

Ravimil on müügiluba lõppenud

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

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lextemy 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.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 4 ml viaal sisaldab 4,196 mg naatriumi.

Üks 16 ml viaal sisaldab 16,784 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Läbipaistev või kergelt opalestseeruv, värvitu kuni helepruun vedelik (pH 5,70...6,40, osmolaalsus 0,251...0,311 Osmol/kg), milles puuduvad nähtavad osakesed.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Lextemy kombinatsioonis fluoropürimidiini sisaldava kemoteraapiaga on näidustatud käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga täiskasvanud patsientide raviks.

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

Lextemy kombinatsioonis kapetsitabiiniga on näidustatud metastaatilise rinnanäärmevähi 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 skeme, ei tohi Lextemy't kombinatsioonis kapetsitabiiniga kasutada. Lisateavet HER2 staatuse kohta vaadake lõigust 5.1.

Lextemy, lisatuna platinapreparaati sisaldavale kemoteraapiale, on näidustatud mitteopereeritava kaugelearenenud, metastaatilise või retsidiveerunud mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanud patsientide esmavaliku raviks.

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

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

Lextemy kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga 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).

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

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Lextemy't peab manustama antineoplastiliste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

### Annustamine

#### Käärsoole või pärasoole metastaatiline kartsinoom

Lextemy soovitatav annus, manustatuna intravenoosse infusioonina, on 5 mg/kg või 10 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 2 nädala järel või 7,5 mg/kg kehakaalu kohta 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

Lextemy soovitatav annus on 10 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 2 nädala järel või 15 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna intravenoosse infusioonina.

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

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

Lextemy't manustatakse lisaks platinapreparaati sisaldavale kemoteraapiale kuni 6 ravitsükli jooksul, millele järgneb Lextemy manustamine monoteraapiana kuni haiguse progresseerumiseni.

Lextemy soovitatav annus on 7,5 või 15 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna intravenoosse infusioonina.

Mõlema annuse (7,5 mg ja 15 mg/kg kehakaalu 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 Lextemy ja erlotiniibi kombinatsioonravi alustamist tuleb teha EGFR mutatsioonitest. Tähtis on valida hästi valideeritud ja stabiilne määramismeetod, vältimaks valenegatiivseid või valepositiivseid tulemusi.

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

Ravi erlotiniibile lisatud Lextemy'ga on soovitatav jätkata kuni haiguse progresseerumiseni.

Erlotiniibi annustamise ja manustamisviisi kohta vt erlotiniibi ravimi omaduste kokkuvõte.

#### Kaugelearenenud ja/või metastaatiline neerurakuline vähk

Lextemy soovitatav annus on 10 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 2 nädala järel, manustatuna intravenoosse infusioonina.

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

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

##### *Esmavaliku ravi*

Lextemy't manustatakse lisaks karboplatiinile ja paklitakseelile kuni 6 ravitsükli jooksul, millele järgneb Lextemy manustamine monoteraapiana kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt 15 kuu vältel või kuni vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, ükskõik mis saabub varem.

Lextemy soovitatav annus on 15 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna intravenoosse infusioonina.

##### Emakakaelavähk

Lextemy't manustatakse kombinatsioonis ühe järgneva kemoteraapia skeemiga: paklitakseel ja tsisplatiin või paklitakseel ja topotekaan.

Lextemy soovitatav annus on 15 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna intravenoosse infusioonina.

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

##### Erirühmad

##### *Eakad*

≥ 65-aastastel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

##### *Neerukahjustus*

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

##### *Maksakahjustus*

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

Lextemy on mõeldud intravenoosseks manustamiseks. Algannus tuleb manustada 90 minuti jooksul intravenoosse infusioonina. 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. Lextemy 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 abiainete suhtes.
- Ülitundlikkus hiina hamstri munasarjaraku (CHO) produktide või muude rekombinantsete inimese või humaniseeritud antikehade suhtes.
- Rasedus (vt lõik 4.6).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

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

Patsientidel võib bevatsizumabi saamise ajal olla suurenenud risk seedetrakti perforatsiooni ja sapipõie 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 bevatsizumabi 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 bevatsizumabi 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)

Bevatsizumabiga 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 bevatsizumab püsivalt ära jätta. Teiste fistulitega patsientide ravi jätkamise kohta bevatsizumabiga on andmeid vähe. Kui tekib sisemine fistul, mis ei ole seotud seedetraktiga, tuleb kaaluda bevatsizumabiga ravi lõpetamist.

#### Haavaparanemise komplikatsioonid (vt lõik 4.8)

Bevatsizumab võib ebasoodsalt mõjutada haavaparanemise protsessi. Teatatud on haavaparanemise tõsistest komplikatsioonidest (sh anastomooside komplikatsioonid), 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.

Bevatsizumabiga 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 bevatsizumab-ravi katkestada ning alustada kohe vajalikku ravi.

#### Hüpertensioon (vt lõik 4.8)

Bevatsizumabiga ravitud patsientidel täheldati hüpertensiooni esinemissageduse suurenemist. Kliinilised ohutusandmed näitavad, et hüpertensiooni esinemissagedus on tõenäoliselt annusest sõltuv. Olemasolev hüpertensioon peab olema enne bevatsizumabiga ravi alustamist piisava kontrolli all. Puuduvad andmed bevatsizumabi 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 kemoteraapiat. Bevatsizumab 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)

Bevatsizumabiga 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 pildidiagnostika, eelistatavalt magnetresonantstomograafia (MRI). Patsientidel, kellel tekib PRES, on soovitatav spetsiifiliste sümptomite ravi (sh hüpertensiooni kontroll) koos bevatsizumabi ärajätmisega. Bevatsizumabiga ravi taasalustamise ohutus patsientidel, kellel on olnud PRES, ei ole teada.

#### Proteinuuria (vt lõik 4.8)

Hüpertensiooni anamneesiga patsientidel võib bevatsizumabiga ravi ajal olla suurenenud risk proteinuuria tekkeks. On tõendusmaterjali selle kohta, et erineva raskusastme (USA Riikliku Vähiinstituudikõrvaltoimete 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 proteinuuriat (nefrootilist sündroomi) täheldati kuni 1,4%-l bevatsizumabiga 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 bevatsizumabi kombinatsioonis kemoteraapiaga, kui ainult kemoteraapiat saanud patsientidel.

Patsientidel, kes saavad bevatsizumabi pluss kemoteraapiat ja kellel on anamneesis arteriaalne trombemboolia, diabeet või kelle vanus on üle 65 aasta, on suurenenud risk arteriaalsete trombemboolsete seisundite tekkeks ravi ajal. Nende patsientide ravimisel bevatsizumabiga peab olema ettevaatlik.

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

#### Venoosne trombemboolia (vt lõik 4.8)

Bevatsizumabiga ravi ajal võib esineda risk venoossete trombemboolsete seisundite, sh kopsuemboolia tekkeks.

Patsientidel, kes saavad püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks bevatsizumabi kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga, võib olla suurem risk venoossete trombemboolsete seisundite tekkeks.

Eluohtlike (4. astme) trombemboolsete seisunditega, sh kopsuembooliaga (NCI-CTCAE v.3) patsientidel tuleb bevatsizumabiga ravi lõpetada. ≤ 3. astme trombemboolsete seisunditega patsiente tuleb hoolega jälgida (NCI-CTCAE v.3).

#### Verejooks

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

Bevatsizumabi 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 bevatsizumabiga lõpetada.

Puuduvad andmed bevatsizumabi ohutuse kohta patsientidel, kellel on kaasasündinud verejooksusoodumus, omandatud koagulopaatia või kes saavad enne bevatsizumabiga 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 bevatsizumabi samaaegse kasutamise ajal (NCI-CTCAE v.3).

#### Kopsuverejooks/veriköha

Bevatsizumabiga 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 bevatsizumabiga ravida.

#### Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

VEGF-raja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteridissektsioonide teket. Enne bevatsizumabi kasutamist tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

#### Südame paispuudulikkus (vt lõik 4.8)

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud südame paispuudulikkusega ühtivaid seisundeid. Leiud ulatusid vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni asümptomaatilise langusest kuni sümptomaatilise südame paispuudulikkuseni, mis vajas ravi või hospitaliseerimist. Ettevaatlik peab olema kliiniliselt olulise kardiovaskulaarse haiguse, nt olemasoleva südame isheemiatõve või südame paispuudulikkusega patsientide ravimisel bevatsizumabiga.

Enamikel patsientidel, kellel tekkis südame paispuudulikkus, esines metastaatiline rinnanäärmevähk ja nad olid saanud eelnevat ravi antratsükliinidega, eelnevat rindkereseina vasaku poole kiiritusravi või esinesid muud südame paispuudulikkuse riskifaktorid.

Uuringu AVF3694g patsientidel, kes said ravi antratsükliinidega või kes ei olnud varem antratsükliini saanud, ei täheldatud antratsükliini + bevatsizumabi grupis ühegi raskusastme südame paispuudulikkuse esinemissageduse suurenemist ainult antratsükliinraviga võrreldes. 3. või raskema astme südame paispuudulikkust 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 kemoteraapia skeemide ja bevatsizumabi kasutamisel võrreldes ainult kemoteraapia kasutamisega. Seda on täheldatud peamiselt kombinatsioonis platiinapreparaati 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 bevatsizumabiga ravitud vähihaigetel, kellest enamik oli eelnevalt saanud või sai samaaegselt ravi intravenoossete bisfosfonaatidega, mille puhul esineb lõualuu osteonekroosi tuvastatud tekkerisk. Ettevaatlik peab olema bevatsizumabi ja intravenoossete bisfosfonaatide samaaegsel või järjestikusel manustamisel.

Invasiivsed hambaravi protseduurid on samuti tuvastatud riskitegur. Enne bevatsizumabiga 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

Bevatsizumab ei ole ette nähtud intravitreaalseks kasutamiseks.

#### Silma kahjustused

Üksiku juhtudena ja rühmiti on esinenud raskeid silma kahjustusi pärast bevatsizumabi näidustuste välist intravitreaalset kasutamist viaalidest, mis on heaks kiidetud intravenoosseks manustamiseks vähihaigetele. Nendeks kahjustusteks olid infektsioosne endoftalmiit, silmasisene põletik nagu steriilne endoftalmiit, uveiit ja vitriit, võrkkesta irdumine, võrkkesta pigmentepiteeli rebend, silmasisese rõhu tõus, silmasisene verejooks nagu klaaskeha verejooks või võrkkesta verejooks ning konjunktiiv 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

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

#### Lextemy sisaldab naatriumi.

Ravim sisaldab 4,196 mg naatriumi ühes 4 ml viaalis, mis on võrdne 0,21%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab 16,784 mg naatriumi ühes 16 ml viaalis, mis on võrdne 0,84%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

#### 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 bevatsizumabi monoterapiat saanud patsientidel võrreldes bevatsizumabi 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 platinas 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, Proteinuuria, 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 rinnaäärmevähi raviks platinapreparaati või taksaani sisaldavat ravi.

##### Kiiritusravi

Kiiritusravi ja bevatsizumabi 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

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

väärarengute juhtusid naistel, kes said ravi bevatsizumabiga üksinda või kombinatsioonis teadaolevalt embrüotoksiliste kemoterapeutikumidega (vt lõik 4.8). Bevatsizumab 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 toitmise lõpetada ning rinnaga ei tohi toita vähemalt kuus kuud pärast bevatsizumabi viimase annuse manustamist.

#### Fertiilsus

Korduvtoksilisuse 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. Bevatsizumabiga ravi pikaajaline mõju fertiilsusele on teadmata.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Bevatsizumab mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kuid bevatsizumabi 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 käsitlemisest hoiduda kuni sümptomite taandumiseni.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

Bevatsizumabi üldised ohutusandmed on saadud enam kui 5700 erinevate pahaloomuliste kasvajatega patsiendilt, kes said kliinilistes uuringutes peamiselt bevatsizumabi 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 bevatsizumabi saanud patsientidel kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid hüpertensioon, väsimus või astenia, kõhulahtisus ja kõhuvalu.

Kliiniliste ohutusandmete analüüsid näitavad, et hüpertensiooni ja proteiinuuria esinemine bevatsizumabiga 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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabelites 1 ja 2 on toodud kõrvaltoimed, mis on seotud bevatsizumabi kasutamisega kombinatsioonis erinevate keemiaravi skeemidega mitmesugustel näidustustel, MedDRA organsüsteemi klasside järgi.

