokalisatsioonide puhul, kaasa arvatud kesknärvisüsteemi (KNS) verejooksu juhtusid KNS metastaasidega patsientidel (vt lõik 4.4).

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes ei ole prospektiivselt hinnatud kesknärvisüsteemi verejooksu esinemissagedust bevatsizumabi saavatel ravimata KNS metastaasidega patsientidel. 13 lõppenud randomiseeritud uuringust, kus osalesid mitmesugust tüüpi kasvajatega patsiendid, saadud andmete uuriv retrospektiivne analüüs näitas, et bevatsizumabiga ravimisel tekkis kesknärvisüsteemi verejooks (4. raskusaste) kolmel ajumetastaasidega patsiendil 91-st (3,3%), võrreldes ühe juhuga (5. raskusaste) 96 patsiendi seas (1%), kes bevatsizumabi ei saanud. Kahes käimasolevas uuringus ravitud ajumetastaasidega patsientidel kirjeldati ohutuse vaheanalüüsi ajal ühte 2. raskusastme kesknärvisüsteemi hemorraagia juhtu 83 bevatsizumabiga ravitud patsiendi seas (1,2%) (NCI-CTCAE v.3) .

Kõigi kliiniliste uuringute lõikes on limaskesta-naha verejooksu täheldatud kuni 50% Avastin'iga ravitud patsientidest. Kõige sagedamini oli tegemist NCI-CTC AE v.3 1. astme ninaverejooksuga, mis kestis alla 5 minuti, taandus ilma meditsiinilise sekkumiseta ega vajanud Avastin'i raviskeemi muutmist. Kliinilised ohutusandmed näitavad, et kerge limaskesta-naha verejooksu (nt ninaverejooksu) esinemissagedus võib olla annusest sõltuv.

Harvem on täheldatud ka muu lokalisatsiooniga kergemaid limaskesta-naha verejookse, näiteks igemete veritsust või tupeverejooksu.

*Trombemboolia* (vt lõik 4.4)

*Arteriaalne trombemboolia:* Erinevatel näidustustel Avastin-ravi saanud patsientidel on täheldatud arteriaalsete trombemboolsete seisundite (sh tserebrovaskulaarsed episoodid, müokardiinfarkt, transitoorsed isheemilised hood ja muud arteriaalsed trombemboolsed seisundid) esinemissageduse suurenemist.

Kliinilistes uuringutes oli arteriaalsete trombemboolsete seisundite üldine esinemissagedus kuni 3,8% Avastin'i sisaldavates gruppides ja kuni 2,1% kemoterapia kontrollgruppides. Surmlõpet kirjeldati 0,8% Avastin'i ja 0,5% ainult kemoterapiat saanud patsientidest. Tserebrovaskulaarseid episoodide (sh transitoorsed isheemilised hood) esines kuni 2,7% patsientidest, kes said Avastin'i kombinatsioonis kemoterapiaga, ja kuni 0,5% patsientidest, kes said ainult kemoterapiat. Müokardiinfarkti kirjeldati kuni 1,4% Avastin'i koos kemoterapiaga saanud patsientidest ja kuni 0,7% ainult kemoterapiat saanud patsientidest.

Ühte kliinilisse uuringusse, kus hinnati Avastin'i kombinatsioonis 5-fluorouratsiili ja foliinhappega (AVF2192g), kaasati metastaatilise kolorektaalse vähiga patsiendid, kes ei olnud irinotekaanravi

kandidaadid. Selles uuringus täheldati arteriaalseid trombemboolseid seisundeid 11% (11/100) patsientidest võrreldes 5,8%-ga (6/104) kemoterapia kontrollgrupis.

*Venoosne trombemboolia:* Kliinilistes uuringutes oli venoosete trombemboolsete seisundite esinemissagedus sarnane Avastin'i kombinatsioonis kemoterapiaga ja ainult kemoterapiat saanud patsientidel. Venosseteks trombemboolseteks seisunditeks on süvaveenide tromboos, kopsuemboolia ja tromboflebiit.

Kliinilistes uuringutes oli erinevate näidustuste lõikes venoosete trombemboolsete seisundite üldine esinemissagedus 2,8...17,3% Avastin'iga ravitud ja 3,2...15,6% kontrollgrupi patsientidest.

3.-5. raskusastme (NCI-CTCAE v.3) venoosete trombemboolsete seisundite esinemist on kirjeldatud kuni 7,8% kemoterapiat pluss bevatsizumabi saanud patsientidest ning kuni 4,9% ainult kemoterapiat saanud patsientidest (kõikide näidustuste puhul, välja arvatud püsiv, retsidiveerunud või metastaatiline emakakaelavähk).

Püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientide kliinilises uuringus (uuring GOG-0240) kirjeldati 3.-5. raskusastme venoosseid trombemboolseid seisundeid kuni 15,6%-l Avastin'i kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga saanud patsientidest ning kuni 7,0%-l paklitakseeli ja tsisplatiiniga ravitud patsientidest.

Patsientidel, kellel on esinenud venoosseid trombemboolseid seisundeid, võib olla suurem risk nende kordumiseks, kui nad saavad Avastin'i kombinatsioonis kemoterapiaga võrreldes ainult kemoterapia kasutamisega.

#### *Kongestiivne südamepuudulikkus*

Avastin'i kliinilistes uuringutes on kongestiivset südamepuudulikkust täheldatud kõigi seni uuritud vähinäidustuste puhul, kuid see tekkis peamiselt metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel. Neljas III faasi uuringus (AVF2119g, E2100, BO17708 ja AVF3694g) metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel kirjeldati 3. (NCI-CTCAE v.3) või raskema astme kongestiivse südamepuudulikkust kuni 3,5%-l Avastin'ikombinatsioonis kemoterapiaga saanud patsientidest võrreldes kuni 0,9%-ga kontrollgruppides. Uuringu AVF3694g patsientidel, kes said antratsükliini samaaegselt bevatsizumabiga, olid 3. või raskema astme kongestiivse südamepuudulikkuse esinemissagedused bevatsizumabi grupis ja kontrollrühmas sarnased teistes metastaatilise rinnanäärmevähi uuringutes täheldatuga: 2,9% antratsükliini + bevatsizumabi grupis ja 0% antratsükliini + platseebo grupis. Lisaks olid uuringus AVF3694g erineva raskusastme kongestiivse südamepuudulikkuse esinemissagedused sarnased antratsükliini + Avastin'i (6,2%) ja antratsükliini + platseebo gruppides (6,0%).

Enamikul patsientidest, kellel tekkis kongestiivne südamepuudulikkus metastaatilise rinnanäärmevähi uuringute ajal, paranesid sümptomid ja/või vasaku vatsakese funktsioon pärast sobivat ravi.

Enamikest Avastin'i kliinilistest uuringutest lülitati välja patsiendid, kellel esines olemasolev NYHA (New Yorgi Südameassotsiatsiooni) klassifikatsiooni järgi II-IV astme kongestiivne südamepuudulikkus, seetõttu puuduvad andmed kongestiivse südamepuudulikkuse riski kohta nendel patsientidel.

Eelnev kokkupuude antratsükliinidega ja/või eelnev rindkereseina kiiritusravi on kongestiivse südamepuudulikkuse tekke võimalikud riskitegurid.

Kongestiivse südamepuudulikkuse suuremat esinemissagedust on täheldatud kliinilises uuringus, kus difuusse B-suurerakulise lümfoomiga patsiendid said bevatsizumabi koos doksorubitsiini 300 mg/m<sup>2</sup> ületava kumulatiivse annusega. Selles III faasi kliinilises uuringus kasutati võrdlevalt rituksimabi/tsüklofosfamiidi/doksorubitsiini/vinkristiini/prednisolooni (R-CHOP) pluss bevatsizumabi ning R-CHOP skeemi ilma bevatsizumabita. Kuigi kongestiivse südamepuudulikkuse esinemissagedus oli mõlemas grupis suurem eelnevalt doksorubitsiin-ravi puhul täheldatust, esines seda sagedamini R-CHOP pluss bevatsizumabi grupis. Need tulemused viitavad, et patsiente, kes saavad bevatsizumabi

koos doksorubitsiini 300mg/m<sup>2</sup> ületava kumulatiivse annusega, vajavad hoolikat kliinilist jälgimist koos südame funktsiooni hindamisega.

*Ülitundlikkusreaktsioonid/infusiooniga seotud reaktsioonid* (vt lõik 4.4 ja müügiloo saamise järgne kogemus allpool)

Mõnedes kliinilistes uuringutes on anafülaktilisi ja anafülaktoideid reaktsioone kirjeldatud sagedamini Avastin'i kombinatsioonis kemoteraapiaga kui ainult kemoteraapiat saanud patsientidel. Avastin'i mõnes kliinilises uuringus on nende reaktsioonide esinemissagedus olnud sage (kuni 5%-l bevatsizumabiga ravitud patsientidest).

*Infektsioonid*

Püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientide kliinilises uuringus (uuring GOG-0240) kirjeldati 3.-5. raskusastme infektsioone kuni 24%-l Avastin'i kombinatsioonis paklitakseeli ja topotekaaniga saanud patsientidest ning kuni 13%-l paklitakseeli ja topotekaaniga ravitud patsientidest.

*Munasarjade puudulikkus/fertiilsus* (vt lõigud 4.4 ja 4.6)

III faasi uuringus NSABP C-08, kus Avastin'i kasutati adjuvantravina käärsoolevähiga patsientidel, hinnati munasarjade puudulikkuse (mida defineeriti kui kolm või enam kuud kestnud amenorröad, FSH tase  $\geq$  30 mIU/ml ja negatiivset seerumi  $\beta$ -HCG rasedustesti tulemust) uute juhtude esinemissagedust 295-l premenopausis naisel. Munasarjade puudulikkuse uusi juhte kirjeldati 2,6%-l patsientidest mFOLFOX-6 rühmas ning 39%-l mFOLFOX-6 + bevatsizumabi rühmas. Pärast bevatsizumab-ravi lõpetamist taastus munasarjade funktsioon 86,2%-l uuritud naistest. Bevatsizumab-ravi pikaajaline mõju fertiilsusele on teadmata.

*Laboratoorsed kõrvalekalded*

Avastin-raviga võivad seotud olla neutrofiilide arvu vähenemine, leukotsüütide arvu vähenemine ja valgu leid uriinis.

Kliiniliste uuringute lõikes oli järgmiste 3. ja 4. astme (NCI-CTCAE v.3) laboratoorsete kõrvalekallete esinemissagedus Avastin'iga ravitud patsientidel vähemalt 2% erinev vastavate kontrollrühmadega võrreldes: hüperglükeemia, hemoglobiini langus, hüpokaleemia, hüponatreemia, valgevereliblede arvu langus, rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) suurenemine.

Kliinilised uuringud on näidanud, et seerumi kreatiniinisalduse mööduv suurenemine (1,5...1,9 korda võrreldes ravieelsete väärtustega) koos proteiinuuriaga või ilma on seotud Avastin'i kasutamisega. Täheldatud seerumi kreatiniinisalduse suurenemine ei olnud seotud neerukahjustuse kliiniliste ilmingute suurema esinemissagedusega Avastin'iga ravitud patsientide seas.

Patsientide teised erirühmad

*Eakad patsiendid*

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes seostati vanust üle 65 eluaasta suurenenud riskiga arteriaalsete trombemboolsete seisundite (sh tserebrovaskulaarsed episoodid, transitoorsed isheemilised hood ja müokardiinfarkt) tekkeks. Muud reaktsioonid, mida täheldati suurema esinemissagedusega üle 65-aastastel patsientidel, olid 3.-4. astme leukopeenia ja trombotsütopeenia (NCI-CTCAE v.3); ning kõigi raskusastmete neutropeenia, kõhulahtisus, iiveldus, peavalu ja väsimus võrreldes  $\leq$ 65-aastastega Avastin-ravi ajal (vt lõigud 4.4 ja 4.8, *Trombemboolia*). Ühes kliinilises uuringus oli  $\geq$  3. astme hüpertensiooni esinemissagedus > 65-aastaste patsientide seas kaks korda suurem kui nooremas vanuserühmas (<65-aastastel). Platinapreparaadi suhtes resistentse retsidiveerunud munasarjavähi uuringus täheldati ka alopeetsiat, limaskestapõletikku, perifeerset sensoorset neuropaatiat, proteiinuuriat ja hüpertensiooni, mille esinemissagedus oli vähemalt 5% suurem KT + BV rühmas  $\geq$  65-aastaste bevatsizumabiga ravitud patsientide seas võrreldes < 65-aastaste bevatsizumabiga ravitud patsientidega.

Eakatel patsientidel (> 65 eluaasta) ei täheldatud muude kõrvaltoimete (sh seedetrakti perforatsioon, haavaparanemise komplikatsioonid, kongestiivne südamepuudulikkus ja verejooks) esinemissageduse suurenemist  $\leq$  65-aastaste Avastin-ravi saanud patsientidega võrreldes.

### *Lapsed*

Avastin'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud.

Uuringus BO25041, kus Avastin lisati postoperatiivsele kiiritusravile ja samaaegsele adjuvantravile temosolomiidiga esmakordselt diagnoositud supratentoriaalse, infratentoriaalse, tserebellaarse või pedunkulaarse kõrgelt diferentseerunud glioomiga lastel, oli ohutusprofiil sarnane Avastin-ravi saanud täiskasvanutel teiste kasvajavormide puhul täheldatuga.

Uuringus BO20924, kus Avastin'i kasutati koos praeguse standardraviga metastaatilise rabdomüosarkoomi ja pehmete kudede sarkoomi (mitte-rabdomüosarkoomi) korral, oli Avastin'iga ravitud lastel ravimi ohutusprofiil sarnane Avastin-ravi saanud täiskasvanutel täheldatuga.

Avastin'i kasutamine patsientidel vanuses alla 18 aasta ei ole lubatud. Kirjanduses on avaldatud teateid mitte-alalõualuu osteonekroosi juhtudest Avastin'iga ravitud alla 18-aastastel patsientidel.

## Müügiloa saamise järgne kogemus

**Tabel 3 Müügiloa saamise järgselt kirjeldatud kõrvaltoimed**

<i>Organsüsteemi klass</i>	<i>Kõrvaltoimed (esinemissagedus*)</i>
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	<i>Nekrotiseeriv fastsiit, tavaliselt sekundaarselt haavaparanemise komplikatsioonide, seedetrakti perforatsiooni või fistuli moodustumise tagajärjel (harv) (vt ka lõik 4.4).</i>
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	<i>Ülitundlikkusreaktsioonid ja infusiooniga seotud reaktsioonid (teadmata) järgmiste võimalike kaasuvate ilmingutega: hingeldus/hingamisraskus, õhetus/punetus/lööve, hüpotensioon või hüpertensioon, hapniku desaturatsioon, rindkerevalu, külmavärinad ja iiveldus/oksendamine (vt ka lõik 4.4 ja Ülitundlikkusreaktsioonid/infusiooniga seotud reaktsioonid eespool)</i>
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Hüpertensiivne entsefalopaatia (väga harv) (vt ka lõik 4.4 ning Hüpertensioon lõigus 4.8)  Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES) (harv) (vt ka lõik 4.4)
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Renaalne trombootiline mikroangiopaatia, mis võib kliiniliselt avalduda proteiinuuriana (teadmata) sunitiniibi samaaegsel kasutamisel või ilma. Lisainformatsioon proteiinuuria kohta vt lõik 4.4 ning Proteiinuuria lõigus 4.8.
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Ninavaheseina perforatsioon (teadmata)  Pulmonaalhüpertensioon (teadmata)  Düsfoonia (sage)
<i>Seedetrakti häired</i>	Seedetrakti haavand (teadmata)
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sapipõie perforatsioon (teadmata)
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Lõualuu osteonekroosi juhtusid on kirjeldatud Avastin'iga ravitud patsientidel, enamasti neil, kellel esinesid lõualuu osteonekroosi tuvastatud riskitegurid, eriti kokkupuude intravenoosete bisfosfonaatidega ja/või anamneesis invasiivseid hambaravi protseduure vajav hambahaigus (vt ka lõik 4.4).  Avastin'iga ravitud alla 18-aastastel patsientidel on teatatud mitte-alalõualuu osteonekroosi juhtudest (vt lõik 4.8, Lapsed).
<i>Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired</i>	Looite väärarengute juhud naistel, kes said ravi bevatsizumabiga üksinda või kombinatsioonis teadaolevalt embrüotoksiliste kemoterapeutikumidega (vt lõik 4.6).

\* kui esinemissagedus on välja toodud, on see saadud kliiniliste uuringute andmete põhjal

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Suurima inimestel kasutatud annuse (20 mg kehakaalu kg kohta veenisiseselt iga 2 nädala järel) korral kaasnes mitmetel patsientidel raskekujulise migreeni teke.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antineoplastilised ja immunomoduleerivad ained, antineoplastilised ained, muud antineoplastilised ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC07

#### Toimemehhanism

Bevatsizumab seondub vaskulaarse endoteeli kasvufaktoriga (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), mis on põhiline vaskulogeneesi ja angiogeneesi vallandaja, takistades selle seondumist retseptoritega Flt-1 (VEGFR-1) ja KDR (VEGFR-2) endoteelirakkude pinnal. VEGF-i bioloogilise aktiivsuse neutraliseerimine põhjustab kasvujate vaskularisatsiooni taandarengut, normaliseerib kasvaja allesjäänud veresoonestikku ja pärsib uue veresoonestiku teket, pärssides seeläbi tuumori kasvu.

#### Farmakodünaamilised toimed

Bevatsizumabi või selle parenteraalse hiire antikeha manustamine vähi ksenotransplantaadi mudelitele “nude”-hiirtel tõi kaasa ulatusliku kasvujavastase aktiivsuse inimese vähkides, sh käärsoole, rinnanäärme, pankrease ja prostata vähkides. Vähenesid metastaatilise haiguse progresseerumine ja mikrovaskulaarne permeaablus.