Tabelis 1 on esinemissageduse järgi toodud kõik kõrvaltoimed, mille puhul tehti kindlaks põhjuslik seos bevatsizumabiga. 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);
- müügiloo saamise järgsetel ohutusuuringutel;
- spontaansetel teadetel;
- epidemioloogilistel uuringutel/mittesekuvatel 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 müügiloo hoidja hinnangul kliiniliselt olulised või rasked.

Turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed sisalduvad nii tabelis 1 kui 2. Üksikasjalik teave turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimete kohta on toodud tabelis 3.

Alljärgnevat tabelites on kõrvaltoimed sobivasse esinemissageduse kategooriasse lisatud vastavalt nende suurimale esinemissagedusele, mida täheldati ravimi kasutamisel ükskõik millisel näidustusel.

Mõned kõrvaltoimeid on sellised, mida täheldatakse sageli keemiaravi puhul, kuid koos kemoterapeutikumidega manustamisel võib bevatsizumab nende kõrvaltoimete kulgu raskendada. Sellisteks kõrvaltoimeteks on näiteks palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini või kapetsitabiiniga manustamisel, perifeerne sensoorne neuropaatia koos paklitakseeli või oksaliplatiiniga manustamisel, küünte kahjustused või alopeetsia koos paklitakseeliga manustamisel ning paronühhia koos erlotiniibiga manustamisel.

**Tabel 1: Kõrvaltoimed esinemissageduse järgi**

| Organsüsteemi klass              | Väga sage                                                                          | Sage                                                                             | Harv                                | Väga harv | Teadmata |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------|----------|
| 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, infusioonireaktsioonid <sup>a,b,d</sup>                           |                                     |           |          |
| Ainevahetus- ja toitumishäired   | Isutus, hüpomagneemia, hüponatreemia                                               | Dehüdratsioon                                                                    |                                     |           |          |

| Organsüsteemi klass                              | Väga sage                                                                                                 | Sage                                                                                                                                                                  | Harv                                                            | Väga harv                                   | Teadmata                                                                                     |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Närvisüsteemi häired                             | Perifeerne sensoorne neuropaatia <sup>b</sup> , düsartria, peavalu, maitsehäire                           | Tserebrovaskulaarne episood, minestus, somnolentsus                                                                                                                   | Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom <sup>a,b,d</sup> | Hüpertensiivne entsefalopaatia <sup>a</sup> |                                                                                              |
| Silma kahjustused                                | Silma kahjustus, suurenenud pisaravool                                                                    |                                                                                                                                                                       |                                                                 |                                             |                                                                                              |
| Südame häired                                    |                                                                                                           | Südame paispuudulikkus <sup>b,d</sup> , supraventrikulaarne 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 mikro-angiopaatia <sup>a,b</sup> , aneurüsmid ja arteridissektsioonid |
| 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> , soole-perforatsioon, iileus, soole-obstruktsioon, rektovaginaalsed fistulid <sup>d,e</sup> , seedetrakti häire, proktalgia |                                                                 |                                             | Seedetrakti haavand <sup>a</sup>                                                             |
| Maksa ja sapiteede häired                        |                                                                                                           |                                                                                                                                                                       |                                                                 |                                             | Sapipõie perforatsioon <sup>a,b</sup>                                                        |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | Haavaparanemise komplikatsioonid <sup>b,d</sup> , eksfoliativne dermatiit, kuiv nahk, naha värvuse muutus | Palmoplantaarse erütrodüesteesia sündroom                                                                                                                             |                                                                 |                                             |                                                                                              |

| Organsüsteemi klass                                 | Väga sage                                            | Sage                                           | Harv | Väga harv | Teadmata                                                                           |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused            | Liigesvalu, lihasvalu                                | Fistul <sup>b,d</sup> , lihasnõrkus, 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, limaskesta-põletik | Letargia                                       |      |           |                                                                                    |
| Uuringud                                            | Kaalulangus                                          |                                                |      |           |                                                                                    |

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

<sup>a</sup> Lisateabe saamiseks vt tabel 3 „Turuletulekujärgselt 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 terminite. 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-tupe fistulite kategoorias.

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

**Tabel 2: Rasked kõrvaltoimed esinemissageduse järgi**

| Organsüsteemi klass              | Väga sage                                                                          | Sage                                                                             | Teadmata                            |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 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, lümfopeenia                                                             |                                     |

| Organsüsteemi klass                                 | Väga sage                                     | Sage                                                                                                                                   | Teadmata                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immuunsüsteemi häired                               |                                               |                                                                                                                                        | Ülitundlikkus, infusioonireaktsioonid <sup>a,b,c</sup>                                                        |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                      |                                               | Dehüdratsioon, hüponatreemia                                                                                                           |                                                                                                               |
| Närvisüsteemi häired                                | Perifeerne sensoorne neuropaatia <sup>a</sup> | Tserebrovaskulaarne episood, minestus, somnolentsus, peavalu                                                                           | Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom <sup>a,b,c</sup> , hüpertensiivne entsefalopaatia <sup>c</sup> |
| Südame häired                                       |                                               | Südame paispuudulikkus <sup>a,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> , aneurüsmid ja arteridissektioonid                    |
| 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, tiileus, 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> , palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom                                           |                                                                                                               |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused            |                                               | Fistul <sup>a,b</sup> , lihasvalu, liigesvalu, lihasnõrkus, seljavalu                                                                  | Lõualuu osteonekroos <sup>b,c</sup>                                                                           |
| Neerude ja kuseteede häired                         |                                               | Proteinuuria <sup>a,b</sup>                                                                                                            |                                                                                                               |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired       |                                               | Vaagna valu                                                                                                                            | Munasarjade puudulikkus <sup>a,b</sup>                                                                        |
| Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired |                                               |                                                                                                                                        | Loote väärarengud <sup>a,c</sup>                                                                              |

| Organsüsteemi klass                           | Väga sage         | Sage                              | Teadmata |
|-----------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|----------|
| 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. kuni 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. Need kliiniliselt olulised 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 turuletulekujärgselt, 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)

Bevatsizumabi on seostatud raskete seedetrakti perforatsiooni juhtudega.

Kliinilistes uuringutes on seedetrakti perforatsioon 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 röntgenülesvõttel (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 bevatsizumabiga ravitud patsientidest.

Bevatsizumabi 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, retsidiiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientide uuringus oli seedetrakti-tupe fistulite esinemissagedus 8,3% bevatsizumabiga ravitud patsientidel ja 0,9% kontrollrühma patsientidel, kellel kõigil oli anamneesis eelnev vaagnapiirkonna kiiritusravi. Seedetrakti-tupe fistulite esinemissagedus bevatsizumabi + 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 möödajuhitivate stoomide rajamist.

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

Bevatsizumabi kasutamist on seostatud raskekujuliste fistulite tekkega, sh surmaga lõppenud juhtudega.

Püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientide kliinilises uuringus (uuring GOG-240) tekkisid 1,8%-l bevatsizumabiga 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 turuletulekujärgselt.

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

#### Haavaparanemine (vt lõik 4.4)

Kuna bevatsizumab 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 bevatsizumabiga ravi alustamist. Operatsioonijärgse verejooksu või haavaparanemise komplikatsioonide esinemissageduse suurenemist 60 päeva jooksul pärast suurt operatsiooni täheldati juhul, kui patsient sai operatsiooni ajal bevatsizumabiga ravi. Esinemissagedus jäi vahemikku 10% (4/40) kuni 20% (3/15).

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

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

Munasarjavähi kliinilistes uuringutes täheldati haavaparanemise 3. kuni 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 bevatsizumabi sisaldavates rühmades kuni 42,1% võrreldes kuni 14%-ga kontrollrühmades. NCI-CTC 3. ja 4. astme hüpertensiooni üldine esinemissagedus bevatsizumabi saanud patsientidel jäi vahemikku 0,4-17,9%. 4. astme hüpertensioon (hüpertensiivne kriis) tekkis kuni 1,0% bevatsizumabi ja kemoteraapiat saanud ja kuni 0,2% ainult kemoteraapiat saanud patsientidest.

Uuringus JO25567 täheldati erineva raskusastme hüpertensiooni 77,3%-l patsientidest, kes said bevatsizumabi kombinatsioonis erlotiniibiga EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmaavaliku ravina, võrreldes 14,3%-ga ainult erlotiniibiga ravitud patsientidel. 3. raskusastme hüpertensiooni esines 60,0%-l bevatsizumabi 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. See põhjustas harva bevatsizumabiga ravi katkestamist või hospitaliseerimist.

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

Bevatsizumabiga seotud hüpertensiooni risk ei olnud korrelatsioonis patsientide ravieelsete tunnuste, põhihaiguse või kaasuva raviga.

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

Bevatsizumabiga ravitud patsientidel on harva kirjeldatud sümptomite teket, mis on kooskõlas PRES-iga, mis on harvaesinev neuroloogiline häire. Selle ilminguteks võivad olla krampid, 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 bevatsizumabiga ravi ärajätmisele. Sümptomid taanduvad või paranevad tavaliselt päevade jooksul pärast ravi lõpetamist, kuigi mõnel patsiendil on esinenud neuroloogilisi järelnähtusid. Bevatsizumabiga ravi taasalgustamise ohutus patsientidel, kellel on olnud PRES, ei ole teada.

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% bevatsizumabiga ravitud patsientidest.

Proteinuuria raskus ulatus kliiniliselt asümptomaatilise, 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. raskusastme proteinuuriat (nefrootilist sündroomi) täheldati kuni 1,4%-l ravitud patsientidest. Enne bevatsizumabiga ravi alustamist on soovitatav testida proteinuuriat. Enamikus kliinilistes uuringutes katkestati ravi bevatsizumabiga uriini valgusisalduse  $\geq 2$  g/24 h korral kuni valgusisalduse languseni  $< 2$  g/24 h.

#### Verejooks (vt lõik 4.4)

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

Püsiva, retsidiiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientide kliinilises uuringus (uuring GOG-0240) kirjeldati 3. kuni 5. raskusastme verejooksu kuni 8,3%-l bevatsizumabi 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, ravi bevatsizumabiga, varasem ateroskleroosi anamnees, kasvaja lokaliseerumine rindkere keskosas ja tuumori kavitatsioon enne ravi või ravi ajal. Ainsad tegurid, millel oli statistiliselt oluline korrelatsioon verejooksuga, olid ravi bevatsizumabiga ja lamerakuline histoloogia. Järgnevatest III 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 bevatsizumabi kasutati koos kemoterapiaga, ning kuni 5% ainult kemoterapiat saanud patsientidel. 3. kuni 5. astme juhtusid on täheldatud kuni 2,3% bevatsizumabi pluss kemoterapiat saanud patsientidest ning < 1% ainult kemoterapia puhul (NCI-CTCAE v.3). Suur või massiivne kopsuverejooks/veriköha 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 kasvaja 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 järgnevas uuringus ravitud ajumetastaasidega patsientidel (milles osales ligikaudu 800 patsienti) 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% bevatsizumabiga 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 bevatsizumabi 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 bevatsizumabiga 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 reaktsioonide üldine esinemissagedus bevatsizumabi sisaldavates rühmades kuni 3,8% võrreldes kuni 2,1%-ga kemoterapia kontrollrühmades. Surmlõpet kirjeldati 0,8% bevatsizumabi ja 0,5% ainult kemoterapiat saanud patsientidest. Tserebrovaskulaarseid episoodide (sh transitoorsed isheemilised hood) esines kuni 2,7% patsientidest, kes said bevatsizumabi kombinatsioonis kemoterapiaga, ja kuni 0,5% patsientidest, kes said ainult kemoterapiat. Müokardiinfarkti kirjeldati kuni 1,4% bevatsizumabi koos kemoterapiaga saanud patsientidest ja kuni 0,7% ainult kemoterapiat saanud patsientidest.

Ühte kliinilisse uuringusse, kus hinnati bevatsizumabi kombinatsioonis 5-fluorouratsiili ja foliinhappega (AVF2192g), kaasati metastaatilise kolorektaalse vähiga patsiendid, kellele ei sobinud ravi irinotekaaniga. Selles uuringus täheldati arteriaalseid trombemboolseid seisundeid 11% (11/100) patsientidest võrreldes 5,8%-ga (6/104) kemoterapia kontrollgrupis.

### *Venoosne trombemboolia*

Kliinilistes uuringutes oli venoossete trombemboolsete seisundite esinemissagedus sarnane bevatsizumabi kombinatsioonis kemoterapiaga ja ainult kemoterapiat saanud patsientidel. Venosseteks trombemboolseteks seisunditeks on süvaveenide tromboos, kopsuemboolia ja tromboflebiit.

Kliinilistes uuringutes oli näidustuste lõikes venoossete trombemboolsete seisundite üldine esinemissagedus 2,8-17,3% bevatsizumabiga ravitud ja 3,2-15,6% kontrollgrupi patsientidest.

3. kuni 5. raskusastme (NCI-CTCAE v.3) venoossete 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. kuni 5. raskusastme venossete trombemboolsete seisundite kuni 15,6%-l bevatsizumabi kombinatsioonis paklitakseli ja tsisplatiiniga saanud patsientidest ning kuni 7,0%-l paklitakseli ja tsisplatiiniga ravitud patsientidest.

Patsientidel, kellel on esinenud venossete trombemboolsete seisundite, võib olla suurem risk nende kordumiseks, kui nad saavad bevatsizumabi kombinatsioonis kemoterapiaga võrreldes ainult kemoterapia kasutamisega.

### Südame paispuudulikkus

Bevatsizumabi kliinilistes uuringutes on südame paispuudulikkust 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 südame paispuudulikkust kuni 3,5%-l bevatsizumabi kombinatsioonis kemoterapiaga saanud patsientidest võrreldes kuni 0,9%-ga kontrollgruppides. Uuringu AVF3694g patsientidel, kes said antratsükliini samaaegselt bevatsizumabiga, olid 3. või raskema astme südame paispuudulikkuse esinemissagedused bevatsizumabi grupis ja kontrollrühmas sarnased teistes metastaatilise rinnanäärmevähiga uuringutes täheldatuga: 2,9% antratsükliini + bevatsizumabi grupis ja 0% antratsükliini + platseebo grupis. Lisaks olid uuringus AVF3694g erineva raskusastme südame paispuudulikkuse esinemissagedused sarnased antratsükliini + bevatsizumabi (6,2%) ja antratsükliini + platseebo gruppides (6,0%).

Enamikul patsientidest, kellel tekkis südame paispuudulikkus metastaatilise rinnanäärmevähiga uuringute ajal, paranesis sümptomid ja/või vasaku vatsakese funktsioon pärast sobivat ravi.

Enamikest bevatsizumabi kliinilistest uuringutest lülitati välja patsiendid, kellel esines olemasolev NYHA (New Yorgi Südameassotsiatsiooni) klassifikatsiooni järgi II-IV astme südame paispuudulikkus, seetõttu puuduvad andmed südame paispuudulikkuse riski kohta nendel patsientidel.

Eelnev kokkupuude antratsükliinidega ja/või eelnev rindkereseina kiiritusravi on südame paispuudulikkuse tekke võimalikud riskitegurid.

Südame paispuudulikkuse 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 südame paispuudulikkuse esinemissagedus oli mõlemas grupis suurem eelnevalt doksorubitsiiniga ravi puhul täheldatust, esines seda sagedamini R-CHOP pluss bevatsizumabi grupis. Need tulemused viitavad, et patsiente, kes saavad bevatsizumabi koos doksorubitsiini 300 mg/m<sup>2</sup> ületava kumulatiivse annusega, vajavad hoolikat kliinilist jälgimist koos südame funktsiooni hindamisega.

### Ülitundlikkusreaktsioonid/infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.4 ja turuletulekujärgne kogemus allpool)

Mõnedes kliinilistes uuringutes on anafülaktilisi ja anafülaktoidseid reaktsioone kirjeldatud sagedamini bevatsizumabi kombinatsioonis kemoterapiaga kui ainult kemoterapiat saanud patsientidel. Bevatsizumabi 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 bevatsizumabi 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 bevatsizumabi kasutati adjuvantravina käärsoolevähiga patsientidel, hinnati munasarjade puudulikkuse (mida defineeriti kui kolm või enam kuud kestnud amenorröad, FSH taset  $\geq 30$  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 bevatsizumabiga ravi lõpetamist taastus munasarjade funktsioon 86,2%-l uuritud naistest. Bevatsizumabiga ravi pikaajaline mõju fertiilsusele on teadmata.

### Laboratoorsed kõrvalekalded

Bevatsizumabiga teostatud 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 bevatsizumabiga ravitud patsientidel vähemalt 2% erinev vastavate kontrollrühmadega võrreldes: hüperglükeemia, hemoglobiini langus, hüpokaleemia, hüponatreemia, vere valgeliblede arvu vähenemine, 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 bevatsizumabi kasutamisega. Täheldatud seerumi kreatiniinisalduse suurenemine ei olnud seotud neerukahjustuse kliiniliste ilmingute suurema esinemissagedusega bevatsizumabiga ravitud patsientide seas.

### Patsientide teised erirühmad

#### Eakad

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes seostati vanust üle 65 aasta suurenenud riskiga arteriaalsete trombemboolsete seisundite (sh tserebrovaskulaarsed episoodid, transitoorsed isheemilised hood ja müokardiinfarktid) tekkeks. Muud reaktsioonid, mida täheldati suurema esinemissagedusega üle 65-aastastel patsientidel, olid 3. kuni 4. astme leukopeenia ja trombotsütopeenia (NCI-CTCAE v.3); ning kõigi raskusastmete neutropeenia, kõhulahtisus, iiveldus, peavalu ja väsimus võrreldes  $\leq 65$ -aastastega bevatsizumabiga 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 sensorset 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, südame paispuudulikkus ja verejooks) esinemissageduse suurenemist  $\leq 65$ -aastaste bevatsizumabiga ravi saanud patsientidega võrreldes.

### Lapsed

Bevatsizumabi ohutus ja efektiivsus lastel alla 18 aasta ei ole tõestatud.

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

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

Bevatsizumabi kasutamine patsientidel vanuses alla 18 aasta ei ole lubatud. Kirjanduses on avaldatud teateid mitte-alalõualuu osteonekroosi juhtudest bevatsizumabiga ravitud alla 18-aastastel patsientidel.

Ravimil on müügiluba lõppenud

**Tabel 3: Turuletulekujärgselt kirjeldatud kõrvaltoimed**

| MedDRA<br>organsüsteemi klass<br>(SOC)              | Kõrvaltoimed (esinemissagedus*)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                    | Nekrotiseeriv fastsiit, tavaliselt sekundaarselt haavaparanemisekomplikatsioonide, seedetrakti perforatsiooni või fistuli moodustumise tagajärjel (harv) (vt ka lõik 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Immuunsüsteemi häired                               | Ülitundlikkusreaktsioonid/infusiooniga seotud reaktsioonid (teadmata); järgmiste võimalike kaasnähtustega: düspnoe / hingamisraskused, õhetus/punetus/lööve, hüpotensioon või hüpertensioon, hapniku desaturatsioon, valu rinnus, külmavärinad ja iiveldus/oksendamine (vt ka lõik 4.4 ja <i>Ülitundlikkusreaktsioonid/infusiooniga seotud reaktsioonid</i> eespool)                                                                                   |
| Närvisüsteemi häired                                | Hüpertensiivne entsefalopaatia (väga harv) (vt ka lõik 4.4 ning <i>Hüpertensioon</i> lõigus 4.8)<br><br>Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES) (harv) (vt ka lõik 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Vaskulaarsed häired                                 | Renaalne trombootiline mikroangiopaatia, mis võib kliiniliselt avalduda proteiinuuria (teadmata) sunitinibi samaaegsel kasutamisel või ilma. Lisainformatsioon proteiinuuria kohta vt lõik 4.4 ning <i>Proteiinuuria</i> lõigus 4.8.                                                                                                                                                                                                                   |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired    | Ninavaheseina perforatsioon (teadmata)<br><br>Pulmonaalhüpertensioon (teadmata)<br><br>Düsfoonia (sage)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Seedetrakti häired                                  | Seedetrakti haavand (teadmata)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Maksa ja sapiteede häired                           | Sapipõie perforatsioon (teadmata)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused            | Bevatsizumabiga ravitud patsientidel on kirjeldatud lõualuu osteonekroosi juhtusid, 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).<br><br>Bevatsizumabiga ravitud alla 18-aastastel patsientidel on teatatud mitte-alalõualuu osteonekroosi juhtudest (vt lõik 4.8, Lapsed). |
| Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired | Loote väärarengute juhud naistel, kes said ravi ainult bevatsizumabiga või kombinatsioonis teadaolevalt embrüotoksiliste kemoterapeutikumidega (vt lõik 4.6).                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

#### **4.9 Üleannustamine**

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad ja immunomoduleerivad ained, kasvajakasvatajad ained, teised kasvajakasvatajad ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01X C07

Lextemy on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

#### 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 kasvajakasvatajate 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 kasvajakasvatajate aktiivsuse inimese vähkides, sh käärsoole, rinnanäärme, pankrease ja prostata vähkides. Vähenesid metastaatilise haiguse progresseerumine ja mikrovaskulaarne permeaablus.

#### Kliiniline efektiivsus

##### Käärsoole või pärasoole metastaatiline kartsinoom

Soovitatakse annuse (5 mg/kg kehakaalu kohta iga kahe nädala järel) ohutust ja efektiivsust käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientidel hinnati kolmes randomiseeritud aktiivse võrdlusravimi kontrolliga kliinilises uuringus, kus kasutati kombinatsiooni fluoropürimidiinil baseeruva esmavaliku kemoterapiaga. Bevatsizumabi kombineeriti kahe kemoterapia raviskeemiga:

- AVF2107g: Irinotekaani / 5-fluorouratsiili booluse / foolhappe (IFL) nädalane skeem kokku 4 nädalat iga 6-nädalase tsükli jooksul (Saltzi režiim).
- AVF0780g: Kombinatsioon 5-fluorouratsiili booluse / foolhappega (5-FU FA) kokku 6 nädalat iga 8-nädalase tsükli jooksul (Roswell Parki režiim).
- AVF2192g: Kombinatsioon 5-FU/FA boolusega kokku 6 nädalat iga 8-nädalase tsükli jooksul (Roswell Parki režiim) patsientidel, kellele ei sobinud esimese valiku ravi irinotekaaniga.

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

- NO16966: Bevatsizumab 7,5 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel kombinatsioonis suukaudse kapetsitabiini ja intravenoosse oksaliplatiiniga (XELOX) või bevatsizumab 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: Bevatsizumab 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 bevatsizumabiga ravimata patsientidel.
- ML18147: Bevatsizumab 5,0 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel või bevatsizumab 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 võrdlusravimi kontrolliga kliiniline uuring, mis hindas bevatsizumabi kasutamist kombinatsioonis IFL-iga käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomi esmaseks raviks. 813 patsienti randomiseeriti saama IFL + platseebo (grupp 1) või IFL + bevatsizumabi (5 mg/kg iga 2 nädala järel, grupp 2). 110 patsiendi osalusega kolmas grupp sai boorus 5-FU/FA + bevatsizumabi (grupp 3). Osalus grupis 3 lõpetati (nagu eelnevalt määratletud), kui tehti kindlaks ja hinnati piisavaks bevatsizumabi 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 (OS). Bevatsizumabi lisamine IFL-ravile viis üldise elulemuse, progressioonivaba elulemuse (PFS) ja üldise ravivastuse määra (ORR) 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.

Bevatsizumabi ja IFL-kemoterapia kombinatsiooni efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 4.

**Tabel 4: Uuringu AVF2107g efektiivsuse tulemused**

|                                  | AVF2107g                     |                                            |
|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|
|                                  | Grupp 1<br>IFL + platseebo   | Grupp 2<br>IFL + bevatsizumab <sup>a</sup> |
| Patsientide arv                  | 411                          | 402                                        |
| Üldine elulemus                  |                              |                                            |
| Aja mediaan (kuud)               | 15,6                         | 20,3                                       |
| 95% CI                           | 14,29-16,99                  | 18,46-24,18                                |
| Riskitiheduste suhe <sup>b</sup> | 0,660<br>(p-väärtus=0,00004) |                                            |
| Progressioonivaba elulemus       |                              |                                            |
| Aja mediaan (kuud)               | 6,2                          | 10,6                                       |
| Riskitiheduste suhe              | 0,54<br>(p-väärtus < 0,0001) |                                            |
| Üldine ravivastuse määr          |                              |                                            |
| Määr (%)                         | 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 + bevatsizumab) randomiseeritud 110 patsiendi seas oli enne selle grupi katkestamist üldise elulemuse mediaan 18,3 kuud ning progressioonivaba elulemuse mediaan 8,8 kuud.