Kliiniline efektiivsus

#### Käärsoole või pärasoole metastaatiline kartsinoom

Soovitatud annuse (5 mg kehakaalu kg kohta iga kahe nädala järel) ohutust ja efektiivsust käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientidel hinnati kolmes randomiseeritud aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliinilises uuringus, kus Avastin'i kasutati kombinatsioonis fluoropürimidiinil baseeruva esmavaliku kemoterapiaga. Avastin'i kombineeriti kahe kemoterapia raviskeemiga:

- AVF2107g: irinotekaani/boolus 5-fluorouratsiili/foolhappe (IFL) kord nädalas manustatav raviskeem kokku 4 nädala jooksul igast 6-nädalasest tsüklist (Saltz'i raviskeem).
- AVF0780g: kombinatsioonis boolus 5-fluorouratsiili/foolhappega (5-FU/FA) kokku 6 nädala jooksul igast 8-nädalasest tsüklist (Roswell Park'i raviskeem).
- AVF2192g: kombinatsioonis boolus 5-FU/FA-ga kokku 6 nädala jooksul igast 8-nädalasest tsüklist (Roswell Park'i raviskeem) patsientidel, kes ei olnud esmavaliku irinotekaanravi optimaalsed kandidaadid.

Käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientidel on bevatsizumabiga läbi viidud kolm lisauuringut: esmavaliku ravi (NO16966), teise valiku ravi ilma eelneva bevatsizumab-ravita (E3200) ja teise valiku ravi, kui eelneva esmavaliku bevatsizumab-ravi ajal oli haigus progresseerunud (ML18147). Nendes uuringutes manustati Avastin'i järgmiste annustamiskeemide järgi kombinatsioonis FOLFOX-4 (5FU/LV/oksaliplatiin), XELOX'i (kapetsitabiin/oksaliplatiin) ning fluoropürimidiini/irinotekaani ja fluoropürimidiini/oksaliplatiiniga:

- NO16966: Avastin 7,5 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel kombinatsioonis suukaudse kapetsitabiini ja intravenoosse oksaliplatiiniga (XELOX) või Avastin 5 mg/kg iga 2 nädala järel kombinatsioonis leukovoriini pluss 5-fluorouratsiili boolusega, millele järgnes 5-fluorouratsiili infusioon koos intravenoosse oksaliplatiini manustamisega (FOLFOX-4).

- E3200: Avastin 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel kombinatsioonis leukovoriini ja 5-fluorouratsiili boolusega, millele järgnes 5-fluorouratsiili infusioon koos intravenoosse oksaliplatiini manustamisega (FOLFOX-4) varem bevatsizumabi mittesaanud patsientidel.
- ML18147: Avastin 5,0 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel või Avastin 7,5 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel kombinatsioonis fluoropürimidiini/irinotekaani või fluoropürimidiini/oksaliplatiiniga patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud pärast esmavaliku ravi bevatsizumabiga. Irinotekaani või oksaliplatiini sisaldav raviskeem valiti vastavalt sellele, kas esimese valikuna oli kasutatud oksaliplatiini või irinotekaani.

#### AVF2107g

See oli III faasi randomiseeritud topeltpime aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliiniline uuring, mis hindas Avastin'i kasutamist kombinatsioonis IFL'iga käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomi esmaseks raviks. 813 patsienti randomiseeriti saama IFL + platseebo (grupp 1) või IFL + Avastin'i (5 mg/kg iga 2 nädala järel, grupp 2). 110 patsiendi osalusega kolmas grupp sai boolus 5-FU/FA + Avastin'i (grupp 3). Osalus grupis 3 lõpetati (nagu eelnevalt määratletud), kui tehti kindlaks ja hinnati piisavaks Avastin'i ja IFL-skeemi ohutus. Kõiki raviskeeme jätkati kuni haiguse progresseerumiseni. Keskmine vanus oli 59,4 aastat; 56,6% patsientidest oli ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) hinnang füüsilisele seisundile 0, 43% patsientidest oli väärtus 1 ja 0,4% väärtus 2. 15,5% olid saanud eelnevat kiiritusravi ja 28,4% eelnevat keemiaravi.

Uuringu esmane efektiivsusnäitaja oli üldine elulemus. Avastin'i lisamine IFL-ravile viis üldise elulemuse, progressioonivaba elulemuse ja üldise ravivastuse sageduse statistiliselt olulise suurenemiseni (vt tabel 4). Kliinilist efektiivsust, mida mõõdeti üldise elulemuse järgi, täheldati kõigis eelnevalt (sh vanuse, soo, füüsilise seisundi, esmase kasvaja lokalisatsiooni, haaratud organite arvu ja metastaatilise haiguse kestuse järgi) määratletud patsientide alamrühmades.

Avastin'i ja IFL-kemoterapia kombinatsiooni efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 4.

**Tabel 4 Efektiivsuse tulemused uuringus AVF2107g**

	AVF2107g	
	Grupp 1 IFL + platseebo	Grupp 2 IFL + Avastin <sup>a</sup>
Patsientide arv	411	402
Üldine elulemus		
Keskmine aeg (kuud)	15,6	20,3
95% CI	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Riskisuhe <sup>b</sup>	0,660 (p-väärtus = 0,00004)	
Progressioonivaba elulemus		
Keskmine aeg (kuud)	6,2	10,6
Riskisuhe	0,54 (p-väärtus < 0,0001)	
Üldine ravivastuse sagedus		
Sagedus (%)	34,8	44,8
	(p-väärtus = 0,0036)	

<sup>a</sup> 5 mg/kg iga 2 nädala järel

<sup>b</sup> Kontrollgrupi suhtes



Gruppi 3 (5-FU/FA + Avastin) randomiseeritud 110 patsiendi seas oli enne selle grupi katkestamist keskmine üldine elulemus 18,3 kuud ning keskmine progressioonivaba elulemus 8,8 kuud.

#### *AVF2192g*

See oli II faasi randomiseeritud topeltpime aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliiniline uuring, mis hindas Avastin'i ja 5-FU/FA kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust metastaatilise kolorektaalse vähi esmase ravina patsientidel, kes ei olnud esmavaliku irinotekaanravi optimaalsed kandidaadid. 105 patsienti randomiseeriti 5-FU/FA + platseebo gruppi ja 104 patsienti 5-FU/FA + Avastin'i (5 mg/kg iga 2 nädala järel) gruppi. Kõiki raviskeeme jätkati kuni haiguse progresseerumiseni. Avastin'i (5 mg/kg iga 2 nädala järel) lisamisega 5-FU/FA ravile kaasnes suurem objektiivse ravivastuse sagedus, oluliselt pikem progressioonivaba elulemus ja soodumus pikemaks elulemuseks võrreldes ainult 5-FU/FA kemoterapiaga.

#### *AVF0780g*

See oli II faasi randomiseeritud aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud avatud kliiniline uuring, mis hindas Avastin'i ja 5-FU/FA kombinatsiooni kasutamist metastaatilise kolorektaalse vähi esmase ravina. Keskmine vanus oli 64 aastat. 19% patsientidest olid saanud eelnevat keemiaravi ja 14% eelnevat kiiritusravi. 71 patsienti randomiseeriti saama boolus 5-FU/FA või 5-FU/FA + Avastin'i (5 mg/kg iga 2 nädala järel). 33 patsiendiga kolmas grupp sai boolus 5-FU/FA + Avastin'i (10 mg/kg iga 2 nädala järel). Patsiente raviti kuni haiguse progresseerumiseni. Uuringu esmased tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse sagedus ja progressioonivaba elulemus. Avastin'i (5 mg/kg iga kahe nädala järel) lisamisega 5-FU/FA ravile kaasnes suurem objektiivse ravivastuse sagedus, pikem progressioonivaba elulemus ja soodumus pikemaks elulemuseks võrreldes ainult 5-FU/FA kemoterapiaga (vt tabel 5). Need efektiivsuse andmed on kooskõlas uuringu AVF2107g tulemustega.

Efektiivsuse andmed uuringutest AVF0780g ja AVF2192g, mis hindasid Avastin'i kasutamist kombinatsioonis 5-FU/FA kemoterapiaga, on esitatud tabelis 5.

**Tabel 5 Efektiivsuse tulemused uuringutes AVF0780g ja AVF2192g**

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Avastin <sup>a</sup>	5-FU/FA + Avastin <sup>b</sup>	5-FU/FA + platseebo	5-FU/FA + Avastin
Patsientide arv	36	35	33	105	104
Üldine elulemus					
Keskmine aeg (kuud)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95% CI				10,35–16,95	13,63–19,32
Riskisuhe <sup>c</sup>	-	0,52	1,01		0,79
p-väärtus		0,073	0,978		0,16
Progressioonivaba elulemus					
Keskmine aeg (kuud)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Riskisuhe		0,44	0,69		0,5
p-väärtus	-	0,0049	0,217		0,0002
Üldine ravivastuse sagedus					
Sagedus (protsent)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95% CI	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
p-väärtus		0,029	0,43		0,055
Ravivastuse kestus					
Keskmine aeg (kuud)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 protsentiil (kuud)	5,5 – NR	6,1 – NR	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

<sup>a</sup> 5 mg/kg iga 2 nädala järel.

<sup>b</sup> 10 mg/kg iga 2 nädala järel.

<sup>c</sup> Kontrollgrupi suhtes.

NR = mitte saavutatud.

#### NO16966

See oli III faasi randomiseeritud, topeltpime (bevatsizumabi suhtes) kliiniline uuring, mis hindas Avastin'i 7,5 mg/kg kasutamist kombinatsioonis suukaudse kapetsitabiini ja intravenoosse oksaliplatiiniga (XELOX), mida manustati 3-nädalase skeemi alusel; või Avastin'i 5 mg/kg kombinatsioonis leukovoriini ja 5-fluorouratsiili boolusega, millele järgnes 5-fluorouratsiili infusioon ja intravenoosse oksaliplatiini (FOLFOX-4) manustamine 2-nädalase skeemi alusel. Uuring koosnes kahest osast: esialgne avatud kahe uuringugrupiga osa (osa I), kus patsiendid randomiseeriti kahte erinevasse ravigruppi (XELOX ja FOLFOX-4), ning järgnev 2 x 2 faktoriaalne nelja uuringugrupiga osa (osa II), kus patsiendid randomiseeriti nelja ravigruppi (XELOX + platseebo, FOLFOX-4 + platseebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4 + Avastin). Osas II määrati ravi Avastin'i suhtes topeltpimemeetodil.

Uuringu osas II randomiseeriti igasse nelja ravirühma ligikaudu 350 patsienti.

**Tabel 6 Raviskeemid uuringus NO16966 (käärsoole või pärasoole metastaatiline kartsinoom)**

	Ravi	Algannus	Raviskeem
FOLFOX-4 või FOLFOX-4 + Avastin	Oksaliplatiin	85 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 tundi	Oksaliplatiin 1. päeval
	Leukovoriin	200 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 tundi	Leukovoriin 1. ja 2. päeval
	5-fluorouratsiil	400 mg/m <sup>2</sup> i.v. boolus, 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. 22 tundi	5-fluorouratsiili i.v. boolus/infusioon, mõlemad päevadel 1 ja 2
	Platseebo või Avastin	5 mg/kg i.v. 30...90 min	1. päeval, enne FOLFOX-4, iga 2 nädala järel
XELOX või XELOX+ Avastin	Oksaliplatiin	130 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 tundi	Oksaliplatiin 1. päeval
	Kapetsitabiin	1000 mg/m <sup>2</sup> suu kaudu kaks korda päevas	Kapetsitabiin suu kaudu kaks korda päevas 2 nädala jooksul (millele järgneb 1-nädalane ravivaba periood)
	Platseebo või Avastin	7,5 mg/kg i.v. 30...90 min	1. päeval, enne XELOX'it, iga 3 nädala järel
5-fluorouratsiil: i.v. boolussüst vahetult pärast leukovoriini			

Uuringu esimene efektiivsuse näitaja oli progressioonivaba elulemuse kestus. Selles uuringus oli kaks esmast eesmärki: demonstreerida, et XELOX on samaväärne FOLFOX-4-ga ning et Avastin kombinatsioonis FOLFOX-4 või XELOX kemoteeraapiaga on efektiivsem ainult kemoteeraapiast. Mõlemad esmased eesmärgid saavutati:

- XELOX'it sisaldavate raviskeemide samaväärsust võrreldes FOLFOX-4 sisaldavate raviskeemidega progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse osas demonstreeriti üldise võrdluse käigus valitud protokollijärgses populatsioonis.
- Avastin'i sisaldavate raviskeemide suuremat efektiivsust võrreldes ainult kemoteeraapiat saavate rühmadega demonstreeriti progressioonivaba elulemuse osas üldise võrdluse käigus ITT populatsioonis (tabel 7).

Teised progressioonivaba elulemuse analüüsid, mis baseerusid raviagestel ravivastuse hindamistel, kinnitasid oluliselt suuremat kliinilist efektiivsust Avastin'iga ravitud patsientidel (analüüsid on toodud tabelis 7), mis on kooskõlas kombineeritud analüüsis täheldatud statistiliselt olulise efektiivsusega.

**Tabel 7 Efektiivsuse analüüsi põhilised tulemused (ITT populatsioon, uuring NO16966)**

Tulemusnäitaja (kuud)	FOLFOX-4 või XELOX + platseebo (n=701)	FOLFOX-4 või XELOX + bevatsizumab (n=699)	P-väärtus
Esmane tulemusnäitaja			
Keskmine progressioonivaba elulemus**	8,0	9,4	0,0023
Riskimäär (97,5% CI) <sup>a</sup>	0,83 (0,72...0,95)		
Teisesed tulemusnäitajad			
Keskmine progressioonivaba elulemus (ravi ajal)**	7,9	10,4	<0,0001
Riskimäär (97,5% CI)	0,63 (0,52...0,75)		
Üldine ravivastuse sagedus (uurija hinnang)**	49,2%	46,5%	
Keskmine üldine elulemus*	19,9	21,2	0,0769
Riskimäär (97,5% CI)	0,89 (0,76...1,03)		

\* Üldise elulemuse analüüs kliinilises *cut-off* punktis 31. jaanuaril 2007

\*\* Esmane analüüs kliinilises *cut-off* punktis 31. jaanuaril 2006

<sup>a</sup> kontrollgrupi suhtes

FOLFOX-ravi alarühmas oli keskmine progressioonivaba elulemus 8,6 kuud platseebot saanud ja 9,4 kuud bevatsizumabiga ravitud patsientidel, riskimäär = 0,89, 97,5% CI = [0,73; 1,08]; p-väärtus = 0,1871, vastavad väärtused XELOX-ravi alarühmas olid 7,4 vs 9,3 kuud, riskimäär = 0,77, 97,5% CI = [0,63; 0,94]; p-väärtus = 0,0026.

Keskmine üldine elulemus oli 20,3 kuud platseebot saanud ja 21,2 kuud bevatsizumabiga ravitud patsientidel FOLFOX-ravi alarühmas, riskimäär = 0,94, 97,5% CI = [0,75; 1,16]; p-väärtus = 0,4937, vastavad väärtused XELOX-ravi alarühmas olid 19,2 vs 21,4 kuud, riskimäär = 0,84, 97,5% CI = [0,68; 1,04]; p-väärtus = 0,0698.

#### ECOG E3200

See oli III faasi randomiseeritud, aktiivse võrdlusraviga kontrollitud avatud uuring, mis hindas Avastin'i 10 mg/kg kasutamist kombinatsioonis leukovoriini ja 5-fluorouratsiili booluse ning seejärel 5-fluorouratsiili infusiooni ja intravenoosse oksaliplatiini (FOLFOX-4) manustamisega 2-nädalase skeemi alusel eelnevalt ravi saanud kaugelearenenud kolorektaalse vähiga patsientidel (teise valiku ravi). Kemoterapia gruppides kasutati FOLFOX-4 raviskeemi puhul samasuguseid annuseid ja manustamisskeemi nagu on toodud tabelis 6 uuringu NO16966 puhul.

Uuringu esmane efektiivsuse näitaja oli üldine elulemus, mida defineeriti kui aega randomiseerimisest mis tahes põhjusel tekkinud surmani. Randomiseeriti 829 patsienti (292 FOLFOX-4, 293 Avastin + FOLFOX-4 ja 244 Avastin'i monoterapia rühma). Avastin'i lisamine FOLFOX-4 ravile viis elulemuse statistiliselt olulise piknemiseni. Täheledata ka progressioonivaba elulemuse ja objektiivse ravivastuse sageduse statistiliselt olulist paranemist (vt tabel 8).

**Tabel 8 Uuringu E3200 efektiivsuse tulemused**

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin <sup>a</sup>
Patsientide arv	292	293
Üldine elulemus		
Mediaan (kuud)	10,8	13,0
95% CI	10,12...11,86	12,09...14,03
Riskimäär <sup>b</sup>	0,751 (p-väärtus = 0,0012)	
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan (kuud)	4,5	7,5
Riskimäär	0,518 (p-väärtus < 0,0001)	
Objektiivse ravivastuse sagedus		
Sagedus	8,6%	22,2%
	(p-väärtus < 0,0001)	

<sup>a</sup> 10 mg/kg iga 2 nädala järel

<sup>b</sup> Kontrollgrupi suhtes

Üldise elulemuse kestuses ei täheldatud olulist erinevust Avastin'i monoteeraapiat ja FOLFOX-4 ravi saanud patsientide vahel. Progressioonivaba elulemus ja objektiivse ravivastuse sagedus olid halvemad Avastin'i monoteeraapia grupis kui FOLFOX-4 grupis.

#### *ML18147*

See oli III faasi randomiseeritud, kontrollitud, avatud uuring, mis hindas Avastin'i kasutamist annuses 5,0 mg/kg iga 2 nädala järel või 7,5 mg/kg iga 3 nädala järel kombinatsioonis fluoropürimidiini sisaldava keemiaraviga, mida võrreldi ainult fluoropürimidiini sisaldava keemiaraviga käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud bevatsizumabi sisaldava esmavaliku raviskeemi kasutamisel.

Histoloogiliselt kinnitatud käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomi ja progresseerunud haigusega patsiendid randomiseeriti 3 kuu jooksul pärast bevatsizumabi esmavaliku ravi lõpetamist 1:1 saama fluoropürimidiini/oksaliplatiini või fluoropürimidiini/irinotekaani sisaldavat keemiaravi (keemiaravi valiti vastavalt esimese valikuna kasutatud keemiaravile) koos bevatsizumabiga või ilma. Ravi manustati kuni haiguse edasise progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus, mida määratleti kui aega randomiseerimisest mis tahes põhjusel tekkinud surmani.

Kokku randomiseeriti 820 patsienti. Bevatsizumabi lisamine fluoropürimidiini sisaldavale keemiaravile viis elulemuse statistiliselt olulise pikenemiseni käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud bevatsizumabi sisaldava esmavaliku raviskeemi kasutamise ajal (ITT = 819) (vt tabel 9).

**Tabel 9 Efektiivsuse tulemused uuringus ML18147 (ITT populatsioon)**

	ML18147	
	fluoropürimidiini/irinotekaani või fluoropürimidiini/oksaliplatiini sisaldav keemiaravi	fluoropürimidiini/irinotekaani või fluoropürimidiini/oksaliplatiini sisaldav keemiaravi + Avastin <sup>a</sup>
Patsientide arv	410	409
<b>Üldine elulemus</b>		
Keskmine aeg (kuud)	9,8	11,2
Riskisuhe (95% usaldusintervall)	0,81 (0,69, 0,94) (p-väärtus = 0,0062)	
<b>Progressioonivaba elulemus</b>		
Keskmine aeg (kuud)	4,1	5,7
Riskisuhe (95% usaldusintervall)	0,68 (0,59, 0,78) (p-väärtus < 0,0001)	
<b>Objektiivse ravivastuse sagedus</b>		
Analüüsi kaasatud patsiendid	406	404
Sagedus	3,9%	5,4%
	(p-väärtus = 0,3113)	

<sup>a</sup> 5,0 mg/kg iga 2 nädala järel või 7,5 mg/kg iga 3 nädala järel

Täheldati ka progressioonivaba elulemuse statistiliselt olulist paranemist. Objektiivse ravivastuse sagedus oli madal mõlemas ravirühmas ning erinevus ei olnud oluline.

Uuringus E3200 kasutati bevatsizumabi annuses 5 mg/kg/nädalas patsientidel, kes ei olnud varem bevatsizumabi saanud, samal ajal kui uuringus ML18147 kasutati bevatsizumabi annuses 2,5 mg/kg/nädalas varem bevatsizumab-ravi saanud patsientidel. Erinevatest uuringutest saadud efektiivsus- ja ohutusandmete ristuv võrdlus on võimalik vähesel määral nende uuringute vaheliste erinevuste tõttu, peamiselt patsiendipopulatsioonide, eelneva bevatsizumabi kasutamise ja kemoterapia skeemide osas. Bevatsizumabi annused 5 mg/kg/nädalas ja 2,5 mg/kg/nädalas viisid üldise elulemuse (HR 0,751 uuringus E3200; HR 0,81 uuringus ML18147) ja progressioonivaba elulemuse (HR 0,518 uuringus E3200; HR 0,68 uuringus ML18147) statistiliselt olulise paranemiseni. Ohutuse osas oli 3.-5. raskusastme kõrvaltoimete üldine esinemissagedus suurem uuringus E3200 kui uuringus ML18147.

#### Metastaatiline rinnanäärmevähk

Kahe suure III faasi uuringu eesmärk oli hinnata Avastin'i ravitoimet kombinatsioonis kahe erineva kemoterapia preparaadiga, mõõdetuna esmase tulemusnäitaja järgi, milleks oli progressioonivaba elulemus. Mõlemas uuringus täheldati progressioonivaba elulemuse kliiniliselt ja statistiliselt olulist pikenemist.

Järgnevalt on esitatud kokkuvõtte progressioonivaba elulemuse tulemustest erinevate kemoterapia preparaatide kasutamisel vastavalt näidustusele:

- Uuring E2100 (paklitakseel)
  - Keskmine progressioonivaba elulemuse pikenemine 5,6 kuud, riskisuhe [HR] 0,421 (p < 0,0001, 95% CI 0,343 ; 0,516)
- Uuring AVF3694g (kapetsitabiin)
  - Keskmine progressioonivaba elulemuse pikenemine 2,9 kuud, HR 0,69 (p = 0,0002, 95% CI 0,56 ; 0,84)

Täiendavad andmed iga uuringu ja tulemuste kohta on toodud allpool.

### ECOG E2100

Uuring E2100 oli avatud, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud mitmekeskuseline kliiniline uuring, mis hindas Avastin'i ja paklitakseeli kombinatsiooni kasutamist lokaalselt retsidiveerunud või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud lokaalselt retsidiveerunud ja metastaatilise haiguse kemoterapiat. Patsiendid randomiseeriti saama paklitakseeli monoterapiat (90 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 tunni jooksul üks kord nädalas kolmel nädalal neljast) või kombinatsioonis Avastin'iga (10 mg/kg veeniinfusioonina iga kahe nädala järel). Metastaatilise haiguse eelnev hormoonravi oli lubatud. Taksaani adjuvantravi oli lubatud vaid juhul, kui see oli lõppenud vähemalt 12 kuud enne uuringuga liitumist. Uuringus osalenud 722 patsiendist enamusel oli HER2-negatiivne haigus (90%) ning väikesel osal teadmata (8%) või kindlaks tehtud HER2-positiivne haigus (2%), kes olid eelnevalt saanud ravi trastuzumabiga või kellele see ravi ei sobinud. Lisaks oli 65% patsientidest saanud adjuvantset kemoterapiat, sh 19% eelnevat taksaanravi ja 49% eelnevat antratsükliinravi. Uuringusse ei kaasatud kesknärvisüsteemi metastaasidega (sh eelnevalt ravitud või resetseeritud ajumetastaasidega) patsiente.

Uuringus E2100 raviti patsiente kuni haiguse progresseerumiseni. Olukordades, kus osutus vajalikuks kemoterapia varajane katkestamine, jätkus ravi Avastin-monoterapiana kuni haiguse progresseerumiseni. Patsientide tunnused olid uuringugruppides sarnased. Selle uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus, mis põhines uurijate poolt haiguse progresseerumisele antud hinnangul. Lisaks viidi läbi ka esmase tulemusnäitaja sõltumatu hindamine. Selle uuringu tulemused on toodud tabelis 10.

**Tabel 10 Uuringu E2100 efektiivsuse tulemused**

Progressioonivaba elulemus				
	Uurija hinnang*		Sõltumatu hinnang	
	Paklitakseel (n=354)	Paklitakseel/ Avastin (n=368)	Paklitakseel (n=354)	Paklitakseel/ Avastin (n=368)
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud)	5,8	11,4	5,8	11,3
Riskisuhe (95% CI)	0,421 (0,343 ; 0,516)		0,483 (0,385 ; 0,607)	
p-väärtus	<0,0001		<0,0001	
Ravivastuse sagedus (mõõdetava haigusega patsientidel)				
	Uurija hinnang		Sõltumatu hinnang	
	Paklitakseel (n=273)	Paklitakseel/ Avastin (n=252)	Paklitakseel (n=243)	Paklitakseel/ Avastin (n=229)
Objektiivse ravivastusega patsientide %	23,4	48,0	22,2	49,8
p-väärtus	<0,0001		<0,0001	

\* esmane analüüs

Üldine elulemus		
	Paklitakseel (n=354)	Paklitakseel/Avastin (n=368)
Keskmine üldine elulemus (kuud)	24,8	26,5
Riskisuhe (95% CI)	0,869 (0,722 ; 1,046)	
p-väärtus	0,1374	

Progressioonivaba elulemuse põhjal hinnatud Avastin'i kliinilist efektiivsust täheldati kõigis eelnevalt (sh haigusvaba intervalli, metastaaside arvu, eelneva adjuvantse kemoterapia ja östrogeenireseptorite staatuse järgi) määratletud alagruppides.

#### *AVF3694g*

Uuring AVF3694g oli III faasi mitmekeskuseline, randomiseeritud, platseebokontrollitud uuring, mille eesmärk oli hinnata Avastin'i efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis kemoterapiaga võrreldes kemoterapia pluss platseeboga HER2-negatiivse metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud rinnanäärmevähiga patsientide esmavaliku ravina.

Kemoterapia valiti uuringuarsti äranägemisel enne randomiseerimist, mille käigus määrati uuritavad vahekorras 2:1 saama kas kemoterapiat pluss Avastin'i või kemoterapiat pluss platseebot.

Kemoterapia valikute hulka kuulusid kapetsitabiin, taksaan (valkudega seondunud paklitakseel, dotsetakseel), antratsükliinil baseeruvad preparaadid (doksorubitsiin/tsüklofosfamiid, epirubitsiin/tsüklofosfamiid, 5-fluorouratsiil/doksorubitsiin/tsüklofosfamiid, 5-fluorouratsiil/epirubitsiin/tsüklofosfamiid), mida manustati iga kolme nädala järel. Avastin'i või platseebot manustati annuses 15 mg/kg iga 3 nädala järel.

See uuring sisaldas pimendatud ravifaasi, vabalt valitavat avatud progressioonijärgset faasi ja elulemuse järelkontrolli faasi. Pimendatud ravifaasi jooksul said patsiendid kemoterapiat ja ravimit (Avastin või platseebo) iga 3 nädala järel kuni haiguse progresseerumise, ravi limiteeriva toksilisuse või surma tekkeni. Dokumenteeritud haiguse progresseerumise korral said vabalt valitavasse avatud faasi lülitunud patsiendid avatud sildiga Avastin'i koos mitmesuguste teise valiku raviskeemidega.

Statistiline analüüs viidi sõltumatult läbi 1) patsientidel, kes said kapetsitabiini kombinatsioonis Avastin'i või platseeboga, ja 2) patsientidel, kelle ravis kasutati taksaanidel või antratsükliinidel põhinevaid keemiaravi skeeme koos Avastin'i või platseeboga. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus uurija hinnangul. Lisaks sellele hindas esmast tulemusnäitajat veel sõltumatu hindamiskomitee.

Tabelis 11 on esitatud antud uuringu andmed lõppprotokollis defineeritud analüüside alusel progressioonivaba elulemuse ja ravile reageerimise määra kohta uuringu AVF3694g sõltumatus piisava statistilise jõuga kapetsitabiini kohordis. Samuti on esitatud uurimusliku üldise elulemuse analüüsi andmed, mis hõlmavad täiendavat 7-kuulist jälgimisperioodi (antud perioodi vältel suri ligikaudu 46% patsientidest). Patsientide osakaal, kes said avatud uuringus Avastin'i, oli 62,1% kapetsitabiini + platseebo harus ja 49,9% kapetsitabiini + Avastin'i harus.



**Tabel 11 Uuringu AVF3694g efektiivsuse tulemused: – kapetsitabiin<sup>a</sup> ja Avastin/platseebo (Cap + Avastin/PI)**

Progressioonivaba elulemus <sup>b</sup>				
	Uuringuarsti hinnang		Sõltumatu hindamiskomisjoni hinnang	
	Cap + PI (n= 206)	Cap + Avastin (n=409)	Cap + PI (n= 206)	Cap + Avastin (n=409)
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud)	5,7	8,6	6,2	9,8
Riskisuhe võrreldes platseebogrupiga (95% CI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-väärtus	0,0002		0,0011	
Ravivastuse määr (mõõdetava haigusega patsientidel) <sup>b</sup>				
	Cap + PI (n= 161)		Cap + Avastin (n=325)	
Objektiivse ravivastusega patsientide %	23,6		35,4	
p-väärtus	0,0097			
Üldine elulemus*				
Riskisuhe (95% CI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-väärtus (esmane)	0,33			

<sup>a</sup> 1000 mg/m<sup>2</sup> kehapiina kohta suukaudselt kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul iga 3 nädala tagant.

<sup>b</sup> Stratifitseeritud analüüs hõlmas kõiki progresseerumise ja surma juhtusid peale nende, kus enne dokumenteeritud progresseerumist alustati protokolliväliselt ravi (*non-protocol therapy*, NPT); nendelt patsientidelt saadud andmed tsenseeriti viimasel tuumori hindamisel enne NPT alustamist.

Samuti viidi läbi stratifitseerimata progressioonivaba elulemuse analüüs (uurija hinnatud), mis ei seadnud piiranguid uuringuprotokollis mittekirjeldatud ravimeetodite kasutamisele enne haiguse progresseerumist. Antud analüüsides tulemused oli väga sarnased uuringu esmase tulemusnäitaja (progressioonivaba elulemus) analüüsi tulemustega.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

*Mittelerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi kombinatsioonis platinapreparaati sisaldava kemoteraapiaga*

Uuringutes E4599 ja BO17704 hinnati platinapreparaati sisaldavale kemoteraapiale lisatud Avastin'i ohutust ja efektiivsust mittesoomusrakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravina. Uuringus E4599 tõestati bevatsizumabi kasulik toime üldisele elulemusele annuses 15 mg kehakaalu kg kohta

manustatuna iga 3 nädala järel. Uuringu BO17704 tulemused näitavad, et bevatsizumabi kasutamine annustes 7,5 mg või 15 mg kehakaalu kg kohta manustatuna iga 3 nädala järel suurendab progressioonivaba elulemust ja ravivastuse sagedust.

#### E4599

E4599 oli avatud, randomiseeritud, aktiivse võrdlusraviga kontrollitud mitmekeskuseline kliiniline uuring, mis hindas Avastin'i kasutamist lokaalselt levinud (IIIb staadium maliigse pleuraefusiooniga), metastaatilise või retsiveerunud (muu kui valdavalt soomusrakulise histoloogiaga) mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks.

Patsiendid randomiseeriti saama platinapreparaati sisaldavat kemoterapiat (paklitakseel 200 mg/m<sup>2</sup> ja karboplatiin AUC = 6,0, mõlemad veeniinfusiooni teel) (PK) iga 3-nädalase tsükli 1. päeval kuni 6 tsükli jooksul või PK-d kombinatsioonis Avastin'iga annuses 15 mg/kg veeniinfusiooni teel iga 3-nädalase tsükli 1. päeval. Pärast karboplatiini-paklitakseeli kemoterapia kuue tsükli läbimist või kemoterapia enneaegsel katkestamisel jätkus Avastin'i + karboplatiini-paklitakseeli grupi patsientide ravi Avastin'iga monoterapiana iga 3 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni. 878 patsienti randomiseeriti kahte gruppi.

Uuringu jooksul said uuritavat ravi saanud patsientidest 32,2% (136/422) Avastin'i 7...12 korda ja 21,1% (89/422) 13 või enam korda.

Esmane tulemusnäitaja oli elulemuse kestus. Tulemused on toodud tabelis 12.

**Tabel 12 Uuringu E4599 efektiivsuse tulemused**

	Grupp 1 Karboplatiin/ paklitakseel	Grupp 2 Karboplatiin/ paklitakseel + Avastin 15 mg/kg iga 3 nädala järel
Patsientide arv	444	434
Üldine elulemus		
Mediaan (kuud)	10,3	12,3
Riskimäär	0,80 (p=0,003) 95% CI (0,69; 0,93)	
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan (kuud)	4,8	6,4
Riskimäär	0,65 (p<0,0001) 95% CI (0,56; 0,76)	
Üldine ravivastuse sagedus		
Sagedus (protsent)	12,9	29,0 (p<0,0001)

Uurivas analüüsis oli Avastin'i kasulik toime üldisele elulemusele vähem väljendunud patsientide alagrupis, kellel ei olnud adenokartsinoomi histoloogiat.

#### BO17704

Uuring BO17704 oli randomiseeritud, topeltpime III faasi uuring, kus tsisplatiinile ja gemtsitabiinile lisatud Avastin'i võrreldi platseebo, tsisplatiini ja gemtsitabiiniga lokaalselt levinud (IIIb staadium metastaasidega supraklavikulaarsetes lümfisõlmedes või maliigse pleura- või perikardiefusiooniga), metastaatilise või retsiveerunud mittelamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud kemoterapiat. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus, uuringu teised tulemusnäitajad hõlmasid üldise elulemuse kestust.

Patsiendid randomiseeriti saama platinapreparaati sisaldavat kemoteraapiat, tsisplatiini 80 mg/m<sup>2</sup> veeniinfusiooni teel iga 3-nädalase tsükli 1. päeval ja gemtsitabiini 1250 mg/m<sup>2</sup> veeniinfusiooni teel päevadel 1 ja 8 kuni 6 tsükli jooksul (TG) koos platseeboga või TG-d kombinatsioonis Avastin'iga annuses 7,5 või 15 mg/kg veeniinfusiooni teel iga 3-nädalase tsükli 1. päeval. Avastin'i sisaldavates gruppides võisid patsiendid saada Avastin'i monoterapiana iga 3 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatute kõrvaltoimete tekkimiseni. Uuringu tulemused näitavad, et 94% (277/296) sobilikest patsientidest jätkasid bevatsizumabi monoterapiat alates 7. tsüklist. Suur osa patsientidest (ligikaudu 62%) jätkas, et saada mitmesugust vähivastast ravi protokoll järgi kindlaks määramata näidustustel, mis võis mõjutada üldise elulemuse analüüsi.

Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 13.

**Tabel 13 Uuringu BO17704 efektiivsuse tulemused**

	Tsisplatiin/gemtsitabiin + platseebo	Tsisplatiin/gemtsitabiin + Avastin 7,5 mg/kg iga 3 nädala järel	Tsisplatiin/gemtsitabiin + Avastin 15 mg/kg iga 3 nädala järel
Patsientide arv	347	345	351
Progressioonivaba elulemus			
Mediaan (kuud)	6,1	6,7 (p=0,0026)	6,5 (p=0,0301)
Riskimäär		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Parim üldine ravivastuse sagedus <sup>a</sup>	20,1%	34,1% (p<0,0001)	30,4% (p=0,0023)

<sup>a</sup> uuringueelselt mõõdetava haigusega patsiendid

Üldine elulemus			
Mediaan (kuud)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Riskimäär		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86, 1,23]

*EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi kombinatsioonis erlotiniibiga*

#### JO25567

Uuring JO25567 oli randomiseeritud avatud mitmekeskuseline II faasi uuring, mis viidi läbi Jaapanis, et hinnata lisaks erlotiniibile kasutatud Avastin'i efektiivsust ja ohutust EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega (19. eksoni deletsioon või 21. eksoni L858R mutatsioon) mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud IIIB/IV staadiumi või retsidiveerunud haiguse süstemset ravi.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) sõltumatu hinnangu põhjal. Teised tulemusnäitajad olid üldine elulemus, ravivastuse määr, haiguse kontrolli määr, ravivastuse kestus ja ohutus.