#### AVF2192g

See oli II faasi randomiseeritud topeltpime aktiivse võrdlusravimi kontrolliga kliiniline uuring, mis hindas bevatsizumabi ja 5-FU/FA kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust metastaatilise kolorektaalse vähi esmase ravina patsientidel, kellele ei sobinud esmavalikuna ravi irinotekaaniga. 105 patsienti

randomiseeriti 5-FU/FA + platseebo gruppi ja 104 patsienti 5-FU/FA + bevatsizumabi (5 mg/kg iga 2 nädala järel) gruppi. Kõiki raviskeeme jätkati kuni haiguse progresseerumiseni. Bevatsizumabi (5 mg/kg iga 2 nädala järel) lisamisega 5-FU/FA ravile kaasnes suurem objektiivse ravivastuse määr, oluliselt pikem progressioonivaba elulemus ja soodumus pikemaks elulemuseks võrreldes ainult 5-FU/FA kemoterapiaga.

#### AVF0780g

See oli II faasi randomiseeritud aktiivse võrdlusravimi kontrolliga avatud kliiniline uuring, mis hindas bevatsizumabi ja 5-FU/FA kombinatsiooni kasutamist metastaatilise kolorektaalse vähi esmase ravina. Vanuse mediaan 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 + bevatsizumabi (5 mg/kg iga 2 nädala järel). 33 patsiendi osalusega kolmas grupp sai boolus 5-FU/FA + bevatsizumabi (10 mg/kg iga 2 nädala järel). Patsiente raviti kuni haiguse progresseerumiseni. Uuringu esmased tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr ja progressioonivaba elulemus. Bevatsizumabi (5 mg/kg iga kahe nädala järel) lisamisega 5-FU/FA ravile kaasnes suurem objektiivse ravivastuse määr, 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 bevatsizumabi 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 + bevatsizumab <sup>a</sup> | 5-FU/FA + bevatsizumab <sup>b</sup> | 5-FU/FA + platseebo | 5-FU/FA + bevatsizumab |
| Patsientide arv                  | 36       | 35                                  | 33                                  | 105                 | 104                    |
| Üldine elulemus                  |          |                                     |                                     |                     |                        |
| Aja mediaan (kuud)               | 13,6     | 17,7                                | 15,2                                | 12,9                | 16,6                   |
| 95% CI                           |          |                                     |                                     | 10,35-16,95         | 13,63-19,32            |
| Riskitiheduste suhe <sup>c</sup> | -        | 0,52                                | 1,01                                |                     | 0,79                   |
| p-väärtus                        |          | 0,073                               | 0,978                               |                     | 0,16                   |
| Progressioonivaba elulemus       |          |                                     |                                     |                     |                        |
| Aja mediaan (kuud)               | 5,2      | 9,0                                 | 7,2                                 | 5,5                 | 9,2                    |
| Riskitiheduste suhe              |          | 0,44                                | 0,69                                |                     | 0,5                    |
| p-väärtus                        | -        | 0,0049                              | 0,217                               |                     | 0,0002                 |
| Üldine ravivastuse määr          |          |                                     |                                     |                     |                        |
| Määr (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               |          |                                     |                                     |                     |                        |
| Aja mediaan (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, topeltprime (bevatsizumabi suhtes) kliiniline uuring, mis hindas bevatsizumabi 7,5 mg/kg kasutamist kombinatsioonis suukaudse kapetsitabiini ja intravenoosse

oksaliplatiiniga (XELOX), mida manustati 3-nädalase skeemi alusel; või bevatsizumabi 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 + bevatsizumab, FOLFOX-4 + bevatsizumab). Osas II määrati ravi bevatsizumabi 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<br>FOLFOX-4 +<br>bevatsizumab                              | Oksaliplatiin                 | 85 mg/m <sup>2</sup><br>intravenoosne, 2 tundi                                                        | Oksaliplatiin 1. päeval                                                                                           |
|                                                                         | Leukovoriin                   | 200 mg/m <sup>2</sup><br>intravenoosne, 2 tundi                                                       | Leukovoriin 1. ja 2. päeval                                                                                       |
|                                                                         | 5-fluorouratsiil              | 400 mg/m <sup>2</sup><br>intravenoosne boolus,<br>600 mg/m <sup>2</sup><br>intravenoosne,<br>22 tundi | 5-fluorouratsiili intravenoosne<br>boolus/infusioon, mõlemad<br>päevadel 1 ja 2                                   |
|                                                                         | Platseebo või<br>bevatsizumab | 5 mg/kg<br>intravenoosne,<br>30-90 min                                                                | 1. päeval, enne FOLFOX-4, iga<br>2 nädala järel                                                                   |
| XELOX või<br>XELOX +<br>bevatsizumab                                    | Oksaliplatiin                 | 130 mg/m <sup>2</sup><br>intravenoosne, 2 tundi                                                       | Oksaliplatiin 1. päeval                                                                                           |
|                                                                         | Kapetsitabiin                 | 1000 mg/m <sup>2</sup> suu<br>kaudu kaks korda<br>päevas                                              | Kapetsitabiin suu kaudu kaks<br>korda päevas 2 nädala jooksul<br>(millele järgneb 1-nädalane<br>ravivaba periood) |
|                                                                         | Platseebo või<br>bevatsizumab | 7,5 mg/kg<br>intravenoosne,<br>30-90 min                                                              | 1. päeval, enne XELOX, iga<br>3 nädala järel                                                                      |
| 5-fluorouratsiil: intravenoosne boolussüst vahetult pärast leukovoriini |                               |                                                                                                       |                                                                                                                   |

Uuringu esmane efektiivsuse näitaja oli progressioonivaba elulemuse kestus. Selles uuringus oli kaks esmast eesmärki: demonstreerida, et XELOX on samaväärne FOLFOX-4-ga ning et bevatsizumab kombinatsioonis FOLFOX-4 või XELOX kemoteraapiaga on efektiivsem ainult kemoteraapiast. Mõlemad peamised eesmärgid täideti:

- Näidati XELOX-rühmade ja FOLFOX-4-rühmade samaväärsust üldises võrdluses progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse kaudu protokollis kohases populatsioonis.
- Näidati suuremat efektiivsust bevatsizumabi rühmades võrreldes ainult kemoteraapiat saanud rühmadega üldises võrdluses progressioonivaba elulemuse kaudu ITT populatsioonis (tabel 7).

Teised progressioonivaba elulemuse analüüsid, mis baseerusid ravieagsetel ravivastuse hindamistel, kinnitasid oluliselt suuremat kliinilist efektiivsust bevatsizumabiga 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<br>või XELOX<br>+ platseebo<br>(n=701) | FOLFOX-4<br>või XELOX<br>+ bevatsizumab<br>(n=699) | P-väärtus |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------|
| Esmane tulemusnäitaja                                |                                                 |                                                    |           |
| Progressioonivaba elulemuse<br>mediaan**             | 8,0                                             | 9,4                                                | 0,0023    |
| Riskitiheduste suhe (97,5% CI) <sup>a</sup>          | 0,83 (0,72-0,95)                                |                                                    |           |
| Teisesed tulemusnäitajad                             |                                                 |                                                    |           |
| Progressioonivaba elulemuse<br>mediaan (ravi ajal)** | 7,9                                             | 10,4                                               | < 0,0001  |
| Riskitiheduste suhe (97,5% CI)                       | 0,63 (0,52-0,75)                                |                                                    |           |
| Üldine ravivastuse määr<br>(uurija hinnang)**        | 49,2%                                           | 46,5%                                              |           |
| Üldise elulemuse mediaan*                            | 19,9                                            | 21,2                                               | 0,0769    |
| Riskitiheduste suhe (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 progressioonivaba elulemuse mediaan 8,6 kuud platseebot ja 9,4 kuud bevatsizumabiga ravi saanud patsientidel, HR=0,89, 97,5% CI=[0,73; 1,08]; p-väärtus=0,1871, vastavad tulemused XELOX ravi alamrühmas olid 7,4 vs. 9,3 kuud, HR=0,77, 97,5% CI=[0,63; 0,94]; p-väärtus=0,0026.

Üldise elulemuse mediaan oli 20,3 kuud platseebot saanud ja 21,2 kuud bevatsizumabiga ravitud patsientidel FOLFOX ravi alarühmas, HR=0,94, 97,5% CI=[0,75; 1,16]; p-väärtus=0,4937, vastavad tulemused XELOX-i korral, ravi alamrühmas olid 19,2 vs. 21,4 kuud, HR=0,84, 97,5% CI=[0,68; 1,04]; p-väärtus=0,0698.

#### ECOG E3200

See oli III faasi randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimi kontrolliga avatud uuring, mis hindas bevatsizumabi 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 määratleti kui aega randomiseerimisest mis tahes põhjusel tekkinud surmani. Randomiseeriti 829 patsienti (292 FOLFOX-4, 293 bevatsizumab + FOLFOX-4 ja 244 bevatsizumabi monoterapia rühma). Bevatsizumabi lisamine FOLFOX-4 ravile viis elulemuse statistiliselt olulise pikenemiseni. Täheldati ka progressioonivaba elulemuse ja objektiivse ravivastuse määra statistiliselt olulist paranemist (vt tabel 8).

**Tabel 8: Uuringu E3200 efektiivsuse tulemused**

|                                  | E3200                         |                                      |
|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
|                                  | FOLFOX-4                      | FOLFOX-4 + bevatsizumab <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                          |
| Riskitiheduste suhe <sup>b</sup> | 0,751<br>(p-väärtus=0,0012)   |                                      |
| Progressioonivaba elulemus       |                               |                                      |
| Mediaan (kuud)                   | 4,5                           | 7,5                                  |
| Riskitiheduste suhe              | 0,518<br>(p-väärtus < 0,0001) |                                      |
| Objektiivse ravivastuse määr     |                               |                                      |
| Määr                             | 8,6%                          | 22,2%                                |
|                                  | (p-väärtus < 0,0001)          |                                      |

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

<sup>b</sup> Kontrollgrupi suhtes

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

#### ML18147

See oli III faasi randomiseeritud, kontrolliga, avatud uuring, mis hindas bevatsizumabi 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<br>või<br>fluoropürimidiini/oksaliplatii<br>ni sisaldav keemiaravi | fluoropürimidiini/irinotekaani<br>või<br>fluoropürimidiini/oksaliplatii<br>ni sisaldav keemiaravi<br>+ bevatsizumab <sup>a</sup> |
| Patsientide arv                                  | 410                                                                                               | 409                                                                                                                              |
| <b><u>Üldine elulemus</u></b>                    |                                                                                                   |                                                                                                                                  |
| Mediaan (kuud)                                   | 9,8                                                                                               | 11,2                                                                                                                             |
| Riskitiheduste suhe (95%<br>usaldusintervall)    | 0,81 (0,69; 0,94)<br>(p-väärtus=0,0062)                                                           |                                                                                                                                  |
| <b><u>Progressioonivaba elulemus</u></b>         |                                                                                                   |                                                                                                                                  |
| Mediaan (kuud)                                   | 4,1                                                                                               | 5,7                                                                                                                              |
| Riskitiheduste suhe (95%<br>usaldusintervall)    | 0,68 (0,59; 0,78)<br>(p-väärtus < 0,0001)                                                         |                                                                                                                                  |
| <b><u>Objektiivse ravivastuse määr (ORR)</u></b> |                                                                                                   |                                                                                                                                  |
| Analüüsi kaasatud patsiendid                     | 406                                                                                               | 404                                                                                                                              |
| Määr                                             | 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 määr 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 bevatsizumabiga 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 kemoteraapia 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. kuni 5. raskusastme kõrvaltoimete üldine esinemissagedus suurem uuringus E3200 kui uuringus ML18147.

#### Metastaatiline rinnaväärmevähk

Kahe suure III faasi uuringu eesmärk oli hinnata bevatsizumabi ravitoimet kombinatsioonis kahe erineva kemoteraapia 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 kemoteraapia preparaatide kasutamisel vastavalt näidustusele:

- Uuring E2100 (paklitakseel)
  - Progressioonivaba elulemuse mediaani pikenemine 5,6 kuud, riskitiheduste suhe [HR] 0,421 (p < 0,0001, 95% CI 0,343; 0,516)
- Uuring AVF3694g (kapetsitabiin)
  - Progressioonivaba elulemuse mediaani 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 võrdlusravimi kontrolliga mitmekeskuseline kliiniline uuring, mis hindas bevatsizumabi 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> intravenoosselt 1 tunni jooksul üks kord nädalas kolmel nädalal neljast) või kombinatsioonis bevatsizumabiga (10 mg/kg intravenoosse infusioonina 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 ravi taksaaniga ja 49% eelnevat ravi antratsükliiniga. 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 bevatsizumabiga 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<br>(n=354) | Paklitakseel/<br>bevatsizumab<br>(n=368) | Paklitakseel<br>(n=354) | Paklitakseel/<br>bevatsizumab<br>(n=368) |
| PFS-i mediaan (kuud)                                  | 5,8                     | 11,4                                     | 5,8                     | 11,3                                     |
| HR<br>(95% CI)                                        | 0,421<br>(0,343; 0,516) |                                          | 0,483<br>(0,385; 0,607) |                                          |
| p-väärtus                                             | < 0,0001                |                                          | < 0,0001                |                                          |
| Ravivastuse määrad (mõõdetava haigusega patsientidel) |                         |                                          |                         |                                          |
|                                                       | Uurija hinnang          |                                          | Sõltumatu hinnang       |                                          |
|                                                       | Paklitakseel<br>(n=273) | Paklitakseel/<br>bevatsizumab<br>(n=252) | Paklitakseel<br>(n=243) | Paklitakseel/<br>bevatsizumab<br>(n=229) |
| Objektiivse<br>ravivastusega<br>patsientide%          | 23,4                    | 48,0                                     | 22,2                    | 49,8                                     |
| p-väärtus                                             | < 0,0001                |                                          | < 0,0001                |                                          |

\* esmane analüüs

| Üldine elulemus     |                         |                                          |
|---------------------|-------------------------|------------------------------------------|
|                     | Paklitakseel<br>(n=354) | Paklitakseel/<br>bevatsizumab<br>(n=368) |
| OS-i mediaan (kuud) | 24,8                    | 26,5                                     |
| HR<br>(95% CI)      | 0,869<br>(0,722; 1,046) |                                          |
| p-väärtus           | 0,1374                  |                                          |

Progressioonivaba elulemuse põhjal hinnatud bevatsizumabi kliinilist efektiivsust täheldati kõigis eelnevalt (sh haigusvaba intervalli, metastaaside arvu, eelneva adjuvantse kemoteraapia ja östrogenireseptorite staatuse järgi) määratletud alagruppides.

#### *AVF3694g*

Uuring AVF3694g oli III faasi mitmekeskuseline, randomiseeritud, platseebokontrolliga uuring, mille eesmärk oli hinnata bevatsizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis kemoteraapiaga võrreldes kemoteraapia pluss platseeboga HER2-negatiivse metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud rinnanäärmevähiga patsientide esmaavaliku ravina.

Kemoteraapia valiti uuringuarsti äranägemisel enne randomiseerimist, mille käigus määrati uuritavad vahekorras 2:1 saama kas kemoteraapiat pluss bevatsizumabi või kemoteraapiat pluss platseebot. Kemoteraapia 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 (q3w). Bevatsizumabi 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 kemoteraapiat ja ravimit (bevatsizumab 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 bevatsizumabi koos mitmesuguste teise valiku raviskeemidega.

Statistiline analüüs viidi sõltumatult läbi 1) patsientidel, kes said kapetsitabiini kombinatsioonis bevatsizumabi või platseeboga, ja 2) patsientidel, kelle raviks kasutati taksaanidel või antratsükliinidel põhinevaid keemiaravi skeeme koos bevatsizumabi 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 lõpp-protokollis defineeritud analüüsides 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 bevatsizumabi, oli 62,1% kapetsitabiini + platseebo harus ja 49,9% kapetsitabiini + bevatsizumabi harus.

**Tabel 11: Uuringu AVF3694g efektiivsuse tulemused: - kapetsitabiin<sup>a</sup> ja bevatsizumab/platseebo (cap + bevatsizumab/pl)**

| Progressioonivaba elulemus <sup>b</sup>                          |                      |                                  |                                     |                                  |
|------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                  | Uuringuarsti hinnang |                                  | Sõltumatu hindamiskomisjoni hinnang |                                  |
|                                                                  | Cap + pl<br>(n=206)  | Cap +<br>bevatsizumab<br>(n=409) | Cap + pl<br>(n=206)                 | Cap +<br>bevatsizumab<br>(n=409) |
| PFS-i mediaan<br>(kuud)                                          | 5,7                  | 8,6                              | 6,2                                 | 9,8                              |
| Riskitiheduste<br>suhe võrreldes<br>platseebogrupiga<br>(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 + pl (n=161)     |                                  | Cap + bevatsizumab (n=325)          |                                  |
| Objektiivse<br>ravivastusega<br>patsientide%                     | 23,6                 |                                  | 35,4                                |                                  |
| p-väärtus                                                        | 0,0097               |                                  |                                     |                                  |
| Üldine elulemus <sup>b</sup>                                     |                      |                                  |                                     |                                  |
| HR (95% CI)                                                      | 0,88 (0,69; 1,13)    |                                  |                                     |                                  |
| p-väärtus<br>(uurimuslik)                                        | 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 protokollivälist 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 analüüside tulemused oli väga sarnased uuringu esmase tulemusnäitaja (progressioonivaba elulemus) analüüsi tulemustega.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

Uuringutes E4599 ja BO17704 hinnati platinapreparaati sisaldavale kemoteraapiale lisatud bevatsizumabi ohutust ja efektiivsust mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravina. Uuringus E4599 tõestati bevatsizumabi kasulik toime üldisele elulemusele annuses 15 mg/kg kehakaalu kohta manustatuna iga 3 nädala järel. Uuringus BO17704 näidati, et bevatsizumab annustes 7,5 mg/kg kehakaalu kohta manustatuna iga 3 nädala järel ja 15 mg/kg kehakaalu kohta manustatuna iga 3 nädala järel suurendasid progressioonivaba elulemust ja ravivastuse määra.

#### *E4599*

E4599 oli avatud, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimi kontrolliga mitmekeskuseline kliiniline uuring, mis hindas bevatsizumabi kasutamist lokaalselt levinud (IIIb staadium maliigse pleuraefusiooniga), metastaatilise või retsidiveerunud (muu kui valdavalt lamerakulise histoloogiaga) mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks.

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

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

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

**Tabel 12: Uuringu E4599 efektiivsuse tulemused**

|                            | Grupp 1<br>karboplatiin/paklitakseel     | Grupp 2<br>karboplatiin/paklitakseel<br>+ bevatsizumab<br>15 mg/kg iga 3 nädala<br>järel |
|----------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patsientide arv            | 444                                      | 434                                                                                      |
| Üldine elulemus            |                                          |                                                                                          |
| Mediaan (kuud)             | 10,3                                     | 12,3                                                                                     |
| Riskitiheduste suhe        | 0,80 (p=0,003)<br>95% CI (0,69; 0,93)    |                                                                                          |
| Progressioonivaba elulemus |                                          |                                                                                          |
| Mediaan (kuud)             | 4,8                                      | 6,4                                                                                      |
| Riskitiheduste suhe        | 0,65 (p < 0,0001)<br>95% CI (0,56; 0,76) |                                                                                          |
| Üldine ravivastuse määr    |                                          |                                                                                          |
| Määr (protsent)            | 12,9                                     | 29,0 (p < 0,0001)                                                                        |

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

#### BOI7704

Uuring BOI7704 oli randomiseeritud, topeltpime III faasi uuring, kus tsisplatiinile ja gemtsitabiinile lisatud bevatsizumabi võrreldi platseebo, tsisplatiini ja gemtsitabiiniga lokaalselt levinud (IIIb staadium metastaasidega supraklavikulaarsetes lümfisõlmedes või maliigse pleura- või perikardiefusiooniga), metastaatilise või retsidiveerunud mittelamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud kemoteraapiat. 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> intravenoosse infusioonina iga 3-nädalase tsükli 1. päeval ja gemtsitabiini 1250 mg/m<sup>2</sup> intravenoosse infusioonina päeval 1 ja 8 kuni 6 tsükli jooksul (TG) koos platseeboga või TG-d kombinatsioonis bevatsizumabiga annuses 7,5 või 15 mg/kg intravenoosse infusioonina iga 3-nädalase tsükli 1. päeval. Bevatsizumabi sisaldavates gruppides võisid patsiendid saada bevatsizumabi monoterapiiana 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<br>+ platseebo | Tsisplatiin/gemtsitabiin<br>+ bevatsizumab<br>7,5 mg/kg iga 3 nädala<br>järel | Tsisplatiin/gemtsitabiin<br>+ bevatsizumab<br>15 mg/kg iga 3 nädala<br>järel |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Patsientide arv                               | 347                                     | 345                                                                           | 351                                                                          |
| Progressioonivaba<br>elulemus                 |                                         |                                                                               |                                                                              |
| Mediaan (kuud)                                | 6,1                                     | 6,7<br>(p=0,0026)                                                             | 6,5<br>(p=0,0301)                                                            |
| Riskitiheduste<br>suhe                        |                                         | 0,75<br>[0,62; 0,91]                                                          | 0,82<br>[0,68; 0,98]                                                         |
| Parim üldine<br>ravivastuse määr <sup>a</sup> | 20,1%                                   | 34,1%<br>(p < 0,0001)                                                         | 30,4% (p=0,0023)                                                             |

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

| Üldine elulemus        |      |                      |                      |
|------------------------|------|----------------------|----------------------|
| Mediaan (kuud)         | 13,1 | 13,6<br>(p=0,4203)   | 13,4<br>(p=0,7613)   |
| Riskitiheduste<br>suhe |      | 0,93<br>[0,78; 1,11] | 1,03<br>[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 bevatsizumabi 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 süsteemset 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 + bevatsizumabi (erlotiniibi 150 mg suukaudselt ööpäevas + bevatsizumabi [15 mg/kg intravenoosselt 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 + bevatsizumabi rühmas uuritava ravi teise komponendi ärajätmiseni.

Uuringu efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 14.

**Tabel 14: Uuringu JO25567 efektiivsuse tulemused**

|                                           | <b>Erlotiniib<br/>N=77<sup>#</sup></b> | <b>Erlotiniib +<br/>bevatsizumab<br/>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<sup>*</sup></b> (kuud) |                                        |                                                           |
| Mediaan                                   | 47,4                                   | 47,0                                                      |
| HR (95% CI)                               | 0,81 (0,53; 1,23)                      |                                                           |
| p-väärtus                                 | 0,3267                                 |                                                           |

<sup>#</sup> 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)

<sup>\*</sup>Uuriv analüüs: üldise elulemuse lõplik analüüs kliiniliste andmetega kuni 31. oktoobrini 2017. näitas, et ligikaudu 59% patsientidest olid surnud.

CI, usaldusvahemik; HR, riskitiheduste suhe stratifitseerimata Coxi regressioonanalüüsi põhjal; NR, saavutamata.

#### Kaugelearenenud ja/või metastaatiline neerurakuline vähk

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

See oli III faasi randomiseeritud topeltpime uuring, et hinnata bevatsizumabi ja alfa-2a-interferooni (INF) kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust võrreldes ainult IFN 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. Bevatsizumabi annuses 10 mg/kg manustati iga 2 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni. IFN alfa-2a-d manustati kuni 52 nädalat või kuni haiguse progresseerumiseni soovitatavas algannuses 9 mln RÜ kolm korda nädalas, mida oli lubatud vähendada kahes etapis annuseni 3 mln RÜ kolm korda nädalas. Patsiendid stratifitseeriti vastavalt riigile ja Motzeri skoorile ning ravirühmad olid prognostiliste faktorite osas hästi tasakaalustatud.