EGFR mutatsiooni staatus määrati iga patsiendi puhul kindlaks enne skriiningut ja 154 patsienti randomiseeriti saama kas erlotiniibi + Avastin'i (erlotiniibi 150 mg suukaudselt ööpäevas + Avastin'i [15 mg/kg i.v. iga 3 nädala järel]) või erlotiniibi monoterapiat (150 mg suukaudselt ööpäevas) kuni

haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Vastavalt uuringuplaanile ei viinud haiguse progresseerumise puudumisel uuritava ravi ühe komponendi ärajätmine erlotiniibi + Avastin'i rühmas uuritava ravi teise komponendi ärajätamiseni.

Uuringu efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 14.

**Tabel 14 Uuringu JO25567 efektiivsuse tulemused**

	<b>Erlotiniib N = 77<sup>#</sup></b>	<b>Erlotiniib + Avastin N = 75<sup>#</sup></b>
<b>PFS<sup>^</sup></b> (kuud)		
Mediaan	9,7	16,0
HR (95% CI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-väärtus	0,0015	
<b>Üldine ravivastuse määr</b>		
Määr (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
p-väärtus	0,4951	
<b>Üldine elulemus*</b> (kuud)		
Mediaan	48,5	48,4
HR (95% CI)	0,91 (0,56; 1,46)	
p-väärtus	0,6838	

# Kokku randomiseeriti 154 patsienti (ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1). Kuid kaks randomiseeritud patsienti lahkusid uuringust enne mis tahes uuringuravi saamist

<sup>^</sup> Pimendatud sõltumatu hinnang (uuringuplaanis määratletud esmane analüüs)

\* Uuriv analüüs; üldise elulemuse uuendatud analüüs 28. oktoobril 2015. a kliiniliste vaheandmetega näitas, et 45% patsientidest olid surnud ja seetõttu ei loeta üldise elulemuse andmeid lõplikkeks.

CI, usaldusvahemik; HR, riski suhtarv stratifitseerimata Coxi regressioonanalüüsi põhjal; NR, saavutamata.

#### Kaugelearenenud ja/või metastaatiline neerurakuline vähk

*Avastin kombinatsioonis alfa-2a-interferooniga kaugelearenenud ja/või metastaatilise neerurakulise vähi esmavaliku raviks (BO17705)*

See oli III faasi randomiseeritud topeltpime uuring, et hinnata Avastin'i ja alfa-2a-interferooni (INF) kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust võrreldes ainult INF alfa-2a-ga kaugelearenenud ja/või metastaatilise neerurakulise vähi esmavaliku ravina. 649 randomiseeritud patsiendil (641 said ravi) oli funktsionaalne seisund Karnofsky järgi (*Karnofsky Performance Status*; KPS)  $\geq 70\%$ , puudusid kesknärvisüsteemi metastaasid ning organite funktsioon oli piisav. Primaarse neerurakulise kartsinoomi tõttu oli patsientidele tehtud nefrektoomia. Avastin'i annuses 10 mg/kg manustati iga 2 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni. INF alfa-2a-d manustati kuni 52 nädalat või kuni haiguse progresseerumiseni soovitatavas algannuses 9 MIU kolm korda nädalas, mida oli lubatud vähendada kahes etapis annuseni 3 MIU kolm korda nädalas. Patsiendid stratifitseeriti vastavalt riigile ja Motzeri skoorile ning ravirühmad olid prognostiliste faktorite osas hästi tasakaalustatud.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus, uuringu teiseste tulemusnäitajate hulka kuulus progressioonivaba elulemus. Avastin'i lisamisel INF-alfa-2a-ravile suurenesid oluliselt progressioonivaba elulemus ja objektiivse ravivastuse sagedus. Neid tulemusi on kinnitanud sõltumatu radioloogiline hindamine. Samas ei olnud esmase tulemusnäitaja (üldise elulemuse) pikenemine 2 kuu võrra oluline (riskimäär = 0,91). Suur osa patsientidest (ligikaudu 63% IFN/platseebo; 55% Avastin/IFN rühmas) said mitmesugust täpsustamata uuringujärgset vähivastast ravi, kaasa arvatud antineoplastilisi aineid, mis võisid mõjutada üldise elulemuse analüüsi.

Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 15.

**Tabel 15 Uuringu BO17705 efektiivsuse tulemused**

	BO17705	
	Platseebo+ IFN <sup>a</sup>	Bv <sup>b</sup> + IFN <sup>a</sup>
Patsientide arv	322	327
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan (kuud)	5,4	10,2
Riskimäär	0,63	
95% CI	0,52, 0,75	
	(p-väärtus < 0,0001)	
Objektiivse ravivastuse sagedus (%) mõõdetava haigusega patsientidel		
n	289	306
Ravivastuse sagedus	12,8%	31,4%
	(p-väärtus < 0,0001)	

<sup>a</sup> Interferoon alfa-2a 9 MIU 3x nädalas

<sup>b</sup> Bevatsizumab 10 mg/kg iga 2 nädala järel

Üldine elulemus		
Mediaan (kuud)	21,3	23,3
Riskimäär	0,91	
95% CI	0,76, 1,10	
	(p-väärtus 0,3360)	

Retrospektiivset valikut kasutanud esmane mitmemõõtmeline Coxi regressioonimudel näitas, et järgmised ravieelsed prognostilised tegurid olid tugevalt seotud elulemusega ravist sõltumata: sugu, leukotsüütide arv, trombotsüütide arv, kaalulangus 6 kuu jooksul enne uuringuga liitumist, metastaatiliste paikmete arv, haiguskollete pikimate läbimõõtude summa, Motzeri skoor. Nende ravieelsete tegurite kohandamine viis ravi riskimäärani 0,78 (95% CI [0,63;0,96], p = 0,0219), mis näitas surma riski 22% vähenemist Avastin+IFN alfa-2a rühmas IFN alfa-2a rühmaga võrreldes.

Üheksakümne seitsmel (97) patsiendil IFN alfa-2a rühmas ja 131 patsiendil Avastin'i rühmas vähendati IFN alfa-2a annust 9 mln RÜ-lt kas 6 või 3 mln RÜ-ni kolm korda nädalas, nagu protokollis eelnevalt kindlaks määratud. IFN alfa-2a annuse vähendamine ei mõjutanud Avastin'i ja IFN alfa-2a kombinatsiooni efektiivsust, mis põhines progressioonivaba elulemuse määral aja jooksul, nagu näitas alagrupi analüüs. 131 patsiendil Avastin'i + IFN alfa-2a rühmas, kellel vähendati ja säilitati uuringu jooksul annust 6 või 3 mln RÜ-ni, oli progressioonivaba elulemuse määr 6, 12 ja 18 kuu möödudes vastavalt 73, 52 ja 21% võrreldes 61, 43 ja 17%-ga kõikidel Avastin'i + IFN alfa-2a-d saanud patsientidel.

#### AVF2938

See oli randomiseeritud, topeltpime II faasi kliiniline uuring, mis võrdles Avastin'i annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel Avastin'i sama annuse + 150 mg ööpäevas erlotiniibi kombinatsiooniga metastaatilise neerurakulise vähiga patsientidel. Selles uuringus randomiseeriti ravi saama kokku 104 patsienti, 53 patsienti määrati saama Avastin'i annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel pluss platseebot ning 51 patsienti Avastin'i annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel pluss erlotiniibi 150 mg ööpäevas. Esmase tulemusnäitaja analüüs ei näidanud erinevust Avastin'i + platseebo ja Avastin'i + erlotiniibi rühma vahel (keskmine progressioonivaba elulemus 8,5 versus 9,9 kuud). Objektiivne ravivastus esines seitsmel patsiendil kummaski rühmas. Erlotiniibi lisamine bevatsizumabile ei viinud üldise

elulemuse (riskimäär = 1,764; p=0,1789), objektiivse ravivastuse kestuse (6,7 vs 9,1 kuud) või haigusnähtude progresseerumiseni kulunud aja (riskimäär = 1,172; p = 0,5076) paranemiseni.

#### *AVF0890*

See oli randomiseeritud II faasi uuring, et võrrelda bevatsizumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga. Kokku 116 patsienti randomiseeriti saama bevatsizumabi 3 mg/kg iga 2 nädala järel (n=39), 10 mg/kg iga 2 nädala järel (n=37) või platseebot (n=40). Vaheanalüüs näitas, et 10 mg/kg rühmas oli aeg haiguse progresseerumiseni oluliselt pikem kui platseeborühmas (riskimäär 2,55; p<0,001). Haiguse progresseerumiseni kulunud aja väikest erinevust (piiripealne olulisus) täheldati 3 mg/kg rühma ja platseeborühma vahel (riskimäär 1,26; p=0,053). Neljal patsiendil oli objektiivne (osaline) ravivastus ning kõik need patsiendid olid saanud bevatsizumabi annuses 10 mg/kg; üldine ravivastuse sagedus oli 10 mg/kg annuse puhul 10%.

#### *Epiteliaalne munasarja-, munajuha- ja primaarne kõhukelmevähk*

##### *Munasarjavähi esmavaliku ravi*

Avastin'i ohutust ja efektiivsust epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähiga patsientide esmavaliku ravis uuriti kahes III faasi uuringus (GOG-0218 ja BO17707), mis hindasid Avastin'i karboplatiinile ja paklitakseelile lisamise mõju võrreldes ainult kemoterapiaga.

##### *GOG-0218*

Uuring GOG-0218 oli III faasi mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrollitud, kolme rühmaga uuring, mis hindas Avastin'i heakskiidetud kemoterapiale (karboplatiin ja paklitakseel) lisamise mõju kaugelearenenud (staadiumid IIIB, IIIC ja IV vastavalt FIGO staadiumide määramise süsteemi 1988. a versioonile) epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähiga patsientidel.

Uuringus ei saanud osaleda patsiendid, kes olid eelnevalt saanud ravi bevatsizumabiga või süsteemset vähivastast ravi munasarjavähi tõttu (nt kemoterapia, ravi monoklonaalse antikehaga, ravi türosiinkinaasi inhibiitoriga või hormoonravi) või kõhu- või vaagnapiirkonna kiiritusravi.

Järgmisesse kolme rühma randomiseeriti võrdsetes osades kokku 1873 patsienti:

- CPP rühm: viis tsükli platseebot (alates 2. tsüklist) kombinatsioonis karboplatiini (AUC 6) ja paklitakseeliga (175 mg/m<sup>2</sup>) 6 tsükli jooksul, millele järgnes ainult platseebo manustamine kokku kuni 15 ravikuu vältel.
- CPB15 rühm: viis tsükli Avastin'i (15 mg/kg iga 3 nädala järel alates 2. tsüklist) kombinatsioonis karboplatiini (AUC 6) ja paklitakseeliga (175 mg/m<sup>2</sup>) 6 tsükli jooksul, millele järgnes ainult platseebo manustamine kokku kuni 15 ravikuu vältel.
- CPB15+ rühm: viis tsükli Avastin'i (15 mg/kg iga 3 nädala järel alates 2. tsüklist) kombinatsioonis karboplatiini (AUC 6) ja paklitakseeliga (175 mg/m<sup>2</sup>) 6 tsükli jooksul, millele järgnes Avastin'i (15 mg/kg iga 3 nädala järel) jätkuv kasutamine monoterapiana kokku kuni 15 ravikuu vältel.

Enamus uuringusse kaasatud patsientidest olid valge rassi esindajad (87% kõigis kolmes rühmas); keskmine vanus CPP ja CPB15 rühmades oli 60 aastat ja CPB15+ rühmas 59 aastat ning 29% CPP või CPB15 rühma ja 26% CPB15+ rühma patsientidest olid üle 65-aastased. Üldiselt oli ligikaudu 50%-l patsientidest uuringueelselt GOG sooritusvõime (PS) 0, 43%-l oli GOG PS skoor 1 ja 7%-l oli GOG PS skoor 2. Enamikel patsientidel esines epiteliaalne munasarjavähk (82% CPP ja CPB15, 85% CPB15+), millele järgnesid primaarne kõhukelmevähk (16% CPP, 15% CPB15, 13% CPB15+) ja munajuhavähk (1% CPP, 3% CPB15, 2% CPB15+). Enamikel patsientidel oli vähi histoloogiliseks tüübiks adenokartsinoom (85% CPP ja CPB15, 86% CPB15+). Üldiselt oli ligikaudu 34%-l patsientidest optimaalselt eemaldatud (jäakkasvaja <1 cm) FIGO III staadiumi kasvaja, 40%-l patsientidest suboptimaalselt eemaldatud (jäakkasvaja >1 cm) III staadiumi kasvaja ning 26% olid IV staadiumi patsiendid.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus uuringuarsti poolt haiguse progresseerumisele antud hinnangu alusel, mis põhines radioloogilistel uuringutel või CA 125 tasemel või protokollijärgsel sümptomite halvenemisel. Lisaks viidi läbi eelnevalt kindlaksmääratud analüüs CA-125 progressiooni käsitlevate andmetega, samuti anti sõltumatu hinnang progressioonivabale elulemusele radioloogiliste uuringute alusel.

Uuring saavutas esmase eesmärgi, milleks oli progressioonivaba elulemuse pikenemine. Võrreldes esmavaliku raviks ainult kemoterapiat (karboplatiin ja paklitakseel) saanud patsientidega täheldati progressioonivaba elulemuse kliiniliselt ja statistiliselt olulist pikenemist patsientidel, kes said bevatsizumabi annuses 15 mg/kg iga 3 nädala järel kombinatsioonis kemoterapiaga ning jätkasid ravi ainult bevatsizumabiga (CPB15+).

Patsientidel, kes said bevatsizumabi kombinatsioonis kemoterapiaga, kuid ei jätkanud ravi ainult bevatsizumabiga (CPB15), ei täheldatud progressioonivaba elulemuse kliiniliselt olulist pikenemist.

Selle uuringu tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 16.

**Tabel 16 Efektivsuse tulemused uuringust GOG-0218**

Progressioonivaba elulemus <sup>1</sup>			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud)	10,6	11,6	14,7
Riskisuhe (95% CI) <sup>2</sup>		0,89 (0,78, 1,02)	0,70 (0,61, 0,81)
p-väärtus <sup>3,4</sup>		0,0437	< 0,0001
Objektiivse ravivastuse määr <sup>5</sup>			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
Objektiivse ravivastusega patsientide %	63,4	66,2	66,0
p-väärtus		0,2341	0,2041
Üldine elulemus <sup>6</sup>			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Keskmine üldine elulemus (kuud)	40,6	38,8	43,8
Riskisuhe (95% CI) <sup>2</sup>		1,07 (0,91, 1,25)	0,88 (0,75, 1,04)
p-väärtus <sup>3</sup>		0,2197	0,0641

<sup>1</sup> Uuringuarsti hinnatud GOG uuringuplaani järgi määratletud progressioonivaba elulemuse analüüs (ei arvestanud CA-125 progressiooni ega uuringuplaani välist ravi enne haiguse progresseerumist), andmete kuupäev 25.veebruar 2010.

<sup>2</sup> Võrreldes kontrollgrupiga; stratifitseeritud riskisuhe.

<sup>3</sup> Ühepoolne logaritmiline astak-p-väärtus

<sup>4</sup> p-väärtuse piiriga 0,0116.

<sup>5</sup> Uuringueelselt mõõdetava haigusega patsiendid.

<sup>6</sup> Lõplik üldise elulemuse analüüs viidi läbi siis, kui 46,9% patsientidest olid surnud.

Viidi läbi eelnevalt kindlaksmääratud progressioonivaba elulemuse analüüsid, kõik kuupäevaga 29. september 2009. Nimetatud analüüside tulemused olid järgmised:

- Uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elulemuse uuringuplaani järgi määratletud analüüs (ei arvesta CA-125 progressiooni või uuringuplaani välist ravi) näitab stratifitseeritud riskisuhet 0,71 (95% CI: 0,61...0,83, ühepoolne logaritmiline astak-p-väärtus < 0,0001), kui CPB15+ võrreldakse CPP-ga; keskmine progressioonivaba elulemus CPP grupis on 10,4 kuud ja CPB15+ grupis 14,1 kuud.
- Uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elulemuse esmane analüüs (arvestab CA-125 progressiooni ja uuringuplaani välist ravi) näitab stratifitseeritud riskisuhet 0,62 (95% CI: 0,52...0,75, ühepoolne logaritmiline astak-p-väärtus < 0,0001), kui CPB15+ võrreldakse CPP-ga; keskmine progressioonivaba elulemus CPP grupis on 12,0 kuud ja CPB15+ grupis 18,2 kuud.
- Sõltumatu hindamiskomisjoni poolt määratud progressioonivaba elulemuse analüüs (arvestab uuringuplaani välist ravi) näitab stratifitseeritud riskisuhet 0,62 (95% CI: 0,50...0,77, ühepoolne logaritmiline astak-p-väärtus < 0,0001), kui CPB15+ võrreldakse CPP-ga; keskmine progressioonivaba elulemus CPP grupis on 13,1 kuud ja CPB15+ grupis 19,1 kuud.

Progressioonivaba elulemuse alagrupi analüüsid haiguse staadiumi ja kasvaja eemaldamise järgi on kokku võetud tabelis 17. Need tulemused näitavad tabelis 16 toodud progressioonivaba elulemuse analüüsi jõulisust.