Esmase tulemusnäitaja oli üldine elulemus, uuringu teiseste tulemusnäitajate hulka kuulus progressioonivaba elulemus. Bevatsizumabi lisamisel IFN-alfa-2a-ravile suurenesid oluliselt progressioonivaba elulemus ja objektiivse ravivastuse määr. Neid tulemusi on kinnitanud sõltumatu radioloogiline hindamine. Samas ei olnud esmase tulemusnäitaja (üldise elulemuse) pikenemine 2 kuu võrra oluline (riskitiheduste suhe=0,91). Suur osa patsientidest (ligikaudu 63% IFN/platseebo; 55% bevatsizumabi/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                               |
| Riskitiheduste suhe              | 0,63                        |                                    |
| 95% CI                           | 0,52, 0,75                  |                                    |
|                                  | (p-väärtus < 0,0001)        |                                    |
| Objektiivse ravivastuse määr (%) |                             |                                    |
| mõõdetava haigusega patsientidel |                             |                                    |
| n                                | 289                         | 306                                |
| Ravivastuse määr                 | 12,8%                       | 31,4%                              |
|                                  | (p-väärtus < 0,0001)        |                                    |

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

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

|                     |                    |      |
|---------------------|--------------------|------|
| Üldine elulemus     |                    |      |
| Mediaan (kuud)      | 21,3               | 23,3 |
| Riskitiheduste suhe | 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 lähimõõtude summa, Motzeri skoor. Nende ravieelsete tegurite kohandamine viis ravi riskitiheduste suhteni 0,78 (95% CI [0,63;0,96], p=0,0219), mis näitas surma riski 22% vähenemist bevatsizumab + IFN alfa-2a rühmas IFN alfa-2a rühmaga võrreldes.

Üheksakümne seitsmel (97) patsiendil IFN alfa-2a rühmas ja 131 patsiendil bevatsizumabi 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 bevatsizumabi ja IFN alfa-2a kombinatsiooni efektiivsust, mis põhines progressioonivaba elulemuse määral aja jooksul, nagu näitas alagrupi analüüs. 131 patsiendil bevatsizumabi + 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 bevatsizumabi + IFN alfa-2a-d saanud patsientidel.

#### AVF2938

See oli randomiseeritud, topeltpime II faasi kliiniline uuring, mis võrdles bevatsizumabi annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel bevatsizumabi sama annuse + 150 mg ööpäevas erlotiniibi kombinatsiooniga metastaatilise neerurakulise vähiga patsientidel. Selles uuringus randomiseeriti ravi saama kokku 104 patsienti, 53 patsienti määrati saama bevatsizumabi annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel pluss platseebot ning 51 patsienti bevatsizumabi annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel pluss erlotiniibi 150 mg ööpäevas. Esmase tulemusnäitaja analüüs ei näidanud erinevust bevatsizumabi + platseebo ja bevatsizumabi + erlotiniibi rühma vahel (progressioonivaba elulemuse mediaan 8,5 versus 9,9 kuud). Objektiivne ravivastus esines seitsmel patsiendil kummaski rühmas. Erlotiniibi lisamine bevatsizumabile ei viinud üldise elulemuse (riskitiheduste suhe=1,764; p=0,1789), objektiivse ravivastuse kestuse (6,7 vs. 9,1 kuud) või haigusnähtude progresseerumiseni kulunud aja (riskitiheduste suhe=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 (riskitiheduste suhe 2,55;  $p < 0,001$ ). Haiguse progresseerumiseni kulunud aja väikest erinevust (piiripealne olulisus) täheldati 3 mg/kg rühma ja platseeborühma vahel (riskitiheduste suhe 1,26;  $p = 0,053$ ). Neljal patsiendil esines objektiivne (osaline) ravivastus ja kõik nad olid saanud 10 mg/kg bevatsizumabi annuse; ORR 10 mg/kg annuse korral oli 10%.

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

##### *Munasarjavähi esmavaliku ravi*

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

##### *GOG-0218*

Uuring GOG-0218 oli III faasi mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga, kolme rühmaga uuring, mis hindas bevatsizumabi 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 ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) 6 tsükli jooksul, millele järgnes ainult platseebo manustamine kokku kuni 15 ravikuu vältel;
- CPB15 rühm: viis tsükli bevatsizumabi ( $15 \text{ mg/kg}$  iga 3 nädala järel alates 2. tsüklist) kombinatsioonis karboplatiini (AUC 6) ja paklitakseeliga ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) 6 tsükli jooksul, millele järgnes ainult platseebo manustamine kokku kuni 15 ravikuu vältel;
- CPB15+ rühm: viis tsükli bevatsizumabi ( $15 \text{ mg/kg}$  iga 3 nädala järel alates 2. tsüklist) kombinatsioonis karboplatiini (AUC 6) ja paklitakseeliga ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) 6 tsükli jooksul, millele järgnes ainult bevatsizumabi ( $15 \text{ mg/kg}$  iga 3 nädala järel) manustamine kokku kuni 15 ravikuu vältel.

Enamus uuringusse kaasatud patsientidest olid valge rassi esindajad (87% kõigis kolmes rühmas); vanuse mediaan 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 (jääkkasvaja  $< 1 \text{ cm}$ ) FIGO III staadiumi kasvaja, 40%-l patsientidest suboptimaalselt eemaldatud (jääkkasvaja  $> 1 \text{ cm}$ ) 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 (karboplatiini ja paklitakseeli) saanud patsientidega täheldati progressioonivaba elulemuse 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: Efektiivsuse tulemused uuringust GOG-0218**

| Progressioonivaba elulemus <sup>1</sup>       |                |                   |                   |
|-----------------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|
|                                               | CPP<br>(n=625) | CPB15<br>(n=625)  | CPB15+<br>(n=623) |
| Progressioonivaba elulemuse<br>mediaan (kuud) | 10,6           | 11,6              | 14,7              |
| Riskitiheduste suhe (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<br>(n=396) | CPB15<br>(n=393)  | CPB15+<br>(n=403) |
| Objektiivse ravivastusega<br>patsientide%     | 63,4           | 66,2              | 66,0              |
| p-väärtus                                     |                | 0,2341            | 0,2041            |
| Üldine elulemus <sup>6</sup>                  |                |                   |                   |
|                                               | CPP<br>(n=625) | CPB15<br>(n=625)  | CPB15+<br>(n=623) |
| OS-i mediaan (kuud)                           | 40,6           | 38,8              | 43,8              |
| Riskitiheduste suhe (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 riskitiheduste suhe.

<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 riskitiheduste suhet 0,71 (95% CI: 0,61-0,83, ühepoolne logaritmiline astak-p-väärtus < 0,0001), kui CPB15+ võrreldakse CPP-ga; progressioonivaba elulemuse mediaan 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 riskitiheduste suhet 0,62 (95% CI: 0,52-0,75, ühepoolne logaritmiline astak-p-väärtus < 0,0001), kui CPB15+ võrreldakse CPP-ga; progressioonivaba elulemuse mediaan 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 riskitiheduste suhet 0,62 (95% CI: 0,50-0,77, ühepoolne logaritmiline astak-p-väärtus < 0,0001), kui CPB15+ võrreldakse CPP-ga; progressioonivaba elulemuse mediaan 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<br>(n=219) | CPB15<br>(n=204)  | CPB15+<br>(n=216) |
| PFS-i mediaan (kuud)                                                                    | 12,4           | 14,3              | 17,5              |
| Riskitiheduste suhe (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<br>(n=253) | CPB15<br>(n=256)  | CPB15+<br>(n=242) |
| PFS-i mediaan (kuud)                                                                    | 10,1           | 10,9              | 13,9              |
| Riskitiheduste suhe (95% CI) <sup>4</sup>                                               |                | 0,93 (0,77; 1,14) | 0,78 (0,63; 0,96) |
| IV staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid                                          |                |                   |                   |
|                                                                                         | CPP<br>(n=153) | CPB15<br>(n=165)  | CPB15+<br>(n=165) |
| PFS-i mediaan (kuud)                                                                    | 9,5            | 10,4              | 12,8              |
| Riskitiheduste suhe (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, kontrolliga, kahe rühmaga avatud uuring, mis võrdles bevatsizumabi 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 kõhukelmehäga 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 kemoteeraapia, ravi monoklonaalse antikehaga, ravi türosiinkinaasi inhibiitoriga või hormoonravi) või kõhu- või vaagnapiirkonna kiiritusravi.

Kokku 1528 patsienti randomiseeriti võrdsetes osades kahte järgmisesse ravirühma:

- 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 bevatsizumab (7,5 mg/kg iga 3 nädala järel) kuni 12 kuu vältel (bevatsizumabi

manustamist alustati teise kemoteeraapia 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%); vanuse mediaan 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 epitealiaalne munasarjavähk (87,7%), millele järgnesid primaarne kõhukelmevähk (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. Epitealiaalse 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-1 järgi.

Uuring saavutas esmase eesmärgi, milleks oli progressioonivaba elulemuse pikenemine. Võrreldes esmavaliku raviks ainult kemoteeraapiat (karboplatiini ja paklitakseeli) saanud patsientidega täheldati progressioonivaba elulemuse statistiliselt olulist pikenemist patsientidel, kes said bevatsizumabi annuses 7,5 mg/kg iga 3 nädala järel kombinatsioonis kemoteeraapiaga 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                              |                                           |                             |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|
| Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud) <sup>2</sup> | CP<br>(n=764)<br>16,9                     | CPB7.5+<br>(n=764)<br>19,3  |
| Riskitiheduste suhe [95% CI] <sup>2</sup>               | 0,86 [0,75; 0,98]<br>(p-väärtus=0,0185)   |                             |
| Objektiivse ravivastuse määr <sup>1</sup>               |                                           |                             |
| Ravivastuse määr                                        | CP<br>(n=277)<br>54,9%                    | CPB7.5+<br>(n=272)<br>64,7% |
|                                                         | (p-väärtus=0,0188)                        |                             |
| Üldine elulemus <sup>3</sup>                            |                                           |                             |
| Mediaan (kuud)                                          | CP<br>(n=764)<br>58,0                     | CPB7.5+<br>(n=764)<br>57,4  |
| Riskitiheduste suhe [95% CI]                            | 0,99 [0, 85; 1, 15]<br>(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 riskitiheduste suhet 0,79 (95% CI: 0,68-0,91, 2-poolne logaritmiline astak-p-väärtus 0,0010); progressioonivaba elulemuse mediaan CP grupis on 16,0 kuud ja CPB7.5+ grupis 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>  |                       |                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|
| Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)<br>Riskitiheduste suhe (95% CI) <sup>4</sup> | CP<br>(n=368)<br>17,7 | CPB7.5+<br>(n=383)<br>19,3<br>0,89 (0,74; 1,07) |
| Suboptimaalselt eemaldatud III staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid <sup>3</sup> |                       |                                                 |
| Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)<br>Riskitiheduste suhe (95% CI) <sup>4</sup> | CP<br>(n=154)<br>10,1 | CPB7.5+<br>(n=140)<br>16,9<br>0,67 (0,52; 0,87) |
| IV staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid                                          |                       |                                                 |
| Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)<br>Riskitiheduste suhe (95% CI) <sup>4</sup> | CP<br>(n=97)<br>10,1  | CPB7.5+<br>(n=104)<br>13,5<br>0,74 (0,55; 1,01) |

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

<sup>2</sup>Jäakkasvajaga või ilma.

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

<sup>4</sup>Võrreldes kontrollgrupiga.

#### Emakakaelavähk

##### GOG-0240

Bevatsizumabi 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> intravenoosselt 24 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt 2. päeval iga 3 nädala järel (q3w); või  
paklitakseeli 175 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt 3 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt 2. päeval (q3w); või  
paklitakseeli 175 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt 3 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt 1. päeval (q3w);
- paklitakseeli 135 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt 24 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt 2. päeval pluss bevatsizumabi 15 mg/kg intravenoosselt 2. päeval (q3w); või  
paklitakseeli 175 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt 3 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt 2. päeval pluss bevatsizumabi 15 mg/kg intravenoosselt 2. päeval (iga 3 nädala järel); või

paklitakseeli 175 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt 3 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt 1. päeval pluss bevatsizumabi 15 mg/kg intravenoosselt 1. päeval (iga 3 nädala järel);

- paklitakseeli 175 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt 3 tunni jooksul 1. päeval ja topotekaani 0,75 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt 30 minuti jooksul päevadel 1-3 (q3w);
- paklitakseeli 175 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt 3 tunni jooksul 1. päeval ja topotekaani 0,75 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt 30 minuti jooksul päevadel 1-3 pluss bevatsizumabi 15 mg/kg intravenoosselt 1. päeval (q3w).

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+bevatsizumabi rühmas; 9,3% ainult kemoterapia rühma patsientidest ja 7,5% kemoterapia+bevatsizumabi rühma patsientidest oli üle 65-aastased.

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

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus ja objektiivse ravivastuse määr. Esmase analüüsi ja järelkontrolli analüüsi tulemused on esitatud bevatsizumabiga ravi ja uuringuravi järgi vastavalt tabelites 20 ja 21.

**Tabel 20: Efektiivsuse tulemused uuringust GOG-0240 bevatsizumabiga ravi järgi**

|                                                          | Kemoteraapia<br>(n=225)                                 | Kemoteraapia +<br>bevatsizumab<br>(n=227) |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Esmane tulemusnäitaja                                    |                                                         |                                           |
| Üldine elulemus - esmane analüüs <sup>6</sup>            |                                                         |                                           |
| Mediaan (kuud) <sup>1</sup>                              | 12,9                                                    | 16,8                                      |
| Riskitiheduste suhe [95% CI]                             | 0,74 [0,58; 0,94]<br>(p-väärtus <sup>5</sup> =0,0132)   |                                           |
| Üldine elulemus - järelkontrolli analüüs <sup>7</sup>    |                                                         |                                           |
| Mediaan (kuud) <sup>1</sup>                              | 13,3                                                    | 16,8                                      |
| Riskitiheduste suhe [95% CI]                             | 0,76 [0,62; 0,94]<br>(p-väärtus <sup>5,8</sup> =0,0126) |                                           |
| Teised tulemusnäitajad                                   |                                                         |                                           |
| Progressioonivaba elulemus - esmane analüüs <sup>6</sup> |                                                         |                                           |
| Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud) <sup>1</sup>  | 6,0                                                     | 8,3                                       |
| Riskitiheduste suhe [95% CI]                             | 0,66 [0,54; 0,81]<br>(p-väärtus <sup>5</sup> < 0,0001)  |                                           |
| Parim üldine ravivastus - esmane analüüs <sup>6</sup>    |                                                         |                                           |
| 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 21: Üldise elulemuse tulemused uuringust GOG-0240 uuringuravi järgi**

| Ravivõrdlus                                                     | Muu tegur                    | Üldine elulemus - esmane analüüs <sup>1</sup><br>Riskitiheduste suhe (95% CI) | Üldine elulemus - järelkontrolli<br>analüüs <sup>2</sup><br>Riskitiheduste suhe (95% CI) |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bevatsizumab<br>vs.<br>bevatsizumabita                          | tsisplatiin+<br>paklitakseel | 0,72 (0,51; 1,02)<br>(17,5 vs. 14,3 kuud; p=0,0609)                           | 0,75 (0,55; 1,01)<br>(17,5 vs. 15,0 kuud; p=0,0584)                                      |
|                                                                 | topotekaan+<br>paklitakseel  | 0,76 (0,55; 1,06)<br>(14,9 vs. 11,9 kuud; p=0,1061)                           | 0,79 (0,59; 1,07)<br>(16,2 vs. 12,0 kuud; p=0,1342)                                      |
| Topotekaan+<br>paklitakseel vs.<br>tsisplatiin+<br>paklitakseel | bevatsizumab                 | 1,15 (0,82; 1,61)<br>(14,9 vs. 17,5 kuud; p=0,4146)                           | 1,15 (0,85; 1,56)<br>(16,2 vs. 17,5 kuud; p=0,3769)                                      |
|                                                                 | bevatsizumabit<br>a          | 1,13 (0,81; 1,57)<br>(11,9 vs. 14,3 kuud; p=0,4825)                           | 1,08 (0,80; 1,45)<br>(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 Ravimiamet 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 kasvaja), munajuhakartsinoomi (v.a rabdomüosarkoom ja idurakulised kasvaja), 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 ( $125\text{--}350\text{ mg/m}^2$ ) üks kord iga kahe nädala tagant kuni haiguse progresseerumiseni. Puudus objektiivne (osaline või täielik) radioloogiline ravivastus (MacDonaldi kriteeriumid). Toksilisus ja kõrvaltoimed hõlmasid arteriaalset hüpertensiooni ja väsimust, samuti kesknärvisüsteemi isheemiat koos ägeda neuroloogilise defitsiidiga.
- Retrospektiivses ühe raviautuse 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 ( $125\text{ mg/m}^2$ ) iga 2 nädala järel. Täielikku ravivastust ei saavutanud ükski ning osalise ravivastuse saavutas kaks patsienti (MacDonaldi 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 intravenoosselt.

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 sensitiivsusanalüüsist ja kliiniliselt olulistest alamrühmade 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 bevatsizumabi lisamisel RT/T-le (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

#### *Pehme kudedesarkoom*

Randomiseeritud II faasi uuringus (BO20924) said kõik 154 patsienti vanuses  $\geq 6$  kuud kuni  $< 18$  aastat, kellel oli esmaselt diagnoositud metastaatiline rabdomüosarkoom või pehme kudedesarkoom (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). Sõltumatu 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%) kemoteraapia rühmas ja 34 patsienti 63-st (54,0%, 95% CI: 40,9%; 66,6%) bevatsizumabi + kemoteraapia rühmas. Üldise elulemuse (OS) lõppanalüüs ei näidanud märkimisväärset kliinilist kasu bevatsizumabi lisamisel kemoteraapiale selles patsiendirühmas.

Kliinilises uuringus BO20924 ei täheldatud bevatsizumabi 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 soliidtuumoriga patsientidel. Kõigis kliinilistes uuringutes manustati bevatsizumabi intravenoosse infusioonina. Infusiooni kiirus sõltus taluvusest, esialgse infusiooni kestus oli 90 minutit. Bevatsizumabi farmakokineetika oli lineaarne annusevahemikus 1-10 mg/kg.

### Jaotumine

Tsentraalse jaotusruumala (V<sub>c</sub>) 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<sub>p</sub>) 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<sub>c</sub> (+ 20%) kui naispatsientidel.

### Biotransformatsioon

Bevatsizumabi metabolismi uuring küülikutel pärast <sup>125</sup>I-bevatsizumabi ühekordset intravenoosset 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 terminaalse poolväärtusaja.

### Eritumine

Kliirensi väärtus on keskmiselt 0,188 ja 0,220 l/päevas vastavalt nais- ja meespatsientidel. Pärast kehakaalu järgi korrigeerimist oli meespatsientidel suurem bevatsizumabi kliirens (+17%) kui naispatsientidel. Vastavalt kahekambrielsele 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 erirühmades

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 patsiendil (1,4-17,6-aastased kehakaaluga 11,6-77,5 kg) uuringus BO20924 ja 59 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 lõtkudes 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine ning 4.8. Kõrvaltoimed.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumfosfaat (E339)  
 $\alpha,\alpha$ -trehaloosdihüdraat  
Polüsorbaat 20 (E432)  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

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

### 6.3 Kõlblikkusaeg

#### Avamata viaal

2 aastat.

#### Lahjendatud ravimpreparaat

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 30°C pärast lahjendamist 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahusega. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes 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 kontsentrati viaalis (I tüüpi läbipaistev klaas), mis on suletud 20 mm Fluroteciga kaetud klorobutüülist korgiga ja kaetud alumiiniumkorgiga, millel on plastist eemaldatav kate, ning sisaldab 100 mg bevatsizumabi. Viaalid on pakitud 1 või 5 viaali sisaldavatesse karpidesse.

16 ml kontsentrati viaalis (I tüüpi läbipaistev klaas), mis on suletud 20 mm Fluroteciga kaetud klorobutüülist korgiga ja kaetud alumiiniumkorgiga, millel on plastist eemaldatav kate, ning sisaldab 400 mg bevatsizumabi. Viaalid on pakitud 1, 2 või 3 viaali sisaldavatesse karpidesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lextemy't peab valmistama tervishoiutöötaja aseptika nõudeid järgides, et tagada valmislahuse steriilsus. Lextemy ettevalmistamisel peab kasutama steriilset nõela ja süstalt.

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 Lextemy 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 Lextemy ja polüvinüülkloriidist või polüolefiinist kottide või infusioonisüsteemide vahel.

Lextemy on ainult ühekordseks kasutamiseks, sest ei sisalda säilitusaineid.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

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

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviniameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

## II LISA

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

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

### Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **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 ohutusuaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuaruannete 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 Raviameti 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.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

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

#### **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

Ravimil on müügiluba lõppenud

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

Lextemy 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
*bevacizumabum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks viaal sisaldab 100 mg bevatsizumabi.

**3. ABIAINED**

*Natrii phosphas (E339), α, α - trehalosum dihydricum, polysorbatum 20 (E432), aqua ad iniectabile.*

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal 4 ml

5 viaali 4 ml

100 mg/4 ml

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

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)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUDJÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/20/1516/001 - 1 viaal  
EU/1/20/1516/002 - 5viaali

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED</b> |
|------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

Ravimil on müügiluba lõppenud

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

**VIAAL**

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

Lextemy 25 mg/ml steriilne kontsentraat  
*bevacizumabum*  
i.v. pärast lahjendamist

**2. MANUSTAMISVIIS**

**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**

Lextemy 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
*bevacizumabum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks viaal sisaldab 400 mg bevatsizumabi.

**3. ABIAINED**

*Natrii phosphas (E339),  $\alpha$ ,  $\alpha$  - trehalosum dihydricum, polysorbatum 20 (E432), aqua ad iniectabile.*

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal 16 ml  
2 viaali 16 ml  
3 viaali 16 ml

400 mg/16 ml

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

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)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUDJÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/20/1516/003 - 1 viaal  
EU/1/20/1516/004 - 2 viaali  
EU/1/20/1516/005 - 3 viaali

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED</b> |
|------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

Ravimil on müügiluba lõppenud

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

**VIAAL**

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

Lextemy 25 mg/ml steriilne kontsentraat  
*bevacizumabum*  
i.v. pärast lahjendamist

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

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

400 mg/16 ml

**6. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

#### **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Lextemy 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat bevatsizumab (bevatsizumabum)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4 lõppu.

#### 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 Lextemy ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lextemy manustamist
3. Kuidas Lextemy't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lextemy't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

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

Lextemy 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 lümfisoonete 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.

Lextemy on ravim, mida kasutatakse jämesoole, st käärsoole või pärasoole kaugelearenenud vähi raviks täiskasvanud patsientidel. Lextemy't manustatakse kombinatsioonis fluoropürimidiini sisaldava keemiaraviga.

Lextemy't kasutatakse ka metastaatilise rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidel. Rinnanäärmevähi ravis manustatakse seda koos keemiaravi preparaadiga, nagu paklitakseel või kapetsitaabin.

Lextemy't kasutatakse ka kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel. Lextemy't manustatakse koos platiinapreparaati sisaldava keemiaraviga.

Lextemy't kasutatakse ka kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kui vähirakkudes on spetsiifilised mutatsioonid epidermaalse kasvufaktori retseptoriks (EGFR) nimetatud valgus. Lextemy't manustatakse koos erlotiniibiga.

Lextemy't kasutatakse ka kaugelearenenud neeruvähi raviks täiskasvanud patsientidel. Neeruvähiga patsientidel manustatakse seda koos teist tüüpi ravimiga, mida nimetatakse interferooniks.

Lextemy't kasutatakse ka kaugelearenenud epitealiaalse munasarja-, munajuha- või esmase kõhukelmevähi raviks täiskasvanud patsientidel. Epitealiaalse munasarja-, munajuha- või esmase kõhukelmevähi patsientidel manustatakse seda koos karboplatiini ja paklitakseeliga.