**Tabel 17 Progressioonivaba elulemuse<sup>1</sup> tulemused haiguse staadiumi ja kasvaja eemaldamise järgi uuringust GOG-0218**

Optimaalselt eemaldatud III staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid <sup>2,3</sup>			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud)	12,4	14,3	17,5
Riskisuhe (95% CI) <sup>4</sup>		0,81 (0,62, 1,05)	0,66 (0,50, 0,86)
Suboptimaalselt eemaldatud III staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid <sup>3</sup>			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud)	10,1	10,9	13,9
Riskisuhe (95% CI) <sup>4</sup>		0,93 (0,77, 1,14)	0,78 (0,63, 0,96)
IV staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud)	9,5	10,4	12,8
Riskisuhe (95% CI) <sup>4</sup>		0,90 (0,70, 1,16)	0,64 (0,49, 0,82)

<sup>1</sup> Uuringuarsti hinnatud GOG uuringuplaani järgi määratletud progressioonivaba elulemuse analüüs (ei arvestanud CA-125 progressiooni ega uuringuplaani välist ravi enne haiguse progresseerumist), andmete kuupäev 25. veebruar 2010.

<sup>2</sup> Jääkkasvajaga.

<sup>3</sup> 3,7%-l kõikidest randomiseeritud patsientidest oli IIIB staadiumi kasvaja.

<sup>4</sup> Võrreldes kontrollgrupiga.



### *BO17707 (ICON7)*

BO17707 oli III faasi mitmekeskuseline, randomiseeritud, kontrollitud, kahe rühmaga avatud uuring, mis võrdles Avastin'i karboplatiinile pluss paklitakseelile lisamise mõju FIGO I või IIA staadiumi (ainult 3. aste või selgerakuline histoloogia; n=142) või FIGO IIB-IV staadiumi (kõik astmed ja kõik histoloogilised tüübid, n=1386) epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmehähiga patsientidel pärast operatsiooni (NCI-CTCAE v.3). Selles uuringus kasutati FIGO staadiumide määramise süsteemi 1988. a versiooni.

Uuringus ei saanud osaleda patsiendid, kes olid eelnevalt saanud ravi bevatsizumabiga või süsteemset vähivastast ravi munasarjavähi tõttu (nt kemoterapia, ravi monoklonaalse antikehaga, ravi türosiinkinaasi inhibiitoriga või hormoonravi) või kõhu- või vaagnapiirkonna kiiritusravi.

Järgmisesse kahte rühma randomiseeriti võrdsetes osades kokku 1528 patsienti:

- CP rühm: karboplatiin (AUC 6) ja paklitakseel (175 mg/m<sup>2</sup>) kuue kolmenädalase kestusega tsükli jooksul.
- CPB7.5+ rühm: karboplatiin (AUC 6) ja paklitakseel (175 mg/m<sup>2</sup>) kuue kolmenädalase tsükli jooksul pluss Avastin (7,5 mg/kg iga 3 nädala järel) kuni 12 kuu vältel (Avastin'i manustamist alustati teise kemoterapia tsükli ajal, kui ravi alustati 4 nädala jooksul pärast operatsiooni või esimese tsükli ajal, kui ravi alustati rohkem kui 4 nädalat pärast operatsiooni).

Enamus uuringusse kaasatud patsientidest olid valge rassi esindajad (96%); keskmine vanus mõlemas ravirühmas oli 57 aastat, 25% kummagi ravirühma patsientidest olid üle 65-aastased ning ligikaudu 50%-l patsientidest olid ECOG sooritusvõime (PS) 1; 7%-l kummagi ravirühma patsientidest olid ECOG PS 2. Enamikel patsientidel esines epiteliaalne munasarjavähk (87,7%), millele järgnesid primaarne kõhukelmehähk (6,9%) ja munajuhavähk (3,7%) või segu kolme päritolu vähist (1,7%). Enamikel patsientidel oli FIGO III staadium (mõlemad 68%), millele järgnesid FIGO IV staadium (13% ja 14%), FIGO II staadium (10% ja 11%) ning FIGO I staadium (9% ja 7%). Enamikel mõlema ravirühma patsientidel (74% ja 71%) oli uuringueelselt madalalt diferentseerunud (3. aste) primaarne kasvaja. Epiteliaalse munasarjavähi iga histoloogilise alamtüübi esinemissagedus oli ravirühmades sarnane; 69%-l mõlema ravirühma patsientidest oli vähi histoloogiliseks tüübiks adenokartsinoom.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus, mida hindas uuringuarst RECIST'i järgi.

Uuring saavutas esmase eesmärgi, milleks oli progressioonivaba elulemuse pikenedamine. Võrreldes esmavaliku raviks ainult kemoterapiat (karboplatiini ja paklitakseeli) saanud patsientidega täheldati progressioonivaba elulemuse statistiliselt olulist pikenedamist patsientidel, kes said bevatsizumabi annuses 7,5 mg/kg iga 3 nädala järel kombinatsioonis kemoterapiaga ning jätkasid ravi bevatsizumabiga kuni 18 tsükli jooksul.

Selle uuringu tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 18.

**Tabel 18 Efektiivsuse tulemused uuringust BO17707 (ICON7)**

Progressioonivaba elulemus		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud) <sup>2</sup>	16,9	19,3
Riskisuhe [95% CI] <sup>2</sup>	0,86 [0,75; 0,98] (p-väärtus = 0,0185)	
Objektiivse ravivastuse määr <sup>1</sup>		
	CP (n = 277)	CPB7.5+ (n = 272)
Ravivastuse määr	54,9%	64,7%
	(p-väärtus = 0,0188)	
Üldine elulemus <sup>3</sup>		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Keskmine (kuud)	58,0	57,4
Riskisuhe [95% CI]	0,99 [0,85; 1,15] (p-väärtus = 0,8910)	

<sup>1</sup> Uuringueelselt mõõdetava haigusega patsientidel.

<sup>2</sup> Uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elulemuse analüüs, andmete kuupäev 30. november 2010.

<sup>3</sup> Lõplik üldise elulemuse analüüs viidi läbi siis, kui 46,7% patsientidest olid surnud (2013. aasta 31. märtsi seisuga vaheandmete põhjal).

Uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elulemuse esmane analüüs (andmete kuupäev 28. veebruar 2010) näitab stratifitseerimata riskisuhet 0,79 (95% CI: 0,68...0,91, kahepoolne logaritmiline astak-p-väärtus 0,0010); keskmine progressioonivaba elulemus CP rühmas on 16,0 kuud ja CPB7.5+ rühmas 18,3 kuud.

Progressioonivaba elulemuse alagrupi analüüsid haiguse staadiumi ja kasvaja eemaldamise järgi on kokku võetud tabelis 19. Need tulemused näitavad tabelis 18 toodud progressioonivaba elulemuse esmase analüüsi jõulisust.

**Tabel 19 Progressioonivaba elulemuse<sup>1</sup> tulemused haiguse staadiumi ja kasvaja eemaldamise järgi uuringust BO17707 (ICON7)**

Optimaalselt eemaldatud III staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid <sup>2,3</sup>		
	CP (n = 368)	CPB7.5+ (n = 383)
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud)	17,7	19,3
Riskisuhe (95% CI) <sup>4</sup>		0,89 (0,74, 1,07)
Suboptimaalselt eemaldatud III staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid <sup>3</sup>		
	CP (n = 154)	CPB7.5+ (n = 140)
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud)	10,1	16,9
Riskisuhe (95% CI) <sup>4</sup>		0,67 (0,52, 0,87)
IV staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid		
	CP (n = 97)	CPB7.5+ (n = 104)
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud)	10,1	13,5
Riskisuhe (95% CI) <sup>4</sup>		0,74 (0,55, 1,01)

<sup>1</sup>Uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elulemuse analüüs, andmete kuupäev 30. november 2010.

<sup>2</sup>Jääkkasvajaga või ilma.

<sup>3</sup>5,8%-l kõikidest randomiseeritud patsientidest oli IIIB staadiumi haigus.

<sup>4</sup>Võrreldes kontrollgrupiga.

#### *Korduv munasarjavähk*

Avastin'i ohutust ja efektiivsust korduva epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi ravis on uuritud kolmes III faasi uuringus (AVF4095g, MO22224 ja GOG-0213) erinevatel patsientidel ja kombinatsioonis erinevate keemiaravi skeemidega.

- Uuringus AVF4095g hinnati bevatsizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis karboplatiini ja gemtsitabiiniga, millele järgnes bevatsizumabi monoteeraapia, plaatinapreparaadile tundliku korduva epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi ravis.
- Uuringus GOG-0213 hinnati bevatsizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga, millele järgnes bevatsizumabi monoteeraapia, plaatinapreparaadile tundliku korduva epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi ravis.
- Uuringus MO22224 hinnati bevatsizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis paklitakseeli, topotekaani või pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga plaatinapreparaadi suhtes resistentse korduva epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi ravis.

#### *AVF4095g*

III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus (AVF4095g) hinnati Avastin'i ohutust ja efektiivsust plaatinapreparaadi suhtes tundliku, retsidiiveerunud epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähiga patsientidel, kes ei olnud retsidiivi raviks saanud eelnevat keemiaravi ega eelnevat ravi bevatsizumabiga. Uuringus võrreldi Avastin'i lisamist karboplatiini ja gemtsitabiini kemoteeraapiale ja kuni progresseerumiseni Avastin'i monoteeraapia jätkamist ainult karboplatiini ja gemtsitabiini kasutamisega.

Uuringusse kaasati ainult patsiendid, kellel oli histoloogiliselt diagnoositud munasarja-, primaarne kõhukelme- või munajuha kartsinoom, mis oli retsidiiveerunud rohkem kui 6 kuud pärast platinapreparaati sisaldavat keemiaravi ning kes ei olnud retsidiivi raviks saanud keemiaravi ega eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega.

Kokku randomiseeriti 484 mõõdetava haigusega patsienti 1:1 saama kas:

- karboplatiini (AUC4, 1. päeval) ja gemtsitabiini (1000 mg/m<sup>2</sup> 1. ja 8. päeval) ning samaaegselt platseebo iga 3 nädala järel 6 ja kuni 10 ravitsükli jooksul, millele järgnes ainult platseebo kasutamine (iga 3 nädala järel) kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni;
- karboplatiini (AUC4, 1. päeval) ja gemtsitabiini (1000 mg/m<sup>2</sup> 1. ja 8. päeval) ning samaaegselt Avastin'i (15 mg/kg 1. päeval) iga 3 nädala järel 6 ja kuni 10 ravitsükli jooksul, millele järgnes ainult Avastin'i (15 mg/kg iga 3 nädala järel) kasutamine kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus, mida uurija hindas modifitseeritud RECIST 1,0 järgi. Täiendavad tulemusnäitajad olid objektiivne ravivastus, ravivastuse kestus, üldine elulemus ja ohutus. Viidi läbi ka esmase tulemusnäitaja sõltumatu hindamine.

Selle uuringu tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 20.

**Tabel 20 Uuringu AVF4095 efektiivsuse tulemused**

Progressioonivaba elulemus				
	Uuriija hinnang		Sõltumatu hinnang	
	Platseebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)	Platseebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
<i>NPT suhtes tsenseerimata</i>				
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud)	8,4	12,4	8,6	12,3
Riskimäär (95% CI)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
p-väärtus	<0,0001		<0,0001	
<i>NPT suhtes tsenseeritud</i>				
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud)	8,4	12,4	8,6	12,3
Riskimäär (95% CI)	0,484 [0,388, 0,605]		0,451 [0,351, 0,580]	
p-väärtus	<0,0001		<0,0001	
Objektiivse ravivastuse määr				
	Uuriija hinnang		Sõltumatu hinnang	
	Platseebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)	Platseebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
Objektiivse ravivastusega patsientide %	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p-väärtus	<0,0001		<0,0001	
Üldine elulemus				
	Platseebo+ C/G (n = 242)		Avastin + C/G (n = 242)	
Keskmine üldine elulemus (kuud)	32,9		33,6	
Riskimäär (95% CI)	0,952 [0,771, 1,176]			
p-väärtus	0,6479			

Tabelis 21 on toodud kokkuvõtte progressioonivaba elulemuse alarupi analüüsides sõltuvalt retsidiivi tekkimise ajast pärast viimast plaatinaravi.

**Tabel 21 Progressioonivaba elulemus viimasest plaatinaravist kuni retsidiivi tekkeni kulunud aja järgi**

	Uuriija hinnang	
	Platseebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
Aeg viimasest plaatinaravist kuni retsidiivi tekkeni		
<b>6...12 kuud (n=202)</b>		
<b>Keskmine</b>	8,0	11,9
Riskimäär (95% CI)	0,41 (0,29...0, 58)	
<b>&gt; 12 kuud (n=282)</b>		
<b>Keskmine</b>	9,7	12,4
Riskimäär (95% CI)	0,55 (0,41...0,73)	

### GOG-0213

III faasi randomiseeritud kontrollitud avatud uuringus GOG-0213 hinnati Avastin'i ohutust ja efektiivsust platinapreparaadile tundliku korduva epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi ravis patsientidel, kes ei olnud retsidiivi raviks eelnevalt kemoterapiat saanud. Eelnev antiangiogeenne ravi ei olnud uuringust väljajätmise kriteeriumiks. Uuringus hinnati Avastin'i karboplatiinile + paklitakseelile lisamise ja Avastin'i monoterapiat kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni jätkamise toimet võrreldes ainult karboplatiini + paklitakseeliga.

Kokku 673 patsienti randomiseeriti võrdsetes osades kahte järgmisesse ravirühma:

- CP rühm: karboplatiin (AUC5) ja paklitakseel (175 mg/m<sup>2</sup> i.v.) iga 3 nädala järel 6 ja kuni 8 ravitsükli jooksul.
- CPB rühm: karboplatiin (AUC5) ja paklitakseel (175 mg/m<sup>2</sup> i.v.) ning samaaegselt manustatav Avastin (15 mg/kg) iga 3 nädala järel 6 ja kuni 8 ravitsükli jooksul, millele järgnes ainult Avastin'i (15 mg/kg iga 3 nädala järel) manustamine kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Nii CP rühmas (80,4%) kui ka CPB rühmas (78,9%) olid enamik patsiente valge rassi esindajad. Mediaanvanus CP rühmas oli 60,0 aastat ja CPB rühmas 59,0 aastat. Enamus patsientidest (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) kuulusid alla 65-aastaste vanuserühma. Ravieelselt oli enamikel mõlema ravirühma patsientidel GOG sooritusvõime 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) või 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). Ravieelset GOG sooritusvõimet 2 kirjeldati 0,9%-l CP rühma ja 1,2%-l CPB rühma patsientidest.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS). Põhiline teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS). Tulemused on toodud tabelis 22.

**Tabel 22 Efektiivsuse tulemused<sup>1,2</sup> uuringust GOG-0213**

<b>Esmane tulemusnäitaja</b>		
<b>Üldine elulemus (OS)</b>	<b>CP (n=336)</b>	<b>CPB (n=337)</b>
OS-i mediaan (kuud)	37,3	42,6
Riski suhtarv (95% CI) (eCRF) <sup>a</sup>	0,823 [CI: 0,680; 0,996]	
p-väärtus	0,0447	
Riski suhtarv (95% CI) (registratsioonivorm) <sup>b</sup>	0,838 [CI: 0,693; 1,014]	
p-väärtus	0,0683	
<b>Teisene tulemusnäitaja</b>		
<b>Progressioonivaba elulemus (PFS)</b>	<b>CP (n=336)</b>	<b>CPB (n=337)</b>
PFS-i mediaan (kuud)	10,2	13,8
Riski suhtarv (95% CI)	0,613 [CI: 0,521; 0,721]	
p-väärtus	<0,0001	

<sup>1</sup> Lõplik analüüs <sup>2</sup> Kasvaja ja ravivastuse hindamiseks kasutasid uurijad GOG RECIST kriteeriume (parandatud RECIST juhend (versioon 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

<sup>a</sup> Riski suhtarvu leidmiseks kasutati Coxi võrdeliste riskide mudeleid, stratifitseerituna platinaravi vaba perioodi kestuse järgi enne sellesse uuringusse kaasamist elektrooniliste osaleja andmekaartide (eCRF) põhjal ja sekundaarse suure kasvaja massi kirurgilise eemaldamise staatuse jah/ei järgi (jah = randomiseeritud läbima või mitte läbima tsütoreduktsiooni; ei = ei ole tsütoreduktsiooni kandidaat või ei andnud selleks nõusolekut). <sup>b</sup> stratifitseerituna ravivaba perioodi kestuse järgi enne sellesse uuringusse kaasamist registratsioonivormi põhjal ja sekundaarse suure kasvaja massi kirurgilise eemaldamise staatuse jah/ei järgi.

Uuring saavutas esmase eesmärgi, milleks oli üldise elulemuse pikenemine. Ravi Avastin'iga 15 mg/kg iga 3 nädala järel kombinatsioonis kemoterapiaga (karboplatiin ja paklitakseel) 6 ja kuni 8 ravitsükli jooksul, millele järgnes Avastin'i manustamine kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni, viis (kui andmed saadi elektroonilistelt osaleja

andmekaartidelt [eCRF]) üldise elulemuse kliiniliselt ja statistiliselt olulise pikenemiseni võrreldes ainult karboplatiini ja paklitakseeli manustamisega.

#### MO22224

Uuringus MO22224 hinnati bevatsizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis platinapreparaadi suhtes resistentse korduva epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi keemiaraviga. See uuring kavandati avatud, randomiseeritud, kahe uuringurühmaga III faasi uuringuna, võrdlemaks bevatsizumabi pluss kemoterapia (KT+BV) kasutamist ainult kemoterapiaga (KT).

Sellesse uuringusse kaasati kokku 361 patsienti, kes said kemoterapiat (paklitakseel, topotekaan või pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin (PLD)) üksinda või kombinatsioonis bevatsizumabiga:

- KT rühm (ainult kemoterapia):
  - Paklitakseel 80 mg/m<sup>2</sup> 1 tund kestva veeniinfusioonina päevadel 1, 8, 15 ja 22 iga 4 nädala järel.
  - Topotekaan 4 mg/m<sup>2</sup> 30 minutit kestva veeniinfusioonina päevadel 1, 8 ja 15 iga 4 nädala järel. Teise võimalusena võis manustada 1,25 mg/m<sup>2</sup> annuse 30 minuti jooksul päevadel 1...5 iga 3 nädala järel.
  - PLD 40 mg/m<sup>2</sup> 1 mg/min veeniinfusioonina ainult 1. päeval iga 4 nädala järel. Pärast esimest tsüklit võis ravimit manustada 1 tund kestva infusioonina.
- KT+BV rühm (kemoterapia pluss bevatsizumab):
  - Valitud kemoterapiat manustati kombinatsioonis bevatsizumabiga annuses 10 mg/kg veeniinfusioonina iga 2 nädala järel (või annuses 15 mg/kg iga 3 nädala järel, kui seda kasutati kombinatsioonis topotekaaniga annuses 1,25 mg/m<sup>2</sup> päevadel 1...5 iga 3 nädala järel).

Uuringusse sobivatel patsientidel oli epiteliaalne munasarja-, munajuha- või primaarne kõhukelmevähk, mis progresseerus vähem kui 6 kuu jooksul pärast eelnevat platinaravi, mis koosnes vähemalt neljast ravitsüklist. Patsientide oodatav elulemus pidi olema  $\geq 12$  nädalat ning nad ei tohtinud olla saanud vaagna- või kõhupiirkonna kiiritusravi. Enamikel patsientidel oli FIGO staadium IIIC või IV. Enamikel mõlema rühma patsientidel oli ECOG sooritusvõime (PS) 0 (KT: 56,4% vs. KT + BV: 61,2%). Patsientide protsent, kellel oli ECOG PS 1 või  $\geq 2$ , oli 38,7% ja 5,0% KT rühmas ning 29,8% ja 9,0% KT + BV rühmas. Rassilise kuuluvuse andmed on saadud 29,3% patsientide kohta ja peaaegu kõik patsiendid olid valge rassi esindajad. Patsientide vanuse mediaanväärtus oli 61,0 (vahemik: 25...84) aastat. Kokku 16 patsienti (4,4%) olid  $> 75$ -aastased. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise üldine määr oli 8,8% KT rühmas ja 43,6% KT + BV rühmas (enamasti 2.-3. raskusastme kõrvaltoimete tõttu) ning ravi katkestamiseni kulunud aja mediaanväärtus oli 5,2 kuud KT + BV rühmas ja 2,4 kuud KT rühmas. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise määr üle 65-aastaste patsientide alarühmas oli 8,8% KT rühmas ja 50,0% KT + BV alarühmas. Progressioonivaba elulemuse riski suhtarv oli 0,47 (95% CI: 0,35, 0,62) ja 0,45 (95% CI: 0,31, 0,67) vastavalt  $< 65$ -aastaste ja  $\geq 65$ -aastaste alarühmas.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus ning teisesteks tulemusnäitajateks olid objektiivse ravivastuse määr ja üldine elulemus. Tulemused on toodud tabelis 23.

**Tabel 23 Efektiivsuse tulemused uuringust MO22224**

<u>Esmane tulemusnäitaja</u>		
Progressioonivaba elulemus*		
	KT (n=182)	KT+BV (n=179)
Mediaan (kuud)	3,4	6,7
Riski suhtarv (95% CI)	0,379 [0,296, 0,485]	
p-väärtus	<0,0001	
<u>Teisesed tulemusnäitajad</u>		
Objektiivse ravivastuse määr**		
	KT (n=144)	KT+BV (n=142)
Objektiivse ravivastusega patsientide %	18 (12,5%)	40 (28,2%)
p-väärtus	0,0007	
Üldine elulemus (lõplik analüüs)***		
	KT (n=182)	KT+BV (n=179)
Üldise elulemuse mediaan (kuud)	13,3	16,6
Riski suhtarv (95% CI)	0,870 [0,678, 1,116]	
p-väärtus	0,2711	

Kõik käesolevas tabelis toodud analüüsid on stratifitseeritud analüüsid.

\* Esmane analüüs viidi läbi 2011. a 14. novembri seisuga saadud vaheandmetega.

\*\*Randomiseeritud patsiendid, kellel oli ravieelselt mõõdetav haigus.

\*\*\*Üldise elulemuse lõplik analüüs viidi läbi siis, kui oli täheldatud 266 surmajuhtu, mis moodustab 73,7% uuringusse kaasatud patsientidest.

Uuring saavutas esmase eesmärgi, milleks oli progressioonivaba elulemuse pikenedamine. Võrreldes platinapreparaadi suhtes resistentse retsidiivi raviks ainult kemoterapiat (paklitakseel, topotekaan või PLD) saanud patsientidega, täheldati progressioonivaba elulemuse statistiliselt olulist pikenedamist patsientidel, kes said bevatsizumabi annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel (või 15 mg/kg iga 3 nädala järel, kui seda kasutati kombinatsioonis 1,25 mg/m<sup>2</sup> topotekaaniga, mida manustati päevadel 1...5 iga 3 nädala järel) ning jätkasid ravi bevatsizumabiga kuni põhihaiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse uurivad analüüsid kemoterapia kohordi järgi (paklitakseel, topotekaan ja PLD) on kokku võetud tabelis 24.



**Tabel 24: Progressioonivaba elumuse ja üldise elumuse uurivad analüüsid kemoterapia kohordi järgi**

	KT	KT+BV
<b>Paklitakseel</b>	n=115	
Progressioonivaba elumuse mediaan (kuud)	3,9	9,2
Riski suhtarv (95% CI)	0,47 [0,31, 0,72]	
Üldise elumuse mediaan (kuud)	13,2	22,4
Riski suhtarv (95% CI)	0,64 [0,41, 0,99]	
<b>Topotekaan</b>	n=120	
Progressioonivaba elumuse mediaan (kuud)	2,1	6,2
Riski suhtarv (95% CI)	0,28 [0,18, 0,44]	
Üldise elumuse mediaan (kuud)	13,3	13,8
Riski suhtarv (95% CI)	1,07 [0,70, 1,63]	
<b>PLD</b>	n=126	
Progressioonivaba elumuse mediaan (kuud)	3,5	5,1
Riski suhtarv (95% CI)	0,53 [0,36, 0,77]	
Üldise elumuse mediaan (kuud)	14,1	13,7
Riski suhtarv (95% CI)	0,91 [0,61, 1,35]	

### Emakakaelavähk

#### GOG-0240

Avastin'i efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis kemoterapiaga (paklitakseel ja tsisplatiin või paklitakseel ja topotekaan) püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaela kartsinoomiga patsientide ravis hinnati uuringus GOG-0240 (randomiseeritud nelja uuringurühmaga avatud mitmekeskuseline III faasi uuring).

Kokku 452 patsienti randomiseeriti saama kas:

- paklitakseeli 135 mg/m<sup>2</sup> i.v. 24 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 2. päeval (iga 3 nädala järel); või  
paklitakseeli 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 3 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 2. päeval (iga 3 nädala järel); või  
paklitakseeli 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 3 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. päeval (iga 3 nädala järel)
- paklitakseeli 135 mg/m<sup>2</sup> i.v. 24 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 2. päeval pluss bevatsizumabi 15 mg/kg i.v. 2 päeval (iga 3 nädala järel); või  
paklitakseeli 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 3 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 2. päeval pluss bevatsizumabi 15 mg/kg i.v. 2 päeval (iga 3 nädala järel); või  
paklitakseeli 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 3 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. päeval pluss bevatsizumabi 15 mg/kg i.v. 1 päeval (iga 3 nädala järel)
- paklitakseeli 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 3 tunni jooksul 1. päeval ja topotekaani 0,75 mg/m<sup>2</sup> i.v. 30 minuti jooksul päevadel 1...3 (iga 3 nädala järel)

- paklitakseeli 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 3 tunni jooksul 1. päeval ja topotekaani 0,75 mg/m<sup>2</sup> i.v. 30 minuti jooksul päevadel 1...3 pluss bevatsizumabi 15 mg/kg i.v. 1 päeval (iga 3 nädala järel)

Uuringusse sobilikel patsientidel oli püsiv, retsidiveerunud või metastaatiline emakakaela lamerakk-kartsinoom, adenolamerakk-kartsinoom või adenokartsinoom, mis ei allunud kuratiivsele kirurgilisele ja/või kiiritusravile ning nad ei olnud saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega.

Keskmine vanus oli 46,0 aastat (vahemik: 20...83) ainult kemoterapia rühmas ja 48,0 aastat (vahemik: 22...85) kemoterapia+Avastin'i rühmas; 9,3% ainult kemoterapia rühma patsientidest ja 7,5% kemoterapia+Avastin'i rühma patsientidest oli üle 65-aastased.

452 randomiseeritud patsiendist enamik olid valge rassi esindajad (80,0% ainult kemoterapia rühmas ja 75,3% kemoterapia+Avastin'i rühmas), neil esines lamerakk-kartsinoom (67,1% ainult kemoterapia rühmas ja 69,6% kemoterapia+Avastin'i rühmas), püsiv/retsidiveerunud haigus (83,6% ainult kemoterapia rühmas ja 82,8% kemoterapia+Avastin'i rühmas), 1...2 metastaatilist paiget (72,0% ainult kemoterapia rühmas ja 76,2% kemoterapia+Avastin'i rühmas), lümfisõlmede haaratus (50,2% ainult kemoterapia rühmas ja 56,4% kemoterapia+Avastin'i rühmas) ning platinapreparaadi vaba intervall  $\geq$  6 kuud (72,5% ainult kemoterapia rühmas ja 64,4% kemoterapia+Avastin'i rühmas)

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus ja objektiivse ravivastuse määr. Esmase analüüsi ja järelkontrolli analüüsi tulemused on esitatud Avastin-ravi ja uuringuravi järgi vastavalt tabelites 25 ja 26.

**Tabel 25 Efektiivsuse tulemused uuringust GOG-0240 Avastin-ravi järgi**

	Kemoteraapia (n=225)	Kemoteraapia + Avastin (n=227)
<b><u>Esmane tulemusnäitaja</u></b>		
<b>Üldine elulemus – esmane analüüs<sup>6</sup></b>		
Mediaan (kuud) <sup>1</sup>	12,9	16,8
Riski suhtarv [95% CI]	0,74 [0,58, 0,94] (p-väärtus <sup>5</sup> = 0,0132)	
<b>Üldine elulemus – järelkontrolli analüüs<sup>7</sup></b>		
Mediaan (kuud) <sup>1</sup>	13,3	16,8
Riski suhtarv [95% CI]	0,76 [0,62, 0,94] (p-väärtus <sup>5,8</sup> = 0,0126)	
<b><u>Teisesed tulemusnäitajad</u></b>		
<b>Progressioonivaba elulemus – esmane analüüs<sup>6</sup></b>		
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud) <sup>1</sup>	6,0	8,3
Riski suhtarv [95% CI]	0,66 [0,54, 0,81] (p-väärtus <sup>5</sup> <0,0001)	
<b>Parim üldine ravivastus – esmane analüüs<sup>6</sup></b>		
Ravile reageerinuid (ravivastuse määr <sup>2</sup> )	76 (33,8%)	103 (45,4%)
Ravivastuse määrade 95% CI <sup>3</sup>	[27,6%, 40,4%]	[38,8%, 52,1%]
Ravivastuse määrade erinevus	11,60%	
Ravivastuse määrade erinevuse 95% CI <sup>4</sup>	[2,4%, 20,8%]	
p-väärtus (hii-ruut test)	0,0117	

<sup>1</sup> Kaplan-Meieri hinnangväärtused

<sup>2</sup> Patsiendid ja patsientide protsent parima üldise ravivastusega (kinnitatud täielik või osaline ravivastus); protsent arvutati ravieelselt mõõdetava haigusega patsientide põhjal

<sup>3</sup> Ühe valimi binoomjaotuse 95% CI Pearson-Clopperi meetodil

<sup>4</sup> Kahe määra erinevuse ligikaudne 95% CI Hauck-Andersoni meetodil

<sup>5</sup> logaritmiline astaktest (stratifitseeritud)

<sup>6</sup> Esmane analüüs viidi läbi 2012. aasta 12. detsembri vaheandmetega ja see loetakse lõplikuks analüüsiks

<sup>7</sup> Järelkontrolli analüüs viidi läbi 2014. aasta 7. märtsi vaheandmetega

<sup>8</sup> p-väärtus on esitatud ainult kirjeldaval eesmärgil

**Tabel 26 Üldise elulemuse tulemused uuringust GOG-0240 uuringuravi järgi**

Ravivõrdlus	Muu tegur	Üldine elulemus – esmane analüüs <sup>1</sup>	Üldine elulemus – järelkontrolli analüüs <sup>2</sup>
		Riski suhtarv (95% CI)	Riski suhtarv (95% CI)
Avastin vs. ilma Avastin'ita	Tsisplatiin+ paklitakseel	0,72 (0,51, 1,02) (17,5 vs. 14,3 kuud; p = 0,0609)	0,75 (0,55, 1,01) (17,5 vs. 15,0 kuud; p = 0,0584)
	Topotekaan+ paklitakseel	0,76 (0,55, 1,06) (14,9 vs. 11,9 kuud; p = 0,1061)	0,79 (0,59, 1,07) (16,2 vs. 12,0 kuud; p = 0,1342)
Topotekaan+ paklitakseel vs. tsisplatiin+ paklitakseel	Avastin	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 vs. 17,5 kuud; p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 vs. 17,5 kuud; p = 0,3769)
	Ilma Avastin'ita	1,13 (0,81, 1,57) (11,9 vs. 14,3 kuud; p = 0,4825)	1,08 (0,80, 1,45) (12,0 vs. 15,0 kuud; p = 0,6267)

<sup>1</sup> Esmane analüüs viidi läbi 2012. aasta 12. detsembri vaheandmetega ja see loetakse lõplikuks analüüsiks

<sup>2</sup> Järelkontrolli analüüs viidi läbi 2014. aasta 7. märtsi vaheandmetega; kõik p-väärtused on esitatud ainult kirjeldaval eesmärgil

### Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama bevatsizumabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnanäärmevähi, käärsoole ja pärasoole adenokartsinoomi, kopsukartsinoomi (väikerakk- ja mitteväikerakk-kopsuvähi), neeru- ja neeruvaagna kartsinoomi (v.a nefroblastoom, nefroblastomatoos, selgerakuline sarkoom, mesoblastiline nefroom, neeru medullaarne kartsinoom ja neeru rabdoidtuumor), munasarjakartsinoomi (v.a rabdomüosarkoom ja idurakulised kasvajakad), munajuhakartsinoomi (v.a rabdomüosarkoom ja idurakulised kasvajakad), kõhukelmekartsinoomi (v.a blastoomid ja sarkoomid) ning emakakaela- ja emakakehakartsinoomi korral.

### Kõrgelt diferentseerunud glioom

Kasvajavastast toimet ei täheldatud kahes varasemas uuringus, kus osales kokku 30 üle 3-aastast retsidiveerunud või progresseerunud kõrgelt diferentseerunud glioomiga last, kui neid raviti bevatsizumabi ja irinotekaaniga (CPT-11). Puuduvad piisavad andmed bevatsizumabi ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks esmaselt diagnoositud kõrgelt diferentseerunud glioomiga lastel.

- Ühe rühmaga uuringus (PBTC-022) said 18 retsidiveerunud või progresseerunud mitte-ajutüve kõrgelt diferentseerunud glioomiga last (sealhulgas 8 glioblastoomiga [WHO IV staadium], 9 anaplastilise astrotsütoomiga [III staadium] ja üks anaplastilise oligodendroglioomiga [III staadium] last) ravi bevatsizumabiga (10 mg/kg) kahe nädalase intervalliga ja seejärel bevatsizumabi kombinatsioonis CPT-11-ga (125...350 mg/m<sup>2</sup>) üks kord iga kahe nädala tagant kuni haiguse progresseerumiseni. Puudus objektiivne (osaline või täielik) radioloogiline ravivastus (Macdonald'i kriteeriumid). Toksilisus ja kõrvaltoimed hõlmasid arteriaalset hüpertensiooni ja väsimust, samuti kesknärvisüsteemi isheemiat koos ägeda neuroloogilise defitsiidiga.
- Retrospektiivses ühe raviasutuse põhjal läbi viidud uuringus said 12 järjestikust (2005...2008) retsidiveerunud või progresseerunud kõrgelt diferentseerunud glioomiga last (kolmel WHO IV staadium, üheksal III staadium) raviks bevatsizumabi (10 mg/kg) ja irinotekaaniga (125 mg/m<sup>2</sup>) iga 2 nädala järel. Täielikku ravivastust ei saavutanud ükski ning osalise ravivastuse saavutas kaks patsienti (Macdonald'i kriteeriumid).

Randomiseeritud II faasi uuringus (BO25041) said kokku 121 patsienti vanuses  $\geq 3$  aastat kuni  $< 18$  aastat, kellel esines esmakordselt diagnoositud supratentoriaalne või infratentoriaalne tserebellaarne või pedunkulaarne kõrgelt diferentseerunud glioom, postoperatiivset kiiritusravi (RT) ja adjuvantset temosolomiidi (T) koos bevatsizumabiga või ilma: 10 mg/kg iga 2 nädala järel i.v.

Uuring ei saavutanud esmast tulemusnäitajat, milleks oli EFS-i oluline paranemine (hinnatuna CRRC [Central Radiology Review Committee] poolt) bevatsizumabi lisamisel RT/T-le võrreldes ainult RT/T-ga (HR = 1,44; 95% CI: 0,90, 2,30). Need tulemused olid kooskõlas erinevatest sensitiivsusanalüüsidest ja kliiniliselt olulistest alamrühmades saadud tulemustega. Kõigi teiste tulemusnäitajate (uurija hinnatud EFS ning ORR ja OS) tulemused näitasid järjekindlalt paranemise puudumist bevatsizumabi lisamisel RT/T-le võrreldes ainult RT/T-ga.

Uuringus BO25041 ei demonstreeritud 60-l hinnataval esmakordselt diagnoositud supratentoriaalse või infratentoriaalse tserebellaarse või pedunkulaarse kõrgelt diferentseerunud glioomiga lapsel kliinilist kasu Avastin'i lisamisel RT/T-le (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

#### *Pehmete kudede sarkoom*

Randomiseeritud II faasi uuringus (BO20924) said kõik 154 patsienti vanuses  $\geq 6$  kuud kuni  $< 18$  aastat, kellel oli esmaselt diagnoositud metastaatiline rabdomüosarkoom või pehmete kudede sarkoom (mitte-rabdomüosarkoom), standardravi (induktsioonravina IVADO/IVA +/- lokaalne ravi, millele järgnes säilitusravi vinorelbini ja tsüklofosfamiidiga) koos bevatsizumabiga (2,5 mg/kg nädalas) või ilma kokku ligikaudu 18 kuud kestnud ravi vältel. Lõpliku esmase analüüsi ajal ei näidanud esmane tulemusnäitaja (sünnimusevaba elulemus, EFS) sõltumatu tsentraalse hinnangu põhjal statistiliselt olulist erinevust kahe ravirühma vahel HR-iga 0,93 (95% CI: 0,61; 1,41; p-väärtus = 0,72). Sõltumatul tsentraalsel hinnangul põhineva ORR-i erinevus oli 18% (CI: 0,6%; 35,3%) kahe ravirühma vahel vähestel patsientidel, kellel oli ravieelselt hinnatav kasvaja ja kinnitatud ravivastus enne mis tahes lokaalse ravi saamist: 27 patsienti 75-st (36,0%, 95% CI: 25,2%; 47,9%) kemoterapia rühmas ja 34 patsienti 63-st (54,0%, 95% CI: 40,9%; 66,6%) bevatsizumabi + kemoterapia rühmas. Teise tulemusnäitaja (üldise elulemuse, OS) tulemused ei olnud valmis. Lõplikke järeldusi kasu/riski suhte kohta teha ei saa.

Kliinilises uuringus BO20924 ei täheldatud Avastin'i lisamisel standardravile kliinilist kasu 71-l uuritud lapsel (vanuses 6 kuud kuni alla 18 aastat), kellel esines metastaatiline rabdomüosarkoom ja pehmete kudede sarkoom (mitte-rabdomüosarkoom) (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Kõrvaltoimete, sealhulgas  $\geq 3$ . raskusastme kõrvaltoimete ja tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane kahes ravirühmas. Kummaski ravirühmas ei esinenud surmaga lõppenud kõrvaltoimeid; kõik surmajuhtumid olid tingitud haiguse progresseerumisest. Bevatsizumabi lisamine multimodaalsele standardravile tundus selles laste populatsioonis olevat talutav.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Bevatsizumabi farmakokineetilised andmed on saadud kümnest kliinilisest uuringust soliidtuumoritega patsientidel. Kõigis kliinilistes uuringutes manustati bevatsizumabi veeniinfusiooni teel. Infusiooni kiirus sõltus taluvusest, esialgse infusiooni kestus oli 90 minutit. Bevatsizumabi farmakokineetika oli lineaarne annusevahemikus 1...10 mg/kg.

#### Jaotumine

Tsentraalse jaotusruumala ( $V_c$ ) tüüpiline väärtus oli 2,73 l ja 3,28 l vastavalt nais- ja meespatsientidel, mis jääb IgG-de ja teiste monoklonaalsete antikehade puhul kirjeldatud vahemikku. Perifeerse jaotusruumala ( $V_p$ ) tüüpiline väärtus oli 1,69 l ja 2,35 l vastavalt nais- ja meespatsientidel, kui bevatsizumabi manustati koos teiste antineoplastiliste ainetega. Pärast kehakaalu järgi korrigeerimist oli meespatsientidel suurem  $V_c$  (+ 20%) kui naispatsientidel.

#### Biotransformatsioon

Bevatsizumabi metabolismi uuring küülikutel pärast  $^{125}$ I-bevatsizumabi ühekordset veenisest manustamist näitas, et selle metabolism on sarnane natiivse IgG molekuliga, mis ei seondu VEGF-iga. Bevatsizumabi metabolism ja eliminatsioon toimuvad sarnaselt endogeense IgG-ga, st peamiselt proteolüütilise katabolismi teel kogu organismis, sealhulgas endoteelirakkudes, ning eliminatsioon ei toimu põhiliselt neerude ja maksa kaudu. IgG seondumine FcRn retseptoriga kaitseb tsellulaarse metabolismi eest ning tagab pika terminaalset poolväärtusaja.

### Eritumine

Kliirensi väärtus on keskmiselt 0,188 ja 0,220 l/päevas vastavalt nais- ja meespatsientidel. Pärast kehakaalu järgi korregeerimist oli meespatsientidel suurem bevatsizumabi kliirens (+ 17%) kui naistel. Vastavalt kahekambrilisele mudelile on eliminatsiooni poolväärtusaeg tüüpilisel naispatsiendil 18 päeva ja tüüpilisel meespatsiendil 20 päeva.

Madal albumiinisaldus ja kõrge kasvajamarkerite tase näitavad üldiselt haiguse raskust. Bevatsizumabi kliirens oli ligikaudu 30% kiirem madala seerumi albumiinisaldusega patsientidel ja 7% kiirem kõrge kasvajamarkerite tasemega uuritavatel võrreldes tüüpilise keskmiste väärtustega patsiendiga.

### Farmakokineetika eri gruppides

Populatsiooni farmakokineetikat analüüsiti täiskasvanutel ja lastel, et hinnata demograafiliste tunnuste mõju. Täiskasvanute tulemused ei näidanud bevatsizumabi farmakokineetika olulist erinevust seoses vanusega.

#### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole bevatsizumabi farmakokineetikat uuritud, sest neerud ei ole põhiline organ, mille kaudu toimub bevatsizumabi metabolism või eritumine.

#### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole bevatsizumabi farmakokineetikat uuritud, sest maks ei ole põhiline organ, mille kaudu toimub bevatsizumabi metabolism või eritumine.

#### *Lapsed*

Bevatsizumabi farmakokineetikat hinnati 152 lapsel, noorukil ja noorel täiskasvanul (vanuses 7 kuud kuni 21 aastat kehakaaluga 5,9...125 kg) neljas kliinilises uuringus, kasutades populatsiooni farmakokineetilist mudelit. Farmakokineetilised tulemused näitavad, et bevatsizumabi kliirens ja jaotusruumala on võrreldavad lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel, kui neid normaliseeritakse kehakaalu järgi ning väiksema kehakaalu puhul esineb väiksema ekspositsiooni tendents. Vanus ei olnud seotud bevatsizumabi farmakokineetikaga, kui arvesse võeti kehakaalu.

Bevatsizumabi farmakokineetikat iseloomustati põhjalikult laste populatsiooni farmakokineetilise mudeli põhjal 70-l patsiendil (1,4...17,6-aastased kehakaaluga 11,6...77,5 kg) uuringus BO20924 ja 59-l patsiendil (1...17-aastased kehakaaluga 11,2...82,3 kg) uuringus BO25041. Uuringus BO20924 oli bevatsizumabi ekspositsioon üldiselt väiksem kui sama annust saanud tüüpilisel täiskasvanud patsiendil. Uuringus BO25041 oli bevatsizumabi ekspositsioon sarnane sama annust saanud tüüpilisel täiskasvanud patsiendil täheldatuga. Mõlemas uuringus esines väiksema kehakaalu puhul bevatsizumabi väiksema ekspositsiooni tendents.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kuni 26-nädalase kestusega uuringutes makaakidega täheldati avatud kasvuplaatidega noorloomadel kasvuplaadi düsplaasiat bevatsizumabi keskmiste kontsentratsioonide puhul seerumis, mis olid madalamad inimese terapeutilise annuse manustamise järgsetest keskmistest kontsentratsioonidest. Küülikutel inhibeeris bevatsizumab haavaparanemist kliinilisest annusest väiksemates annustes. Toime haavaparanemisele oli täielikult pöörduv.

Uuringuid bevatsizumabi mutageense ja kartsinogeense toime hindamiseks ei ole läbi viidud.

Ei ole läbi viidud spetsiifilisi loomkatseid, et hinnata toimet fertiilsusele. Siiski võib oodata ebasoodsat toimet naiste viljakusele, kuna kroonilise toksilisuse loomkatsetes on ilmnenud munasarjafolliikulite küpsemise inhibeerimine ja kollaskeha vähenemine/puudumine ning sellega seotud munasarja ja emaka kaalu vähenemine ning menstruaaltsükli arvu langus.

Küülikutele manustatuna oli bevatsizumab embrüotoksilise ja teratogeense toimega. Täheldatud toimeteks olid emaslooma ja loote kehakaalu vähenemine, loote resorptsiooni sagenemine ning

spetsiifiliste hulgi- ja skeletiväärarengute esinemissageduse suurenemine lootel. Kahjulikke toimeid lootele täheldati kõigi uuritud annuste puhul, millest madalaima annuse manustamise järgselt oli keskmine kontsentratsioon seerumis ligikaudu 3 korda suurem kui inimestel pärast 5 mg/kg manustamist iga 2 nädala järel. Teave turuletulekujärgselt täheldatud loote väärarengute kohta on toodud lõikudes 4.6 ja 4.8.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Trehaloosdihüdraat  
Naatriumfosfaat  
Polüsorbaat 20  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Glükoosilahustega (5%) lahjendamisel täheldati bevatsizumabi kontsentratsioonist sõltuvat lagunemist.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Viaal (avamata)

2 aastat.

Lahjendatud ravimpreparaat

Keemilist ja füüsikalist kasutamisaegset stabiilsust on demonstreeritud 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C...30°C pärast lahjendamist 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahusega. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb preparaat ära kasutada kohe. Kui seda ei kasutata kohe, on säilitusaegade ja -tingimuste eest vastutav kasutaja ning need ei tohiks üldjuhul ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud kui lahjendamine on aset leidnud kontrollitud ja valideeritud asepticistes tingimustes.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

4 ml lahust (butüülkummist) korgiga viaalis (I tüüpi klaas), mis sisaldab 100 mg bevatsizumabi.  
16 ml lahust (butüülkummist) korgiga viaalis (I tüüpi klaas), mis sisaldab 400 mg bevatsizumabi.

Pakendis 1 viaal.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Avastin'i peab valmistama tervishoiutöötaja aseptika nõudeid järgides, et tagada valmislahuse steriilsus.

Viaalist tuleb eemaldada vajalik kogus bevatsizumabi ja lahjendada see naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega vajaliku mahuni. Bevatsizumabi valmislahuse kontsentratsioon peab jääma vahemikku 1,4 mg/ml...16,5 mg/ml. Enamikel juhtudel võib Avastin'i vajaliku koguse lahjendada 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega kogumahuni 100 ml.

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes.

Ei ole täheldatud sobimatust Avastin'i ja polüvinüülkloriidist või poliölefiinist kottide või infusioonisüsteemide vahel.

Avastin on ainult ühekordseks kasutamiseks, sest ei sisalda säilitusaineid. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/04/300/001 – 100 mg/4 ml viaal  
EU/1/04/300/002 – 400 mg/16 ml viaal

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. jaanuar 2005  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. jaanuar 2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.



## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

Genentech, Inc.  
1 DNA Way  
South San Francisco, CA 94080-4990  
Ameerika Ühendriigid

Genentech, Inc.  
1 Antibody Way  
Oceanside, CA 92056  
Ameerika Ühendriigid

F. Hoffmann-La Roche Ltd  
Grenzacherstrasse 124  
CH-4070 Basel  
Šveits

Roche Singapore Technical Operations, Pte. Ltd.  
10 Tuas Bay Link  
Singapore 637394  
Singapur

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Roche Pharma AG  
Emil-Barrell-Str. 1,  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
  - kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- 
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Tähtaeg</b>
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Et selgitada elulemuse kasu bevatsizumabi kasutamisel kombinatsioonis erlotiniibiga võrreldes ainult erlotiniibiga EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide esmavaliku ravis, peab müügiloa hoidja esitama uuringu JO25567 lõplikud üldise elulemuse andmed (määratud tähtaeg: 2018. a II kvartal)	2018. a II kvartal
Lisaks peab müügiloa hoidja läbi arutama kõik täiendavad lõpptulemuse andmed, mis on saadud bevatsizumabi + erlotiniibi kasutamisel antud näidustusel (nt andmed käimasolevast uuringust ACCRU, NCT number NCT01532089) (määratud tähtaeg: 2018. a IV kvartal)	2018. a IV kvartal

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Avastin 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon  
Bevatsizumab

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks viaal sisaldab 100 mg bevatsizumabi.

**3. ABIAINED**

Trehaloosdihüdraat, naatriumfosfaat, polüsorbaat 20, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentratsioon  
1 viaal (4 ml)  
100 mg/4 ml

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Intravenoosne manustamine pärast lahjendamist  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

See ravimpreparaat ei sisalda säilitusaineid

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2°C...8°C)  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/04/300/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

<Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Avastin 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
Bevatsizumab  
i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Intravenoosne manustamine pärast lahjendamist

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

100 mg/4 ml

**6. MUU**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Avastin 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon  
Bevatsizumab

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks viaal sisaldab 400 mg bevatsizumabi.

**3. ABIAINED**

Trehaloosdihüdraat, naatriumfosfaat, polüsorbaat 20, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentratsioon  
1 viaal (16 ml)  
400 mg/16 ml

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Intravenoosne manustamine pärast lahjendamist  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

See ravimpreparaat ei sisalda säilitusaineid

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2°C...8°C) Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUDJÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/04/300/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

<Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Avastin 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
Bevatsizumab  
i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Intravenoosne manustamine pärast lahjendamist

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

400 mg/16 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Avastin 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat Bevatsizumab

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Avastin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Avastin'i kasutamist
3. Kuidas Avastin'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Avastin'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Avastin ja milleks seda kasutatakse

Avastin sisaldab toimeainena bevatsizumabi, mis on inimesele omaseks muudetud monoklonaalne antikeha (teatud tüüpi valk, mida tavaliselt toodab immuunsüsteem, et kaitsta organismi infektsioonide ja vähi eest). Bevatsizumab seondub valikuliselt valguga, mida nimetatakse veresoonte endoteeli kasvufaktoriks (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) ning mida leidub vere- ja lümfisoonide sisekestas. VEGF valk põhjustab veresoonte kasvu tuumorites ning need veresooned varustavad kasvajat toitainete ja hapnikuga. Seondudes VEGF-iga, takistab bevatsizumab tuumori kasvu, blokeerides kasvajat toitainete ja hapnikuga varustavate veresoonte tekke.

Avastin on ravim, mida kasutatakse jämesoole, st käärsoole või pärasoole kaugelearenenud vähi raviks täiskasvanud patsientidel. Avastin'i manustatakse kombinatsioonis fluoropürimidiini sisaldava keemiaraviga.

Avastin'i kasutatakse ka metastaatilise rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel. Rinnavähi ravis manustatakse seda koos keemiaravi preparaadiga, nagu paklitakseel või kapetsitabiin.

Avastin'i kasutatakse ka kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel. Avastin'i manustatakse koos platinapreparaati sisaldava keemiaraviga.

Avastin'i kasutatakse ka kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kui vähirakkudes on spetsiifilised mutatsioonid epidermaalse kasvufaktori retseptoriks (EGFR) nimetatud valgus. Avastin'i manustatakse koos erlotiniibiga.

Avastin'i kasutatakse ka kaugelearenenud neeruvähi raviks täiskasvanud patsientidel. Neeruvähiga patsientidel manustatakse seda koos teist tüüpi ravimiga, mida nimetatakse interferooniks.

Avastin'i kasutatakse ka kaugelearenenud epiteeliale munasarja-, munajuha- või esmase kõhukelmevähi raviks täiskasvanud patsientidel. Epiteeliale munasarja-, munajuha- või esmase kõhukelmevähi patsientidel manustatakse seda koos karboplatiini ja paklitakseeliga.

Kui ravimit kasutatakse kaugelearenenud epiteeliale munasarja-, munajuha- või esmase kõhukelmevähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on taastekinud vähemalt 6 kuud pärast viimast platinapreparaati sisaldavat keemiaravi, manustatakse Avastin'i kombinatsioonis karboplatiini ja gemsitabiiniga või kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga.

Kui ravimit kasutatakse kaugelearenenud epiteeliale munasarja-, munajuha- või esmase kõhukelmevähiga täiskasvanud patsientidel, kellel haigus on taastekkinud enne 6 kuu möödumist viimasest keemiaravist, mis sisaldas platiinapreparaati, siis manustatakse Avastin'i kombinatsioonis paklitakseeli või topotekaani või pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga.

Avastin'i kasutatakse ka püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanud patsientidel. Avastin'i manustatakse kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga või teise võimalusena paklitakseeli ja topotekaaniga patsientidele, kellele ei saa manustada platiinapreparaati sisaldavat ravi.

## 2. Mida on vaja teada enne Avastin'i kasutamist

### Ärge kasutage Avastin'i:

- kui olete bevatsizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline (ülitundlik).
- kui te olete allergiline (ülitundlik) Hiina hamstri munasarja (*Chinese hamster ovary*, CHO) rakkudes toodetud või teiste rekombinantsete inimese või inimesele omaseks muudetud antikehade suhtes.
- kui te olete rase.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Avastin'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- On võimalik, et Avastin võib suurendada sooleseina mulgustuse tekke ohtu. Kui teil on mõni haigusseisund, mis põhjustab põletikku kõhuõõnes (nt divertikuliit, maohaavandid, keemiaraviga seotud koliit e jämesoolepõletik), palun arutage seda oma arstiga.
- Avastin võib suurendada kahe elundi või veresoonte vahelise ebanormaalse ühenduse tekke ohtu. Kui teil on püsiv, retsidiveerunud või metastaatiline emakakaelavähk, võib suurened oht ühenduste tekkeks tupe ja ükskõik milliste sooleosade vahel.
- See ravim võib suurendada verejooksu ohtu või haavaparanemise probleemide riski pärast operatsiooni. Kui teile plaanitakse teha operatsioon, kui teile on tehtud suur operatsioon viimase 28 päeva jooksul või kui teil on paranemata operatsioonihaav, ei tohi te seda ravimit tarvitada.
- Avastin võib suurendada naha või sügavamate nahaaluste kihtide tõsiste infektsioonide tekkeohtu, eriti kui teil on tekkinud sooleseina mulgustus või probleemid haavaparanemisega.
- Avastin võib põhjustada kõrgevererõhu esinemissageduse suurenemist. Kui teil on kõrge vererõhk, mis ei allu hästi vererõhku alandavate ravimite toimele, palun pidage nõu oma arstiga, sest tähtis on enne Avastin-ravi alustamist kontrollida, kas teie vererõhk on kontrolli all.
- See ravim võib suurendada riski valgu eritumiseks uriiniga, eriti kui teil on juba kõrge vererõhk.
- Suurened võib verehüüvete tekke risk arterites (teatud tüüpi veresooned), kui olete üle 65 aasta vanune, kui teil on diabeet või kui teil on varem esinenud verehüübeid arterites. Palun pidage nõu oma arstiga, sest verehüübed võivad põhjustada südame- ja ajurabandust.
- Avastin võib suurendada ka verehüüvete tekke riski veenides (teatud tüüpi veresooned).
- See ravim võib põhjustada verejooksu, eriti kasvajaga seotud verejooksu. Palun pidage nõu oma arstiga, kui teil või teie pereliikmetel on soodumus verejooksude tekkeks või kui te võtate mis tahes põhjusel verd vedeldavaid ravimeid.

- On võimalik, et Avastin võib põhjustada verejooksu ajus ja selle ümbruses. Palun arutage seda oma arstiga, kui teil on metastaatiline vähk, mille siirded on ajus.
- On võimalik, et Avastin võib suurendada kopsuverejooksu, sealhulgas vere köhimise või sülitamise riski. Palun pidage nõu oma arstiga, kui olete seda eelnevalt täheldanud.
- Avastin võib suurendada riski südamenõrkuse tekkeks. Tähtis on arsti teavitada sellest, kui te olete kunagi saanud antratsükliini (näiteks doksorubitsiini, mis on spetsiifiline teatud vähkide raviks kasutatav keemiaravi preparaat) või rindkere kiiritusravi või kui te põete südamehaigust.
- See ravim võib põhjustada infektsioonide teket ja neutrofiilide (teatud tüüpi vererakud, mis kaitsevad bakterite eest) arvu langust.
- On võimalik, et Avastin põhjustab ülitundlikkus- ja/või infusiooniga seotud reaktsioone (need on ravimi süstimisega seotud reaktsioonid). Palun teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde, kui teil on kunagi varem esinenud süstimise järgseid probleeme, näiteks pearinglust/minestustunnet, hingeldust, paistetust või nahalöövet.
- Avastin-raviga on seostatud harvaesinevat närvisüsteemi kõrvaltoimet, mida nimetatakse posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomiks (PRES). Kui teil tekivad peavalu, nägemishäired, segasus või krambid koos kõrge vererõhuga või ilma, palun võtke ühendust oma arstiga.

Palun konsulteerige arstiga, isegi kui ülaltoodud väited on kehtinud teie kohta ainult kunagi varem.

Enne Avastin'i manustamist või Avastin-ravi ajal:

- kui teil esineb või on esinenud valu suus, hammastes ja/või lõualuus, turset või haavandeid suuõõnes, tuimust või raskustunnet lõualuus või hammaste logisemist, teavitage sellest otsekohe oma arsti ja hambaarsti.
- kui te vajate invasiivset hambaravi või hambaoperatsiooni, teavitage oma hambaarsti sellest, et teid ravitakse Avastin'iga, eriti kui te saate või olete saanud ka verre süstitavat bisfosfonaati.

Teile võidakse soovitada, et läbiksite enne Avastin-ravi alustamist hammaste kontrolli.

### **Lapsed ja noorukid**

Avastin'i ei ole soovitatav kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta, sest ravimi ohutus ja tõhusus nendel patsientidel ei ole tõestatud.

Avastin'iga ravitud alla 18-aastastel patsientidel on kirjeldatud luukoe surma (osteonekroosi) muudes luudes kui lõualuus.

### **Muud ravimid ja Avastin**

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Avastin'i kasutamine koos ühe teise sunitiniibmalaadiks (mida määratakse neeru- ja seedetrakti vähi raviks) nimetatud ravimiga võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Pidage nõu oma arstiga veendumaks, et te ei kombineeri nimetatud ravimeid.

Teavitage oma arsti sellest, kui te saate kopsu- või metastaatilise rinnavähi raviks platinapreparaati või taksaani sisaldavat ravi. Nende ravimite kasutamisel koos Avastin'iga võib suurened risk tõsiste kõrvaltoimete tekkeks.

Palun informeerige oma arsti sellest, kui te olete hiljuti saanud või saate kiiritusravi.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Seda ravimit ei tohi raseduse ajal kasutada. Avastin võib kahjustada loodet, takistades uute veresoonte teket. Arst annab teile nõu rasedumisvastaste meetodite kohta, mida peate kasutama Avastin-ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast Avastin'i viimase annuse manustamist.

Teavitage otsekohe oma arsti, kui te olete rase, rasedute ravi ajal või kavatsete lähiajal raseduda.

Te ei tohi last rinnaga toita Avastin-ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast Avastin'i viimase annuse manustamist, kuna see ravim võib mõjutada lapse kasvu ja arengut.

Avastin võib kahjustada naiste viljakust. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arstiga.

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ei ole täheldatud, et Avastin vähendaks autojuhtimise või masinate või mehhanismide kasutamise võimet. Kuid Avastin'i kasutamisel on kirjeldatud unisuse ja minestuse teket. Kui teil tekivad sümptomid, mis mõjutavad nägemist või keskendumisvõimet või reaktsioonikiirust, hoiduge autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest kuni sümptomite kadumiseni.

## **3. Kuidas Avastin'i kasutada**

### **Annustamine ja manustamise sagedus**

Avastin'i vajalik annus sõltub teie kehakaalust ja ravitava vähi tüübist. Soovitatav annus on 5 mg, 7,5 mg, 10 mg või 15 mg kehakaalu kilogrammi kohta. Arst määrab teile õige Avastin'i annuse. Te saate Avastin-ravi üks kord iga 2 või 3 nädala järel. Infusioonide arv sõltub sellest, kuidas te ravile reageerite. Ravi jätkub senikaua, kuni Avastin ei ole enam võimeline takistama tuumori kasvu. Arst arutab seda teiega.

### **Manustamisviis ja -tee**

Avastin on infusioonilahuse kontsentraat. Sõltuvalt teile määratud annusest lahjendatakse enne manustamist osa või kogu Avastin'i viaali sisu naatriumkloriidi lahusega. Arst või õde manustab teile lahjendatud Avastin'i lahust veeniinfusiooni teel (tilkinfusiooni teel veeni). Esimene infusioon kestab 90 minutit. Kui see on hästi talutav, võib teine infusioon kesta 60 minutit. Järgnevad infusioonid võivad kesta 30 minutit.

### **Avastin'i manustamine tuleb ajutiselt katkestada**

- kui teil tekib tõsine vererõhu tõus, mis vajab ravi vererõhku alandavate ravimitega,
- kui teil on probleeme operatsioonijärgse haavaparanemisega,
- kui teile plaanitakse teha operatsioon.

### **Avastin'i manustamine tuleb püsivalt lõpetada, kui teil tekib**

- tõsine vererõhu tõus, mis ei allu ravile vererõhku alandavate ravimitega; või järsk märkimisväärne vererõhu tõus,
- valgu leid uriinis, millega kaasnevad tursed,
- sooleseina mulgustus,
- ebanormaalne torujas ühendus ehk uuris trahhea (hingetoru) ja söögitoru, siseelundite ja naha, tupe ja ükskõik milliste sooleosade või muude kudede vahel, mille vahel normaalselt ühendus puudub (fistul), ning mis on arsti poolt hinnatud tõsiseks.
- naha või sügavamate nahaaluste kihtide tõsine infektsioon,
- verehüüve arterites,
- verehüüve kopsuveresoontes,
- tõsine verejooks.



### **Kui manustatakse liiga palju Avastin'i**

- teil võib tekkida tõsine migreen. Sellisel juhul võtke kohe ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### **Kui Avastin'i annus jääb manustamata**

- teie arst otsustab, millal manustada Avastin'i järgmine annus. Arutage seda oma arstiga.

### **Kui te lõpetate Avastin'i kasutamise**

Avastin-ravi lõpetamisel võib lõppeda toime tuumori kasvule. Ärge lõpetage ravi Avastin'iga, kui te ei ole seda arutanud oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Järgnevalt loetletud kõrvaltoimeid täheldati Avastin'i kasutamisel koos keemiaraviga. See ei tähenda tingimata seda, et need kõrvaltoimed olid just Avastin'ist tingitud.

### **Allergilised reaktsioonid**

Allergilisest reaktsioonist tuleb otsekohe teatada arstile või meditsiinipersonalile. Nähtudeks võivad olla: hingamisraskus või valu rinnus. Samuti võib tekkida naha punetus või õhetus või lööve, külmavärinad ja värisemine, iiveldus või oksendamine.

### **Ükskõik millise allpool loetletud kõrvaltoime ilmnemisel vajate te kohest arstiabi.**

Tõsised kõrvaltoimed, mida võib esineda **väga sageli** (rohkem kui ühel kasutajal 10st), on:

- kõrge vererõhk,
- tuimus- või surisemistunne kätes või jalgades,
- vererakkude, sealhulgas nakkuste vastu võitlevate valgevereliblede (sellega võib kaasnedada palavik) ja verehüübimises osalevate rakkude arvu langus,
- nõrkustunne ja energiapuudus,
- väsimus,
- kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu.

Tõsised kõrvaltoimed, mida võib esineda **sageli** (1...10 kasutajal 100st), on:

- soolemulgustus,
- verejooks, sealhulgas kopsuverejooks mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel,
- arterite sulgus verehüübe tõttu,
- veenide sulgus verehüübe tõttu,
- kopsuveresoonte sulgus verehüübe tõttu,
- jalaveenide sulgus verehüübe tõttu,
- südamepuudulikkus,
- operatsioonijärgsed haavaparanemise probleemid,
- punetus, ketendus, hellus, valu või villide teke sõrmedel või jalgadel,
- punavereliblede arvu vähenemine,
- energiapuudus,
- mao- või soolestiku häire,
- lihas- ja liigesvalu, lihasnõrkus,
- suukuivus koos janu ja/või vähenenud uriinierituse või uriini tumenemisega,

- suuõõne ja seedetrakti, kopsude ja hingamisteede, suguelundite ja kuseteede limaskestast põletik,
- haavandid suus ja söögitorus, mis võivad olla valulikumad ja põhjustada neelamisraskust,
- valu, sealhulgas peavalu, seljavalu ning valu vaagna- ja päarakupiirkonnas,
- piirdunud mäda kolle,
- infektsioon, eriti verenakkus või põiepõletik,
- ajuverevarustuse häire või insult,
- unisus,
- ninaverejooks,
- südame löögisageduse (pulsi) kiirenemine,
- soolesulgus,
- kõrvalekalle uriinianalüüsis (valu leid uriinis),
- õhupuudus või madal vere hapnikusisaldus,
- naha ja sügavamate nahaaluste kihtide infektsioonid,
- fistul: ebanormaalne torujas ühendus siseelundite ja naha või teiste kudede vahel, mille vahel normaalselt ühendus puudub, kaasa arvatud ühendused tupe ja soole vahel emakakaelavähiga patsientidel.

Tõsised kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on **teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel), on järgmised:

- naha või sügavamate nahaaluste kihtide tõsised infektsioonid, eriti kui teil on esinenud sooleseina mulgustust või haavaparanemise probleeme,
- allergilised reaktsioonid (nähtudeks võivad olla hingamisraskus, näo punetus, lööve, madal või kõrge vererõhk, madal vere hapnikusisaldus, valu rindkeres või iiveldus/oksendamine),
- negatiivne mõju naiste viljastumisvõimele (täiendavad soovitusel vt allpool),
- ajuhaigus, mille sümptomiteks on krampid, peavalu, segasus ja nägemise muutused (pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroom, PRES),
- sümptomid, mis viitavad normaalse ajutalitluse muutustele (peavalud, nägemise muutused, segasus või krampid), ja kõrge vererõhk,
- väga väikes(t)e veresoon(t)e ummistumine neerus,
- ebanormaalset kõrge vererõhk kopsuveresoontes, millega kaasneb normaalsest suurem koormus paremale südamepoolele,
- ninavaheseina (ninasõõrmeid eraldava kõhrelise seina) mulgustus,
- mao või soole mulgustus,
- mao- või peensoole haavand või mulgustus (nähtudeks võivad olla kõhuvalu, kõhupuhtus, must tõrvataoline väljaheide või vere esinemine väljaheites või okses),
- jämesoole alumise osa verejooks.
- igemekahjustus koos paljastunud lõualuuga, mis ei parane ning millega võivad kaasneda valu ja ümbritseva koe põletik (täiendavad soovitusel vt allpool),
- sapi põie mulgustus (sümptomiteks ja nähtudeks võivad olla kõhuvalu, palavik ja iiveldus/oksendamine).

**Ükskõik millise allpool loetletud kõrvaltoime ilmnemisel vajate te arstiabi niipea kui võimalik.**

**Väga sagedased** (rohkem kui ühel kasutajal 10st) kõrvaltoimed, mis ei olnud tõsised, on:

- kõhukinnisus,
- isutus,
- palavik,
- probleemid silmadega (kaasa arvatud suurenenud pisaraeritus),
- kõne muutused,
- maitsetundlikkuse muutus,
- nohu,
- kuiv nahk, naha ketendus ja põletik, naha värvuse muutus,
- kehakaalu langus,
- ninaverejooksud.

**Sagedased** (1...10 kasutajal 100st) kõrvaltoimed, mis ei olnud tõsised, on:

- hääle muutused ja häälekähedus,

Üle 65-aastastel patsientidel on suurem risk järgmiste kõrvaltoimete tekkeks:

- verehüübed arterites, mis võivad põhjustada insulti või südamelihase infarkti,
- valgevereliblede ja verehüübimises osalevate rakkude arvu vähenemine veres,
- kõhulahtisus,
- iiveldus,
- peavalu,
- väsimus,
- kõrge vererõhk.

Avastin võib põhjustada ka kõrvalkaldeid arsti poolt määratud laborianalüüsides. Nendeks on valgevereliblede, eriti neutrofiilide (teatud tüüpi valgevereliblede, mis aitavad kaitsta infektsioonide eest) arvu langus, valgu leid uriinis, kaaliumi, naatriumi või fosfori (mineraal) sisalduse vähenemine veres, veresuhkrusisalduse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi (ensüüm) aktiivsuse suurenemine, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine (kreatiniin on valk, mille mõõtmiseks võetakse vereanalüüs ja mis näitab, kui hästi teie neerud töötavad), hemoglobiini (hapnikku transportiv aine, mida leidub punaverelibledes) sisalduse vähenemine, mis võib olla tõsine.

Valu suus, hammastes ja/või lõualuus, turse või haavandid suuõõnes, tuimus või raskustunne lõualuus või hammaste logisemine. Need võivad olla lõualuu kahjustuse (osteonekroosi) tunnused ja sümptomid. Kui teil tekib mõni nendest nähtudest, teavitage sellest otsekohe oma arsti ja hambaarsti.

Premenopausis naised (naised, kellel on menstruaaltsükkel veel säilinud) võivad märgata, et nende menstruaaltsükkel on muutunud ebakorrapäraseks või on menstruaatsioonid ära jäänud ning nende viljakus võib langeda. Kui kaalute laste saamist, arutage seda oma arstiga enne ravi alustamist.

Avastin on välja töötatud ja valmistatud süstimiseks vereringesse, et ravida vähki. See ei ole välja töötatud ega valmistatud silma süstimiseks. Seetõttu ei ole ravimi sel viisil kasutamine lubatud. Avastin'i süstimisel otse silma (ravimi kasutamine registreerimata e heaks kiitmata näidustustel) võivad ilmneda järgmised kõrvaltoimed:

- silmamuna infektsioon või põletik,
- silma punetus, väikesed osakesed või täpid silmade ees (hõljumid), silmavalu,
- valgussähvatuste ja hõljumite nägemine, mis süveneb nägemise osalise kaotuseni,
- silmasisese rõhu tõus,
- silmasisene verejooks.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Avastin'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja viaali etiketil pärast lühendit EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Infusioonilahused tuleb ära kasutada kohe pärast lahjendamist. Ärge kasutage Avastin'i, kui te märkate enne manustamist lahuses võõrosakesi või värvuse muutust.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Avastin sisaldab**

- Toimeaine on bevatsizumab. Kontsentraadi 1 ml sisaldab 25 mg bevatsizumabi, mis soovitude järgi lahjendatuna vastab 1,4...16,5 mg/ml-le.  
Üks 4 ml viaal sisaldab 100 mg bevatsizumabi, mis soovitude järgi lahjendatuna vastab 1,4 mg/ml-le.  
Üks 16 ml viaal sisaldab 400 mg bevatsizumabi, mis soovitude järgi lahjendatuna vastab 16,5 mg/ml-le.
- Abiained on trehaloosdihüdraat, naatriumfosfaat, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

### **Kuidas Avastin välja näeb ja pakendi sisu**

Avastin on infusioonilahuse kontsentraat. Kontsentraat on läbipaistev, värvitu või kahvatupruun vedelik kummikorgiga klaasviaalis. Iga viaal sisaldab 100 mg bevatsizumabi 4 ml lahuse kohta või 400 mg bevatsizumabi 16 ml lahuse kohta. Igas Avastin'i pakendis on üks viaal.

### **Müügiloa hoidja**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

### **Tootja**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími:+354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>.