Lextemy't kasutatakse ka püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanud patsientidel. Lextemy't 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 Lextemy manustamist

### Lextemy't ei tohi manustada:

- kui olete bevatsizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline (ülitundlik).
- kui olete allergiline (ülitundlik) hiina hamstri munasarjaraku (CHO) produktide või muude rekombinantsete inimese või humaniseeritud antikehade suhtes.
- kui olete rase.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Lextemy manustamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- On võimalik, et Lextemy võib suurendada soole seina aukude tekkimise ohtu. Kui teil on mõni haigusseisund, mis põhjustab põletikku kõhuõõnes (nt divertikuliit, maohaavandid, keemiaraviga seotud koliit e jämesoolepõletik), palun arutage seda oma arstiga.
- Lextemy võib suurendada kahe elundi või veresoone vahelise ebanormaalse ühenduse või läbipääsu tekkimise riski. Kui teil on püsiv, retsidiveerunud või metastaatiline emakakaelavähk, võib suurened oht ühenduste tekkeks tupe ja ükskõik milliste sooleosade vahel.
- See ravim võib suurendada verejooksu riski või suurendada pärast operatsiooni haavade paranemisega seotud probleeme. 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.
- Lextemy võib suurendada naha või naha all asuvate sügavamate kihtide tõsiste infektsioonide tekkimise riski, eriti kui teil on sooleseinas auke või probleeme haava paranemisega.
- Lextemy võib suurendada kõrge vererõhu esinemissagedust. Kui teil on kõrge vererõhk, mis ei allu hästi vererõhku alandavate ravimite toimele, palun pidage nõu oma arstiga, sest tähtis on enne Lextemy'ga ravi alustamist kontrollida, kas teie vererõhk on kontrolli all.
- Kui teil on või on olnud aneurüsm (veresoone seina laienemine ja nõrgenemine) või veresoonte seina rebend.
- See ravim suurendab riski valgu eritumiseks uriiniga, eriti kui teil on juba kõrge vererõhk.
- Verehüüvete tekkimise oht arterites (teatud tüüpi veresooned) võib suurened, kui olete üle 65-aastane, kui teil on diabeet või kui teil on varem esinenud verehüübeid arterites. Palun pidage nõu oma arstiga, sest verehüübed võivad põhjustada südame- ja ajurabandust.
- Lextemy võib suurendada ka verehüüvete tekkimise ohtu 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 Lextemy võib põhjustada verejooksu teie ajus ja selle ümbruses. Palun arutage seda oma arstiga, kui teil on metastaatiline vähk, mille siirded on ajus.
- On võimalik, et Lextemy võib suurendada teie kopsude verejooksu riski, sealhulgas riski kõhida või sülitada verd. Palun pidage nõu oma arstiga, kui olete seda eelnevalt täheldanud.
- Lextemy võib suurendada südame nõrgenemise riski. Tähtis on arsti teavitada sellest, kui te olete kunagi saanud antratsükliini (näiteks doksorubiitsiini, mis on spetsiifiline teatud vähkide raviks kasutatav keemiaravi preparaat) või rindkere kiiritusravi või kui te põete südamehaigust.
- See ravim võib põhjustada infektsioone ja vähendada teie neutrofiilide arvu (teatud tüüpi vererakke, mis on olulised teie bakterite eest kaitsmiseks).
- Võimalik, et Lextemy võib põhjustada ülitundlikkus- ja/või infusioonireaktsioone (reaktsioonid, mis on seotud teie ravimi süstimisega). Palun teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde,

- kui teil on kunagi varem esinenud süstimise järgseid probleeme, näiteks pearinglust/minestustunnet, hingeldust, paistetust või nahalöövet.
- Lextemy'ga on seostatud haruldast neuroloogilist kõrvaltoimet, mida nimetatakse pöörduvaks posterioorse 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 Lextemy manustamist või Lextemy'ga ravi ajal:

- kui teil on esinenud valu suus, hammastes ja/või lõualuus, turse või haavandid suuõõnes, tuimus või raskustunne lõualuus või hammaste logisemine, teavitage sellest koheselt oma arsti ja hambaarsti.
- kui vajate invasiivset hambaravi või hambakirurgiat, öelge oma hambaarstile, et teid ravitakse Lextemy'ga, eriti siis, kui saate või olete saanud verre süstitavat bisfosfonaati.

Teile võidakse soovitada, et läbiksite enne Lextemy'ga ravi alustamist hammaste kontrolli.

### **Lapsed ja noorukid**

Lextemy't ei ole soovitatav kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta, sest ravimi ohutus ja tõhusus nendel patsientidel ei ole tõestatud.

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

### **Muud ravimid ja Lextemy**

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

Lextemy kasutamine koos ühe teise sunitiniibimalaadiks (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 rinnanäärmevähi raviks platinapreparaati või taksaani sisaldavat ravi. Nende ravimite kasutamisel koos Lextemy'ga 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. Lextemy võib kahjustada loodet, takistades uute veresoonte teket. Arst annab teile nõu rasestumisvastaste meetodite kohta, mida peate kasutama ravi ajal Lextemy'ga ja vähemalt 6 kuud pärast Lextemy viimase annuse manustamist.

Teavitage otsekohe oma arsti, kui te olete rase, rasestute ravi ajal või kavatsete lähiajal rasestuda.

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

Lextemy 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 Lextemy vähendaks autojuhtimise või masinate või mehhanismide kasutamise võimet. Kuid Lextemy 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.

### **Lextemy sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab 4,196 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 4 ml viaalis. See on võrdne 0,21%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Ravim sisaldab 16,784 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 16 ml viaalis. See on võrdne 0,84%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

## **3. Kuidas Lextemy't manustatakse**

### **Annustamine ja manustamise sagedus**

Lextemy 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 Lextemy annuse. Te saate ravi Lextemy'ga üks kord iga 2 või 3 nädala järel. Infusioonide arv sõltub sellest, kuidas te ravile reageerite. Ravi jätkub senikaua, kuni Lextemy ei ole enam võimeline takistama tuumori kasvu. Arst arutab seda teiega.

### **Manustamisviis ja -tee**

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

### **Lextemy 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.

### **Lextemy 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;
- auk sooleseinas;
- ebanormaalne torujas ühendus ehk uuris hingetoru ja söögitoru, siseorganite ja naha vahel, tupe ja soole mis tahes osade vahel või muude kudede vahel, mis normaalselt ei ole ühendatud (fistul) ja mis on teie arsti hinnangul tõsine;
- naha või sügavamate nahakihtide tõsised infektsioonid;
- verehüüve arterites;
- verehüüve teie kopsude veresoontes;
- mistahes tõsine verejooks.

### **Kui manustatakse liiga palju Lextemy't**

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

### **Kui Lextemy annus jääb manustamata**

- teie arst otsustab, millal teile järgmine Lextemy annus manustatakse. Arutage seda oma arstiga.

### **Kui te lõpetate Lextemy kasutamise**

Lextemy'ga ravi lõpetamisel võib lõppeda toime tuumori kasvule. Ärge lõpetage ravi Lextemy'ga, 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 Lextemy kasutamisel koos keemiaraviga. See ei tähenda tingimata seda, et need kõrvaltoimed olid just Lextemy'st 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** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st), on:

- kõrge vererõhk;
- käte või jalgade tuimus või kipitus;
- vererakkude, sealhulgas vere valgeliblede, mis aitavad võidelda infektsioonide vastu (sellega võib kaasneda palavik), ja rakkude, mis aitavad verel hüübida, arvu vähenemine;
- nõrkustunne ja energia puudumine;
- väsimus,
- kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu.

Tõsised kõrvaltoimed, mida võib esineda **sageli** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st), on:

- soolemulgustus;
- verejooks, sealhulgas verejooks kopsudest mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel;
- arterite sulgus verehüübega;
- veenide sulgus verehüübega;
- kopsude veresoonte sulgus verehüübega;
- jalaveenide sulgus verehüübega;
- südamepuudulikkus;
- haava paranemise probleemid pärast operatsiooni;
- punetus, ketendus, tundlikkus, valu või villid sõrmedel või jalgadel;
- vähenenud punaliblede arv veres;
- energia puudus;
- mao ja soolte häired;
- lihas- ja liigesvalu, lihasnõrkus;
- suukuivus koos janu ja/või uriini vähenemise või tumenemisega;
- suu ja soolte limaskesta, kopsude ja hingamisteede, reproduktiiv- ja kuseteede põletikud;
- haavandid suus ja söögitorus, mis võivad olla valulikud ja põhjustada neelamisraskusi;
- valu, sealhulgas peavalu, seljavalu ning valu vaagna- ja päraku piirkonnas;
- piirdunud mäda kolle;
- infektsioon, eriti infektsioon veres või kusepõies;
- vähenenud aju verevarustus või insult;
- unisus;
- ninaverejooks;
- suurenenud südame löögisagedus (pulss);
- soolesulgus;
- ebanormaalne uriinianalüüsi tulemus (valk uriinis);
- hingeldus või madal hapnikusisaldus veres;

- naha või sügavamate nahakihtide infektsioonid;
- fistul: ebanormaalne torujas ühendus siseorganite ja naha või muude kudede vahel, mis normaalselt ei ole ühendatud, sealhulgas tupe ja soole vahelised ühendused emakakaelavähiga patsientidel.

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

- naha või naha all asuvate sügavamate kihtide tõsised infektsioonid, eriti kui teil on sooleseinas auke või probleeme haava paranemisega;
- allergilised reaktsioonid (ilminguteks võivad olla hingamisraskused, näo punetus, lööve, madal vererõhk või kõrge vererõhk, madal vere hapnikusisaldus, valu rinnus või iiveldus/oksendamine);
- negatiivne mõju naise võimele lapsi saada (täiendavaid soovitusi vt kõrvaltoimete loetelu all olevates lõikudes);
- ajuhaigus koos sümptomitega, mille hulka kuuluvad epileptilised hood (tõmbused), peavalu, segasustunne ja nägemishäired (posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom ehk PRES);
- sümptomid, mis viitavadaju normaalse funktsiooni muutustele (peavalud, nägemishäired, segasus või krambid) ja kõrge vererõhk;
- veresoone seina laienemine ja nõrgenemine või rebend veresoonte seinas (aneurüsmid ja arteri dissektsioonid);
- neeru väga väikese(t)e veresoon(t)e ummistumine;
- ebanormaalselt kõrge vererõhk kopsuveresoontes, mis paneb südame parema poole normaalsest raskemini tööle;
- auk kõhreseinast, mis eraldab ninasõõrmeid;
- auk maos või sooltes;
- mao või peensoole limaskestast avatud haav või auk (sümptomiteks võivad olla kõhuvalu, puhitus, must tõrvataoline väljaheide või veri väljaheites või veri okses);
- verejooks jämesoole alaosast;
- igemekahjustused koos lõualuu paljastumisega, mis ei parane ja millega võib kaasneda ümbritseva koe valu ja põletik (täiendavate soovitusete saamiseks vaadake kõrvaltoimete loetelu all olevaid lõike);
- auk sapipõies (sümptomiteks võivad olla kõhuvalu, palavik ja iiveldus/oksendamine).

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

**Väga sagedad** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 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.

**Sagedad** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st) 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;
- vere valgeliblede ja verehüübimises osalevate rakkude arvu vähenemine veres;
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- peavalu;
- väsimus;

- kõrge vererõhk.

Lextemy võib põhjustada ka kõrvalekaldeid arsti poolt määratud laborianalüüsides. Nendeks on vere valgeliblede, eriti neutrofiilide (vere teatud tüüpi valgelibled, mis aitavad kaitsta infektsioonide eest) arvu vähenemine, valgu leid uriinis, kaaliumi, naatriumi või fosfori (mineraalained) 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 vere punalibledes) 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 menstruatsioonid ära jäänud ning nende viljakus võib langeda. Kui kaalute laste saamist, arutage seda oma arstiga enne ravi alustamist.

Lextemy 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. Lextemy süstimisel otse silma (ravimi kasutamine registreerimata ehk 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 teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infõlehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [Vifisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Lextemy't 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 Lextemy't, kui te märkate enne manustamist lahuses võõrosakesi või värvuse muutust.

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

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Lextemy 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.
- Teised koostisosad on naatriumfosfaat (E339),  $\alpha,\alpha$ -trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20 (E432) ja süstevesi. Vt lõik 2 „Lextemy sisaldab naatriumi“.

### Kuidas Lextemy välja näeb ja pakendi sisu

Lextemy on infusioonilahuse kontsentraat. Kontsentraat on läbipaistev või kergelt opalestseeruv, värvitu kuni helepruun vedelik, milles puuduvad nähtavad osakesed. See on villitud kummikorgiga klaasviaali. 4 ml viaalid on saadaval 1 või 5 viaali sisaldavate karpidena. 16 ml viaalid on saadaval 1, 2 või 3 viaali sisaldavate karpidena.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloo hoidja

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

### Tootjad

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

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Höhe  
Hessen, 61352  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### България

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

#### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Mylan Denmark ApS  
Tlf: + 45 28116932

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Mylan Österreich GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud