

ILISA
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

Alymsys 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 25 mg bevatsizumabi*.

Üks 4 ml viaal sisaldab 100 mg bevatsizumabi.

Üks 16 ml viaal sisaldab 400 mg bevatsizumabi.

Lahjendamise ja teisi käsitlemise soovitusi vt lõik 6.6.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Värvitu kuni kollakas või pruunikas veiklev vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Alymsys kombinatsioonis fluoropürimidiini sisaldava keemiaraviga on näidustatud käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga täiskasvanud patsientide raviks.

Alymsys kombinatsioonis paklitakseliga on näidustatud metastaatilise rinnanäärmevähiga täiskasvanud patsientide esmavaliku raviks. Lisateavet inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptori (*human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) staatuse kohta vt lõik 5.1.

Alymsys kombinatsioonis kapetsitabiiniga on näidustatud metastaatilise rinnanäärmevähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidele, kellel muid keemiaravi võimalusi, sh taksaane ja antratsükliine, ei peeta sobivaks. Patsientidel, kellel on viimase 12 kuu vältel kasutatud adjuvantraviks taksaane ja antratsükliine sisaldavaid keemiaravi skeeme, ei tohi Alymsysi kombinatsioonis kapetsitabiiniga kasutada. Lisateave HER2 staatuse kohta vt lõik 5.1.

Alymsys, lisatuna platinapreparaati sisaldavale keemiaravile, on näidustatud kirurgiliselt mitteopereeritava kaugelearenenud metastaatilise või retsidiveerunud, valdavalt mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanud patsientide esmavaliku raviks.

Alymsys 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).

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

Alymsys kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga on näidustatud kauglearenenud (FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*)) staadiumid III B, III C ja IV) epiteeliale munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähiga täiskasvanud patsientide esmavaliku raviks (vt lõik 5.1).

Alymsys kombinatsioonis karboplatiini ja gemtsitabiiniga või kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on tekkinud platinapreparaadile tundliku epiteeliale munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi esimene retsidiiv ning kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste vaskulaarse endoteeli kasvufaktori (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega.

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ärge loksutage viaali.

Alymsysi peab manustama antineoplastiliste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

Käärsoole või pärasoole metastaatiline kartsinoom

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

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

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Alymsysi 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 veeniinfusiooni teel.

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi kombinatsioonis platinapreparaati sisaldava keemiaraviga

Alymsysi manustatakse lisaks platinapreparaati sisaldava keemiaravile kuni 6 ravitsükli jooksul, millele järgneb Alymsysi manustamine monoterapiiana kuni haiguse progresseerumiseni.

Alymsysi soovitatav annus on 7,5 mg/kg või 15 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna veeni infusiooni teel.

Mõlema annuse (7,5 mg/kg ja 15 mg/kg) puhul on tõestatud kliiniline kasu mitteväikerakk-kopsuvähiga 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 Alymsysi ja erlotiniibi kombinatsioonravi alustamist tuleb teha EGFR-i mutatsiooni analüüs. Tähtis on valida hästi valideeritud ja stabiilne määramismeetod, vältimaks valenegatiivseid või valepositiivseid tulemusi.

Erlotiniibile lisatud Alymsysi soovitatav annus on 15 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna veeni infusiooni teel.

Ravi erlotiniibile lisatud Alymsysiga on soovitatav jätkata kuni haiguse progresseerumiseni.

Teavet erlotiniibi annustamise ja manustamisviisi kohta vt erlotiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kaugelearenenud ja/või metastaatiline neerurakuline vähk

Alymsysi soovitatav annus on 10 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 2 nädala järel, manustatuna veeni infusiooni teel.

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

Epiteliaalne munasarja-, munajuha- ja primaarne kõhukelmevähk

Esmavaliku ravi

Alymsysi manustatakse lisaks karboplatiinile ja paklitakselile kuni 6 ravitsükli jooksul, millele järgneb Alymsysi manustamine monoterapiana kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt 15 kuu vältel või kuni vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, olenevalt sellest, mis ilmneb varem.

Alymsysi soovitatav annus on 15 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna veeniinfusiooni teel.

Plaatinapreparaadile tundliku retsidiivi ravi

Alymsysi manustatakse kas kombinatsioonis karboplatiini ja gemtsitabiiniga 6 ravitsükli ja kuni 10 ravitsükli jooksul või kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga 6 ravitsükli ja kuni 8 ravitsükli jooksul, millele järgneb Alymsysi jätkuv kasutamine monoterapiana kuni haiguse progresseerumiseni. Alymsysi soovitatav annus on 15 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna veeni infusiooni teel.

Plaatinapreparaadi suhtes resistentse retsidiivi ravi

Alymsysi manustatakse kombinatsioonis ühe järgmise ravimiga: topotekaan (manustatuna üks kord nädalas) või pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin. Alymsysi soovitatav annus on 10 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 2 nädala järel, manustatuna veeni infusiooni teel. Kui Alymsysi manustatakse kombinatsioonis topotekaaniga (mida manustatakse iga 3-nädalase tsükli 1 ... 5. päeval), on Alymsysi soovitatav annus 15 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna veeni infusiooni teel. Ravi on soovitatav jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni (vt lõik 5.1, uuring MO22224).

Emakakaelavähk

Alymsysi manustatakse kombinatsioonis ühe järgmise keemiaravi skeemiga: paklitakseel ja tsisplatiin või paklitakseel ja topotekaan.

Alymsysi soovitatav annus on 15 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna veeni infusiooni teel.

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

Patsientide erirühmad

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole vaja annust kohandada.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole ohutust ega 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

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

Ravimit ei tohi manustada kiire veenisüsti ehk boolusena.

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

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6. Alymsysi infusioonilahuseid ei tohi manustada koos glükoosilahustega ega nendega segada. 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 munasarja (*Chinese hamster ovary*, CHO) rakkudes toodetud või teiste rekombinantsete inimese või inimesele omaseks muudetud antikehade suhtes.
- Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Seedetrakti perforatsioonid ja fistulid (vt lõik 4.8)

Patsientidel võib bevatsizumabiga ravi 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 riskitegur püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks bevatsizumabi saavatel patsientidel ning kõigil 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 Vähiinstituudi kõrvaltoimete terminoloogia üldised kriteeriumid (*US National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v.3)], tuleb Alymsysiga ravi alatiseks lõpetada. Teave bevatsizumabiga ravi jätkamise kohta teiste fistulitega patsientidel on piiratud.

Kui tekib sisemine fistul, mis ei ole seotud seedetraktiga, tuleb kaaluda Alymsysiga ravi lõpetamist.

Haavaparanemise komplikatsioonid (vt lõik 4.8)

Bevatsizumab võib mõjutada negatiivselt haavaparanemise protsessi. Teatatud on haavaparanemise tõsistest komplikatsioonidest (sh anastomooside komplikatsioonid), mis on lõppenud surmaga. Ravi ei tohi alustada vähemalt 28 päeva jooksul pärast suurt operatsiooni ega enne operatsioonihaava täielikku paranemist. 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 teatatud nekrotiseerivast fastsiidist, sh surmaga lõppenud juhtudest. See haigusseisund tekib tavaliselt sekundaarselt haavaparanemise komplikatsioonide, seedetrakti perforatsiooni või fistuli moodustumise tagajärjel. Nekrotiseeriva fastsiidi tekkimisel tuleb Alymsysiga ravi katkestada ning alustada kohe asjakohast 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 Alymsysiga ravi alustamist piisaval määral ravile allutatud. Puuduvad andmed bevatsizumabi toime kohta patsientidele, kellel oli bevatsizumabiga ravi alustamise ajal ravile allumatu hüpertensioon.

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 keemiaravi. Ravi Alymsysiga tuleb alatiseks lõpetada, kui meditsiiniliselt oluline hüpertensioon ei allu piisaval määral hüpertensioonivastasele ravile või kui patsiendil tekib hüpertensiivne kriis või hüpertensiivne entsefalopaatia.

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (vt lõik 4.8)

Bevatsizumabiga ravitud patsientidel on harva teatatud nähtude ja sümptomite tekkest, mis on iseloomulikud posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomile (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES), harvaesinevale neuroloogilisele häirele, mille nähud ja sümptomid võivad olla (koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma) muuhulgas krambihood, peavalu, vaimse seisundi muutused, nägemishäired või kortikaalne pimesus. PRES diagnoosi peab kinnitama aju pildidiagnostika, eelistatavalt magnetresonantstomograafia (MRT). Patsientidel, kellel tekib PRES, on soovitatav spetsiifiliste sümptomite ravi (sh hüpertensiooni ravi) koos Alymsysi ravi katkestamisega. Bevatsizumabiga ravi taasalustamise ohutus PRES-i anamneesiga patsientidel ei ole teada.

Proteinuuria (vt lõik 4.8)

Hüpertensiooni anamneesiga patsientidel võib bevatsizumabiga ravi ajal olla suurenenud risk proteinuuria tekkeks. Tõendid viitavad sellele, et kõigi raskusastmetega (NCI-CTCAE v.3) proteinuuria võib olla annusega seotud. Proteinuuria kontroll uriini ribatestiga on soovitatav enne ravi alustamist ja selle ajal. 4. astme proteinuuriat (nefrootiline sündroom) täheldati kuni 1,4% 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 kõrvaltoimete, sh insuldid, transitoorsed isheemilised atakid ja müokardiinfarkt, esinemissagedus suurem patsientidel, kes said bevatsizumabi kombinatsioonis keemiaraviga, kui ainult keemiaravi saanud patsientidel.

Patsientidel, kes saavad bevatsizumabi koos keemiaraviga ja kellel on anamneesis arteriaalne trombemboolia, diabeet või kes on üle 65 aasta vanused, on suurem risk arteriaalsete trombemboolsete kõrvaltoimete tekkeks ravi ajal. Nende patsientide ravimisel Alymsysiga peab olema ettevaatlik.

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

Venoosne trombemboolia (vt lõik 4.8)

Bevatsizumabiga ravi ajal võib esineda venoossete trombemboolsete kõrvaltoimete, sh kopsuemboolia tekkerisk.

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

Alymsysiga ravi tuleb alatiseks lõpetada patsientidel, kellel tekivad eluohtlikud (4. aste) trombemboolsed kõrvaltoimed, sh kopsuemboolia (NCI-CTCAE v.3). ≤ 3. astme (NCI-CTCAE v.3) trombemboolsete kõrvaltoimetega patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Verejooks

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

Tavapäraselt jäeti bevatsizumabiga tehtud kliinilistest uuringutest välja pildidiagnostika meetoditega või nähtude ja sümptomite alusel diagnoositud ravimata kesknärvisüsteemi (KNS) metastaasidega patsiendid. Seetõttu ei ole randomiseeritud kliinilistes uuringutes nendel patsientidel KNS-i verejooksu riski prospektiivselt hinnatud (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida KNS-i verejooksu nähtude ja sümptomite suhtes ning intrakraniaalse verejooksu korral tuleb Alymsysiga ravi lõpetada.

Puuduvad andmed bevatsizumabi ohutusprofili kohta patsientidel, kellel on kaasasündinud hemorraagiline diatees, omandatud koagulopaatia või kes saavad enne bevatsizumabiga ravi alustamist trombemboolia raviks täisannuses antikoagulante, kuna need patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja. Seetõttu on vajalik ettevaatus enne ravi alustamist neil patsientidel. Samas ei täheldatud ravi ajal tekkinud veenitromboosiga patsientidel täisannuses varfariini ja bevatsizumabi samaaegse kasutamise korral 3. või raskema astme verejooksu esinemissageduse suurenemist (NCI-CTCAE v.3).

Kopsuverejooks/veriköha

Bevatsizumabiga ravi saavatel mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel võib esineda risk raske ja mõnel juhul surmaga lõppeva kopsuverejooksu / veriköha tekkeks. Patsiente, kellel on hiljuti esinenud kopsuverejooksu/veriköha (> 2,5 ml helepunast verd) ei tohi Alymsysiga ravida.

Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

VEGF-rajate inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteridissektsioonide teket. Enne ravi alustamist Alymsysiga tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või aneurüsm anamneesis) 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 Alymsysiga.

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

Uuringus AVF3694g antratsükliinidega ravi saanud patsientidel, kes ei olnud varem antratsükliine saanud, ei täheldatud antratsükliini + bevatsizumabi rühmas ühegi raskusastmega südame paispuudulikkuse esinemissageduse suurenemist võrreldes ainult antratsükliiniraviga. Bevatsizumabi kombinatsioonis keemiaraviga saanud patsientidel esines mõnevõrra sagedamini 3. või raskema astme südame paispuudulikkust kui ainult keemiaravi saanud patsientidel. See on kooskõlas tulemustega, mis saadi teistes metastaatilise rinnanäärmevähi uuringutes osalenud patsientidel, kes ei saanud samaaegset ravi antratsükliiniga (NCI-CTCAE v.3) (vt lõik 4.8).

Neutropeenia ja infektsioonid (vt lõik 4.8)

Patsientidel, keda raviti müelotoksilise keemiaravi skeemi ja bevatsizumabiga, on täheldatud raske neutropeenia, febrilise neutropeenia või infektsioonide, millega kaasneb või ei kaasne raske neutropeenia (sh mõned surmajuhud), esinemissageduse suurenemist võrreldes ainult keemiaravi kasutamisega. Seda on täheldatud peamiselt kombinatsioonis platinapreparaati või taksaani sisaldava

raviskeemiga mitteväikerakk-kopsuvähi, metastaatilise rinnanäärmevähi ja kombinatsioonis paklitakseeli ja topotekaaniga püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi ravis.

Ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktiline šokk) / infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.8)

Patsiendid võivad olla ohustatud infusiooniga seotud /ülitundlikkusreaktsioonide (sh anafülaktiline šokk) 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 juhtudest on teatatud bevatsizumabiga ravitud vähihaigetel, kellest enamik oli saanud eelnevalt või sai samaaegselt ravi intravenoosete bisfosfonaatidega, mille puhul on tuvastatud lõualuu osteonekroosi tekkerisk. Ettevaatlik peab olema Alymsysi ja intravenoosete bisfosfonaatide samaaegsel või järjestikusel manustamisel.

Invasiivsed hambaravi protseduurid on samuti tuvastatud riskitegur. Enne Alymsysiga ravi alustamist tuleb kaaluda hammaste kontrollimist ja asjakohast profülaktilist hambaravi. Patsientidel, kes on eelnevalt saanud või saavad intravenoosete bisfosfonaate, tuleb võimaluse korral hoiduda invasiivsetest hambaravi protseduuridest.

Intravitreaalne kasutamine

Alymsysi ravimvorm ei ole ette nähtud intravitreaalseks kasutamiseks.

Silma kahjustused

Teatud on rasketest silma kahjustustest nii üksikjuhtudena kui ka rühmiti pärast bevatsizumabi näidustusevälist intravitreaalset kasutamist (liitkoostisosana); ravim pärines vähihaigetele intravenoosseks manustamiseks heaks kiidetud viaalidest. Nendeks kahjustusteks olid infektsioosne endoftalmiit, silmasisene põletik nagu steriilne endoftalmiit, uveit ja vitriit, võrkkesta irdumine, võrkkesta pigmentepiteeli rebend, silmasisese rõhu tõus, silmasisene verejooks nagu klaaskeha verejooks või võrkkesta verejooks ning konjunktiivverejooks. Mõned nendest kahjustustest on põhjustanud erineva raskusega nägemiskahjustust, kaasa arvatud püsivat pimedaksjäämist.

Süsteemsed toimed pärast 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 verejookse ja arteriaalseid trombemboolseid tüsistusi.

Munasarjade puudulikkus / fertiilsus

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

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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 monoterapiat saanud patsientidel ei erinenud bevatsizumabi kliirens statistiliselt ega kliiniliselt olulisel määral võrreldes patsientidega, kes said bevatsizumabi kombinatsioonis alfa-2a-interferooni, erlotiniibi või keemiaraviga (IFL, 5-FU/LV, karboplatiin/paklitaksel, kapetsitabiin, doksorubitsiin või tsisplatiin/gemtsitabiin).

Bevatsizumabi toime teiste antineoplastiliste ravimite farmakokineetikale

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

Bevatsizumabi ja sunitiniibmalaadi kombinatsioon

Kahes metastaatilise neerurakulise kartsinoomi kliinilises uuringus teatati mikroangiopaatilisest hemolüütilisest aneemiast (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. Peale selle täheldati mõnedel nendest patsientidest hüpertensiooni (sh hüpertensiivset kriisi), kreatiniinisalduse suurenemist ja neuroloogilisi sümptomeid. Kõik nimetatud leiud olid pöörduvad pärast bevatsizumabi ja sunitiniibmalaadi manustamise lõpetamist (vt „Hüpertensioon“, „Proteinuuria“, „Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom“ lõik 4.4).

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

Raske neutropeenia, febrilise neutropeenia või infektsioonide, millega kaasneb või ei kaasne raske neutropeenia (sh mõned surmaga lõppenud juhud), esinemissageduse suurenemist on täheldatud peamiselt patsientidel, kes said mitteväikerakk-kopsuvähi ja metastaatilise rinnanäärmevähi raviks platinapreparaati või taksaani sisaldavat ravi.

Kiiritusravi

Kiiritusravi ja bevatsizumabi samaaegse kasutamise ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud.

EGFR-i monoklonaalsed antikehad kombinatsioonis bevatsizumabi keemiaravi skeemidega

Koostoimeid ei ole uuritud. EGFR monoklonaalseid antikehi ei tohi käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomi raviks manustada kombinatsioonis bevatsizumabi sisaldava keemiaraviga. 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 tsetuksimaabi 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 / rasestumisvastased vahendid

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

Rasedus

Bevatsizumabi kasutamise kohta raseduse ajal kliiniliste uuringute andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sh väärengute teket (vt lõik 5.3). Teadaolevalt läbivad IgG-d platsentabarjääri ja eeldatakse, et bevatsizumab inhibeerib loote angiogeneesi ja võib raseduse ajal manustatuna põhjustada raskeid sünnidefekte. Naistel, kes said ravi ainult bevatsizumabiga või kombinatsioonis teadaolevalt embrüotoksiliste kemoterapeutikumidega, on turuletulekujärgselt täheldatud loote väärengute juhte (vt lõik 4.8). Alymsys on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas bevatsizumab eritub rinnapiima. Kuna ema IgG eritub rinnapiima ja bevatsizumab võib kahjustada lapse kasvu ja arengut (vt lõik 5.3), tuleb ravi ajal rinnaga toitmine lõpetada ja 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 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski on bevatsizumabi kasutamisel teatatud unisuse ja minestuse tekkest (vt tabel 1 lõigus 4.8). Kui patsiendil esinevad sümptomid, mis mõjutavad nägemist või keskendumisvõimet või reaktsioonikiirust, on soovitatav autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest hoiduda kuni sümptomite taandumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Bevatsizumabi üldise ohutusprofiili aluseks on andmed enam kui 5700 erinevate pahaloomuliste kasvajatega patsiendilt, keda raviti kliinilistes uuringutes peamiselt bevatsizumabiga kombinatsioonis keemiaraviga.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid:

- seedetrakti perforatsioonid (vt lõik 4.4);
- verejooks, sh kopsuverejooks/veriköha, mida esineb sagedamini mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel (vt lõik 4.4);
- arteriaalne trombemboolia (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes olid bevatsizumabi saanud patsientidel kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed hüpertensioon, väsimus või asteenia, diarröa ja kõhuvalu.

Kliiniliste ohutusandmete analüüsid viitavad sellele, et hüpertensiooni ja proteiinuuria esinemine bevatsizumabiga ravi ajal on tõenäoliselt annusest sõltuv.

Kõrvaltoimete koondtabel

Selles lõigus loetletud kõrvaltoimed on jagatud 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 ($\leq 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

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

Tabelis 1 on esitatud esinemissageduse järgi kõik kõrvaltoimed, mille puhul tehti kindlaks põhjuslik seos bevatsizumabiga ja mis põhinevad:

- kliiniliste uuringute ravirühmades teatatud esinemissageduste võrdlemisel (vähemalt 10% erinevus võrreldes kontrollrühmaga NCI-CTCAE 1. kuni 5. astme kõrvaltoimete puhul või vähemalt 2% erinevus võrreldes kontrollrühmaga NCI-CTCAE 3. kuni 5. astme kõrvaltoimete puhul),
- müügiloo saamise järgsetel ohutusuuringutel,
- spontaansetel teadatel,
- epidemioloogilistel uuringutel / mittesekkuvatel või vaatlusuuringutel
- või üksikute haigusjuhtude hindamise teel saadud andmetel.

Tabelis 2 on esitatud raskete kõrvaltoimete esinemissagedus. Raskete kõrvaltoimetena määratletakse need kõrvaltoimed, mille puhul NCI-CTCAE 3.–5. astme reaktsioonide esinemissagedus erineb vähemalt 2% kliiniliste uuringute kontrollrühma omast. Tabelis 2 on loetletud ka kõrvaltoimed, mis on müügiloo hoidja hinnangul kliiniliselt olulised või rasked.

Turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed (kui on kohaldatav) on loetletud nii tabelis 1 kui ka 2. Üksikasjalik teave turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimete kohta on esitatud tabelis 3.

Alljärgnevas tabelites on kõrvaltoimed lisatud sobivasse esinemissageduse kategooriasse lähtuvalt suurimast esinemissagedusest mis tahes näidustuse korral.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Mõni kõrvaltoime on selline, mida täheldatakse keemiaravi korral sageli, kuid koos kemoterapeutikumidega manustamisel võib bevatsizumab neid kõrvaltoimeid raskendada. Sellisteks kõrvaltoimeteks on näiteks palmoplantaarne erütrodüseseesia sündroom koos pegüleeritud liposomaalse doksorubiitsiini või kapetsitabiiniga manustamisel, perifeerne sensoorne neuropaatia koos paklitakseeli või oksaliplatiiniga manustamisel, küünthe kahjustused või alopeetsia koos paklitakseeliga manustamisel ning paronühhia koos erlotiniibiga manustamisel.

Tabel 1. Kõrvaltoimed esinemissageduse järgi

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg - ajalt	Harv	Väga harv	Esinemissagedus teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Sepsis, abstsess ^{b, d} , tselluliit, infektsioon, kuseteede infektsioon		Nekrotiseeriv fastsiit ^a		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia, leukopeenia, neutropeenia ^b , trombotsütopeenia	Aneemia, lümfopeenia				
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus, infusiooniga seotud reaktsioonid ^{a, b, d}		Anafülaktiline šokk		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia, hüpomagneseemia, hüponatreemia	Dehüdratsioon				
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia ^b , düsartria, peavalu, düsgeusia	Tserebrovaskulaarne episood, minestus, somnolentsus		Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom ^{a, b, d}	Hüpertensiivne entsefalopaatia ^a	
Silma kahjustused	Silma kahjustus, suurenenud pisaravool					
Südame häired		Südame paispuudulikkus ^{b, d} , supraventrikulaarne tahhükardia				
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon ^{b, d} , trombemboolia (arteriaalne) ^{b, d} , verejooks ^{b, d} , süvaveeni tromboos	Trombemboolia (arteriaalne) ^{b, d} , verejooks ^{b, d} , süvaveeni tromboos				Renaalne trombootiline mikroangiopaatia ^{a, b} , aneurüsmid ja arteridissektsioonid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe, riniit, ninaverejooks, köha	Pulmonaalne verejooks / hemoptüüs ^{b, d} , kopsuemboolia, hüpoksia, düsfoonia ^a				Pulmonaalne hüpertensioon ^a , ninavaheseina perforatsioon ^a
Seedetrakti häired	Pärasoole verejooks, stomatiit, kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu	Seedetrakti perforatsioon ^{b, d} , sooleperforatsioon, iileus, sooleobstruktsioon, rektovaginaalsed fistulid ^{d, e} , seedetrakti häire, proktalgia				Seedetrakti haavand ^a
Maksa ja sapiteede häired						Sapipõie perforatsioon ^{a, b}
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Haavaparanemise komplikatsioonid ^{b, d} , ekfoliatiiivne dermatiit, nahakuivus, naha värvuse muutus	Palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom				
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Liigesevalu, lihasevalu	Fistul ^{b, d} , lihaskõrge, seljavalu				Lõualuu osteonekroos ^{a, b} , mittemandibulaarne osteonekroos ^{a, f}
Neerude ja kuseteede häired	Proteinuuria ^{b, d}					

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg - ajalt	Harv	Väga harv	Esinemissagedus teadmata
Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired	Munasarjade puudulikkus ^{b, c, d}	Vaagna valu				
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired						Loote väärarengud ^{a, b}
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia, väsimus, palavik, valu, limaskestapõletik	Letargia				
Uuringud	Kaalulangus					

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

^a Lisateave saamiseks vt tabel 3 „Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed“.

^b Terminid tähistavad kõrvaltoimete rühma ja kirjeldavad pigem meditsiinilist üldterminit kui ühte haigusseisundit või MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) eelisterminit. Meditsiiniliste terminite rühm võib viidata samale põhipatofüsioloogiale (nt arteriaalsed trombemboolsed kõrvaltoimed hõlmavad insulti, müokardiinfarkti, transitoorset isheemilist atakki ja muid arteriaalseid trombemboolseid seisundeid).

^c Põhineb 295 patsiendi osalusega NSABP C-08 lisauuringu andmetel.

^d Täiendava teabe saamiseks vt allpool lõik „Valitud raskete kõrvaltoimete kirjeldus“.

^e Rektovaginaalsed fistulid on kõige sagedasemad fistulid seedetrakti-tupe fistulite kategoorias.

^f Täheldatud ainult lastel.

Tabel 2. Risked kõrvaltoimed esinemissageduse järgi

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Esinemissagedus teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Sepsis, tselluliit, abstsess ^{a, b} , infektsioon, kuseteede infektsioon				Nekrotiseeriv fastsiit ^c
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia, leukopeenia, neutropeenia ^a , trombotsütopeenia	Aneemia, lümfopeenia				
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus, infusiooniga seotud reaktsioonid ^{a, b, c}		Anafülaktiline šokk		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Dehüdratsioon, hüponatreemia				
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia ^a	Tserebrovaskulaarne episood, minestus, somnolentsus, peavalu				Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom ^{a, b, c} , hüpertensiivne entsefalopaatia ^c
Südame häired		Südame paispuudulikkus ^{a, b} , supraventrikulaarne tahhükardia				
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon ^{a, b}	Arteriaalne tromboos ^{a, b} , verejooks ^{a, b} , tromboos (venoosne) ^{a, b} , süvaveeni tromboos				Renaalne trombootiline mikroangiopaatia ^{b, c} , aneurüsmid ja arteri dissektsioonid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Kopsuverejooks / veriköha ^{a, b} , kopsuemboolia, ninaverejooks, düspnoe, hüpoksia				Pulmonaalne hüpertensioon ^c , ninavaheseina perforatsioon ^c
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu	Sooleperforatsioon, iileus, sooleobstruktsioon, rektovaginaalsed fistulid ^{c, d} , seedetrakti häire, stomatiit, proktalgia				Seedetrakti perforatsioon ^{a, b} , seedetrakti haavand ^c , rektaalne verejooks
Maksa ja sapiteede häired						Sapipõie perforatsioon ^{b, c}
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Haavaparanemise komplikatsioonid ^{a, b} , palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom				
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Fistul ^{a, b} , lihasvalu, liigesevalu, lihaskramplikus, seljavalu				Lõualuu osteonekroos ^{b, c}
Neerude ja kuseteede häired		Proteinuuria ^{a, b}				
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Vaagnavalu				Munasarjade puudulikkus ^{a, b}
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired						Loote väärarendid ^{a, c}
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia, väsimus	Valu, letargia, limaskestapõletik				

Tabelis 2 on esitatud raskete kõrvaltoimete esinemissagedus. Raskete kõrvaltoimetena määratletakse need kõrvaltoimed, mille puhul NCI-CTCAE 3. kuni 5. astme reaktsioonide esinemissagedus erineb vähemalt 2% kliiniliste uuringute kontrollrühma omast.

Tabelis 2 on loetletud ka kõrvaltoimed, mis on müügiloa hoidja hinnangul kliiniliselt olulised või rasked. Neist kliiniliselt olulistest kõrvaltoimetest teatati kliinilistes uuringutes, kuid 3. kuni 5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus ei ületanud vähemalt 2% erinevuse piiri võrreldes kontrollrühmaga. Tabelis 2 on loetletud ka kliiniliselt olulised kõrvaltoimed, mida täheldati ainult turuletulekujärgselt, seetõttu ei ole esinemissagedus ja NCI-CTCAE raskusaste teada. Need kliiniliselt olulised kõrvaltoimed on seetõttu lisatud tabelis 2 tulpa pealkirjaga „Esinemissagedus teadmata“.

^a Terminid tähistavad kõrvaltoimete rühma ja kirjeldavad pigem meditsiinilist üldterminit kui ühte haigusseisundit või MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) eelisterminit. Meditsiiniliste terminite rühm võib viidata samale põhipatofüsioloogiale (nt arteriaalsed trombemboolsed kõrvaltoimed hõlmavad insulti, müokardiinfarkti, transitoorset isheemilist atakki ja muid arteriaalseid trombemboolseid kõrvaltoimeid).

^b Täiendava teabe saamiseks vt allpool lõik „Valitud raskete kõrvaltoimete kirjeldus“.

^c Lisateabe saamiseks vt tabel 3 „Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed“.

^d 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 perforatsioonide esinemisest teatatud alla 1% mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidest, kuni 1,3% metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidest, kuni 2,0% metastaatilise neerurakulise vähiga patsientidest või munasarjavähiga patsientidest ja kuni 2,7% (sh seedetrakti fistul ja abstsess) metastaatilise kolorektaalse vähiga patsientidest. 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 patsiendil oli põhihaigusena intraabdominaalne põletik, mis oli põhjustatud kas maohaavandtõvest, tuumori nekroosist, divertikuliidist või keemiaraviga seotud koliidist.

Raske seedetrakti perforatsiooni korral teatati ligikaudu kolmandikul juhtudel letaalsest lõppest; see on 0,2...1% kõigist bevatsizumabiga ravitud patsientidest.

Bevatsizumabi kliinilistes uuringutes on seedetrakti fistulite (kõik raskusastmed) esinemisest teatatud kuni 2% metastaatilise kolorektaalse vähiga ja munasarjavähiga patsientidest, kuid neist teatati ka muude vähitüüpidega patsientidel, ehkki harvem.

Seedetrakti-tupe fistulid uuringus GOG-0240

Uuringus püsiva, retsidiiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientidel esines seedetrakti-tupe fistuleid 8,3% bevatsizumabiga ravitud patsientidest ja 0,9% kontrollrühma patsientidest, kellel kõigil oli anamneesis vaagnapiirkonna kiiritusravi. Bevatsizumabi + kemoteeraapia rühmas oli seedetrakti-tupe fistulite esinemissagedus suurem patsientidel, kellel tekkisid retsidiivid eelneva kiiritusravi piirkonnas (16,7%), võrreldes patsientidega, kes ei olnud eelnevat kiiritusravi saanud ja/või kellel ei tekkinud retsidiive 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 möödajuhtivate stoomide rajamist.

Seedetraktiga mitteseotud fistulid (vt lõik 4.4)

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

Kliinilises uuringus püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientidel (uuring GOG-240) tekkisid seedetraktiga mitteseotud tupe, kusepõie või naissuguelundite fistulid 1,8% bevatsizumabiga ravitud patsientidest ja 1,4% kontrollrühma patsientidest.

Erinevate näidustuste puhul on aeg-ajalt ($\geq 0,1 - < 1\%$) on teatatud fistulitest, mis asuvad organismis väljaspool seedetrakti (nt bronhopleuraalsed ja sapiteede fistulid). Fistuleid on kirjeldatud ka turuletulekujärgselt.

Kõrvaltoimete tekkimisest teatati erinevatel ajahetkedel ravi ajal vahemikus üks nädal kuni rohkem kui 1 aasta pärast bevatsizumabiga ravi alustamist; kõige sagedamini tekkisid kõrvaltoimed esimese 6 ravikuu jooksul.

Haava paranemine (vt lõik 4.4)

Kuna bevatsizumab võib avaldada negatiivset mõju haava paranemisele, jäeti III faasi kliinilistest uuringutest välja patsiendid, kellele oli viimase 28 päeva jooksul tehtud suur operatsioon.

Käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomi kliinilistes uuringutes ei täheldatud verejooksu ega 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 ravi bevatsizumabiga. Esinemissagedus jäi vahemikku 10% (4/40) kuni 20% (3/15).

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

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

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

Hüpertensioon (vt lõik 4.4)

Kliinilistes uuringutes (v.a uuring JO25567) oli hüpertensiooni (kõik raskusastmed) üldine esinemissagedus bevatsizumabi hõlmavates rühmades kuni 42,1% võrreldes kuni 14%-ga kontrollrühmades. NCI-CTC 3. ja 4. astme hüpertensiooni üldine esinemissagedus jäi bevatsizumabi saanud patsientidel vahemikku 0,4–17,9%. 4. astme hüpertensioon (hüpertensiivne kriis) tekkis kuni 1,0% bevatsizumabi ja kemoterapiaga ravitud patsientidest võrreldes kuni 0,2%-ga ainult sama kemoterapiat saanutest.

Uuringus JO25567 täheldati erineva raskusastmega hüpertensiooni 77,3% patsientidest, kes said EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravina bevatsizumabi kombinatsioonis erlotiniibiga võrreldes 14,3%-ga ainult erlotiniibiga ravitud patsientidest. 3. astme hüpertensiooni esines 60,0% bevatsizumabi kombinatsioonis erlotiniibiga saanud patsientidest võrreldes 11,7%-ga ainult erlotiniibiga ravitud patsientidest. 4. või 5. astme hüpertensiooni juhte ei esinenud.

Piisav kontroll hüpertensiooni üle saavutati üldjuhul suukaudsete antihüpertensiivsete ravimitega, nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, diureetikumid ja kaltsiumikanali blokaatorid. Hüpertensioon põhjustas harva bevatsizumabiga ravi lõpetamist või hospitaliseerimist.

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

Bevatsizumabiga seotud hüpertensiooni risk ei olnud korrelatsioonis patsientide ravieelsete näitajate, põhihaiguse ega samaaegse raviga.

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (vt lõik 4.4)

Bevatsizumabiga ravitud patsientidel on harva teatatud nähtude ja sümptomite tekkest, mis on iseloomulikud harvaesinevale neuroloogilisele häirele PRES-ile. Selle ilminguteks võivad olla krambid, peavalu, vaimse seisundi muutused, nägemishäired või kortikaalne pimedus koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES-i kliiniline pilt on sageli mittespetsiifiline ja seetõttu peab diagnoosi kinnitama aju-uuring, eelistatavalt MRT.

Patsientidel, kellel tekib PRES, on soovitatav sümptomite varajane tuvastamine koos spetsiifiliste sümptomite kohese raviga, sh antihüpertensiivse raviga (kui kaasneb raske ravile allumatu hüpertensioon) lisaks bevatsizumabiga ravi ärajätmisele. Sümptomid taanduvad või paranevad tavaliselt päevade jooksul pärast ravi lõpetamist, kuigi mõnel patsiendil on esinenud neuroloogilisi järelnähtusid. Bevatsizumabiga ravi taasalustamise ohutus PRES-i anamneesiga patsientidel ei ole teada.

Kõigis kliinilistes uuringutes on teatatud 8 PRES-i juhust. Kahel juhul kaheksast ei kinnitatud diagnoosi MRT uuringuga.

Proteinuuria (vt lõik 4.4)

Kliinilistes uuringutes on proteinuuriast teatatud 0,7–54,7% bevatsizumabiga ravitud patsientidest.

Proteinuuria raskusaste ulatus kliiniliselt asümptomaatilisest mööduvast kergest proteinuuriast (valku esineb mikrokogustes) kuni nefrootilise sündroomini, suur enamik olid 1. astme proteinuuria (NCI-CTCAE v.3) juhud. 3. astme proteinuuriast teatati kuni 10,9% ravitud patsientidest. 4. astme proteinuuriat (nefrootiline sündroom) täheldati kuni 1,4% ravitud patsientidest. Proteinuuria analüüs soovitatakse teha enne Alymsysiga ravi alustamist. Enamikus kliinilistes uuringutes katkestati bevatsizumabiga ravi uriini valgusisalduse suurenemisel väärtuseni ≥ 2 g/24 h, kuni see vähenes väärtuseni < 2 g/24 h.

Hemorraagia (vt lõik 4.4)

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

Püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientide kliinilises uuringus (uuring GOG-0240) teatati 3. kuni 5. astme verejooksudest kuni 8,3% bevatsizumabi kombinatsioonis paklitakseeli ja topotekaaniga saanud patsientidest võrreldes kuni 4,6%-ga 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/veriköha on täheldatud peamiselt mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel läbiviidud uuringutes. Võimalikud riskitegurid on lamerakuline histoloogia, ravi reumavastaste/põletikuvastaste ainetega, antikoagulantravi, eelnev kiiritusravi, bevatsizumabiga ravi, ateroskleroos anamneesis, tuumori paiknemine rindkere keskosas ja tuumorite kavitatsioon enne ravi või ravi ajal. Ainsad muutujad, mille puhul ilmnis statistiliselt oluline korrelatsioon verejooksuga, olid ravi bevatsizumabiga ja lamerakuline histoloogia. Järgnevatest 3. faasi uuringutest lülitati välja mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid, kelle kasvaja oli teadaoleva lamerakulise või segatüüpi (valdavalt lamerakulise) histoloogiaga, samal ajal kui teadmata histoloogiaga patsiendid kaasati uuringutesse.

Mitteväikerakk-kopsuvähiga (v.a peamiselt lamerakulise histoloogiaga) patsientidel täheldati kõigi raskusastmetega kõrvaltoimeid, mille esinemissagedus oli bevatsizumabi kasutamisel koos kemoterapiaga kuni 9,3% võrreldes 5%-ga patsientidest, kes said ainult kemoterapiat. 3. kuni 5. astme kõrvaltoimeid on täheldatud kuni 2,3% bevatsizumabi pluss kemoterapiaga ravitud patsientidest võrreldes < 1%-ga patsientidest, kes said ainult kemoterapiat (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 kasvajaga seotud verejooksudeks.

Kasvajaga seotud verejooksu täheldati harva ka teiste kasvaja tüüpide ja lokalisatsioonide korral, sh KNS-i verejooksu juhul KNS-i metastaasidega patsientidel (vt lõik 4.4).

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes ei ole prospektiivselt hinnatud kesknärvisüsteemi verejooksu esinemissagedust bevatsizumabi saavatel ravimata KNS metastaasidega patsientidel. Erinevat tüüpi kasvajatega patsientidel tehtud 13 lõppenud randomiseeritud uuringust saadud andmete esmane retrospektiivne analüüs näitas, et bevatsizumabiga ravimisel tekkis KNS-i verejooks (kõigil 4. aste) 3 ajumetastaasidega patsiendil 91-st (3,3%) võrreldes 1 juhuga (5. aste) 96 patsiendist (1%), kes bevatsizumabi ei saanud. Kahes järgnevas, ravitud ajumetastaasidega patsientidel tehtud uuringus (kus osales ligikaudu 800 patsienti) teatati ohutuse vaheanalüüsi ajal 83 bevatsizumabiga ravitud uuringus osaleja kohta ühest (1,2%) 2. astme KNS-i verejooksu juhust (NCI-CTCAE v.3).

Kõigis kliinilistes uuringutes on limaskesta-naha verejooksu täheldatud kuni 50% bevatsizumabiga ravitud patsientidest. Kõige sagedamini oli tegemist NCI-CTCAE v.3 järgi 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 ravitud patsientidel täheldati arteriaalsete trombemboolsete kõrvaltoimete (sh insult, müokardiinfarkt, transitoorsed isheemilised atakid ja muud arteriaalsed trombemboolsed kõrvaltoimed) esinemissageduse suurenemist.

Kliinilistes uuringutes oli arteriaalsete trombemboolsete kõrvaltoimete üldine esinemissagedus bevatsizumabi hõlmavates rühmades kuni 3,8% ja kemoterapia kontrollrühmades kuni 2,1%. Letaalsest lõppest teatati 0,8% bevatsizumabi saanud patsientidest võrreldes 0,5%-ga ainult kemoterapiat saanud patsientidega. Insuldist (sh transitoorsed isheemilised atakid) teatati kuni 2,7% patsientidest, kes said bevatsizumabi kombinatsioonis kemoterapiaga, võrreldes kuni 0,5%-ga patsientidega, kes said ainult kemoterapiat. Müokardiinfarktist teatati kuni 1,4% bevatsizumabi

kombinatsioonis kemoterapiaga saanud patsientidest võrreldes kuni 0,7%-ga ainult kemoterapiat saanud patsientidega.

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

Venoosne trombemboolia

Kliinilistes uuringutes oli venoosete trombemboolsete kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane nii bevatsizumabi + kemoterapiat saavatel patsientidel kui ka ainult kemoterapia kontrollrühma patsientidel. Venosseteks trombemboolseteks seisunditeks on süvaveenide tromboos, kopsuemboolia ja tromboflebiit.

Kliinilistes uuringutes oli venoosete trombemboolsete kõrvaltoimete üldine esinemissagedus kõigi näidustuste korral 2,8–17,3% bevatsizumabiga ravitud patsientidest võrreldes 3,2...15,6%-ga kontrollrühma patsientidega.

3. kuni 5. astme (NCI-CTCAE v.3) venossetest trombemboolsetest kõrvaltoimetest on teatatud kuni 7,8% kemoterapiat pluss bevatsizumabi saanud patsientidest võrreldes kuni 4,9%-ga ainult kemoterapiat saanud patsientidega (kõigi näidustuste korral, v.a püsiv, retsidiveerunud või metastaatiline emakakaelavähk).

Püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientide kliinilises uuringus (uuring GOG-0240) kirjeldati 3. kuni 5. astme venossete trombemboolseid kõrvaltoimeid kuni 15,6% bevatsizumabi kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga saanud patsientidest võrreldes kuni 7,0%-ga paklitakseeli ja tsisplatiiniga ravitud patsientidega.

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

Südame paispuudulikkus

Kliinilistes uuringutes bevatsizumabiga täheldati südame paispuudulikkust kõigi senini uuritud vähinäidustuste korral, kuid see esines peamiselt metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel. Neljas III faasi uuringus (AVF2119g, E2100, BO17708 ja AVF3694g) metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel teatati 3. või raskema astme (NCI-CTCAE v.3) südame paispuudulikkusest kuni 3,5% bevatsizumabi kombinatsioonis kemoterapiaga saanud patsientidest võrreldes kuni 0,9%-ga kontrollrühmade patsientidega. Uuringus AVF3694g osalenud patsientidel, kes said bevatsizumabiga samaaegselt antratsükliini, olid 3. või raskema astme südame paispuudulikkuse esinemissagedused bevatsizumabi rühmas ja kontrollrühmas sarnased teistes metastaatilise rinnanäärmevähi uuringutes täheldatutega: 2,9% antratsükliini + bevatsizumabi rühmas ja 0% antratsükliini + platseebo rühmas. Peale selle olid uuringus AVF3694g erineva raskusastmega südame paispuudulikkuse esinemissagedused sarnased antratsükliini + bevatsizumabi (6,2%) ja antratsükliini + platseebo rühmades (6,0%).

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

Enamikust kliinilistest uuringutest bevatsizumabiga jäeti välja patsiendid, kellel esines olemasolev II...IV astme südame paispuudulikkus NYHA (New Yorgi Südameassotsiatsioon, New York Heart Association) klassifikatsiooni järgi; seetõttu puuduvad andmed südame paispuudulikkuse riski kohta selles populatsioonis.

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

Südame paispuudulikkuse suuremat esinemissagedust on täheldatud kliinilises uuringus difuusse B-suurrakkklümfoomiga patsientidel, kes said bevatsizumabi koos doksorubitsiiniga kumulatiivses annuses üle 300 mg/m². 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 sellele, et kombineerimisel bevatsizumabiga tuleb kaaluda doksorubitsiini kumulatiivses annuses üle 300 mg/m² saavate patsientide hoolikat kliinilist jälgimist koos südamefunktsiooni hindamisega.

Ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktiline šokk) / infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.4 ja „Turuletulekujärgne kogemus“ allpool)

Mõnes kliinilises uuringus on anafülaktilisi ja anafülaktoidseid reaktsioone kirjeldatud sagedamini bevatsizumabi kombinatsioonis kemoteraapiaga kui ainult kemoteraapiat saanud patsientidel. Nende reaktsioonide esinemissagedus on mõnes kliinilises uuringus bevatsizumabiga olnud sage (kuni 5% bevatsizumabiga ravitud patsientidest).

Infektsioonid

Püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientide kliinilises uuringus (uuring GOG-0240) teatati 3. kuni 5. astme infektsioonidest kuni 24% bevatsizumabi kombinatsioonis paklitakseeli ja topotekaaniga saanud patsientidest võrreldes kuni 13%-ga paklitakseeli ja topotekaaniga ravitud patsientidest.

Munasarjade puudulikkus / fertiilsus (vt lõike 4.4 ja 4.6)

III faasi uuringus NSABP C-08, milles bevatsizumabi kasutati adjuvantravis käärsoolevähiga patsientidel, hinnati munasarjade puudulikkuse (mida määratleti järgmiselt: 3 või enam kuud kestnud amenorröa, folliikuleid stimuleeriva hormooni (*follicle-stimulating hormone*, FSH) sisaldus ≥ 30 mRÜ/ml ja seerumi beeta-HCG rasedustest negatiivne) uute juhtude esinemissagedust 295 menopausieelsel naisel. Munasarjade puudulikkuse uutest juhtudest teatati 2,6% patsientidest mFOLFOX-6 rühmas võrreldes 39%-ga mFOLFOX-6 + bevatsizumabi rühmas. Pärast bevatsizumabiga ravi lõpetamist taastus munasarjade funktsioon 86,2%-l uuritud naistest. Bevatsizumabi ravi pikaajaline mõju fertiilsusele on teadmata.

Kõrvalekalded laboratoorsete analüüside näitajates

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

Kõigis kliinilistes uuringutes oli järgmiste 3. ja 4. astme (NCI-CTCAE v.3) laboratoorsete kõrvalekallete esinemissagedus bevatsizumabiga ravitud patsientidel vähemalt 2% erinev vastavate kontrollrühmadega võrreldes: hüperglükeemia, hemoglobiinisalduse vähenemine, hüpokaleemia, hüponatreemia, leukotsüütide arvu vähenemine, rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio*, INR) suurenemine.

Kliinilised uuringud on näidanud, et seerumi kreatiniinisalduse mööduv suurenemine (vahemikus 1,5...1,9 korda võrreldes ravieelsega) koos proteiinuuriaga või ilma on seotud bevatsizumabi kasutamisega. Täheldatud seerumi kreatiniinisalduse suurenemine ei olnud seotud neerukahjustuse kliinilise avaldumise suurema esinemissagedusega bevatsizumabiga ravitud patsientide seas.

Teised patsientide erirühmad

Eakad

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes seostati vanust üle 65 eluaasta suurenenud riskiga arteriaalsete trombemboolsete kõrvaltoimete (sh insuldid, transitoorsed isheemilised atakid ja müokardiinfarktid) tekkeks. Muud üle 65-aastastel patsientidel täheldatud suurema esinemissagedusega kõrvaltoimed olid 3. kuni 4. astme leukopeenia ja trombotsütopeenia (NCI-CTCAE v.3) ja bevatsizumabiga ravi korral kõigi raskusastmetega neutropeenia, diarröa, iiveldus, peavalu ja väsimus võrreldes kõigi ≤ 65 -aastastega (vt lõik 4.4 ja „*Trombemboolia*“ lõigus 4.8). Ühes kliinilises uuringus oli ≥ 3 . astme hüpertensiooni esinemissagedus > 65 -aastastel patsientidel kaks korda suurem kui nooremas vanuserühmas (< 65 -aastased). Plaatina suhtes resistentse retsidiveerunud munasarjavähiga patsientidel tehtud uuringus teatati ka alopeetsiast, limaskestapõletikust, perifeersest sensoorsest neuropaatiast, proteiinuuriast ja hüpertensioonist ning nende esinemissagedus oli vähemalt 5% suurem CT + BV rühmas ≥ 65 -aastastel bevatsizumabiga ravitud patsientidel võrreldes < 65 -aastaste bevatsizumabiga ravitud patsientidega.

Eakatel (vanuses > 65 aastat) ei täheldatud muude kõrvaltoimete (sh seedetrakti perforatsioon, haavaparanemise komplikatsioonid, südame paispuudulikkus ja verejooks) esinemissageduse suurenemist võrreldes ≤ 65 -aastaste bevatsizumabiga ravitud patsientidega.

Lapsed

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

Uuringus BO25041, milles bevatsizumab lisati postoperatiivsele kiiritusravile ja samaaegsele adjuvantravile temosolomiidiga esmaselt diagnoositud supratentoriaalse, infratentoriaalse, tserebellaarse või pedunkulaarse kõrgmaliigse glioomiga lastel, oli ohutusprofiil võrreldav bevatsizumabiga ravitud, muud tüüpi tuumoritega täiskasvanutel täheldatuga.

Uuringus BO20924, milles bevatsizumabi kasutati koos praeguse standardraviga metastaatilise rabdomüosarkoomi ja pehmete kudede sarkoomi (mitterabdomüosarkoom) korral, oli ravimi ohutusprofiil bevatsizumabiga ravitud lastel võrreldav bevatsizumabiga ravitud täiskasvanutel täheldatuga.

Alymsys ei ole heaks kiidetud kasutamiseks alla 18 aasta vanustel patsientidel. Kirjanduses avaldatud aruannetes on täheldatud mittemandibulaarse osteonekroosi juhte bevatsizumabiga ravitud alla 18-aastastel patsientidel.

Tabel 3. Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed (esinemissagedus*)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Nekrotiseeriv fastsiit, teisene haigusseisund, mis tekib tavaliselt haavaparanemise komplikatsioonide, seedetrakti perforatsiooni või fistuli moodustumise tagajärjel (harv) (vt ka lõik 4.4).
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid ja infusiooniga seotud reaktsioonid (sage) järgmiste võimalike kaasuvate ilmingutega: hingeldus/hingamisraskus, õhetus/punetus/lööve, hüpotensioon või hüpertensioon, hapniku desaturatsioon, valu rindkeres, külmavärinad ja iiveldus/oksendamine (vt ka lõiku 4.4 ja „Ülitundlikkusreaktsioonid / infusiooniga seotud reaktsioonid“ eespool). Anafülaktiline šokk (harv) (vt ka lõik 4.4).
Närvisüsteemi häired	Hüpertensiivne entsefalopaatia (väga harv) (vt ka lõik 4.4 ning „Hüpertensioon“ lõigus 4.8) Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES) (harv) (vt ka lõik 4.4)
Vaskulaarsed häired	Renaalne trombootiline mikroangiopaatia, mis võib kliiniliselt avalduda proteiinuuria (teadmata), sunitiinibi samaaegsel kasutamisel või ilma. Lisateavet proteiinuuria kohta vt lõik 4.4 ja „Proteiinuuria“ lõigus 4.8
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninavaheseina perforatsioon (teadmata) Pulmonaalhüpertensioon (teadmata) Düsfoonia (sage)
Seedetrakti häired	Seedetrakti haavand (teadmata)
Maksa ja sapiteede häired	Sapipõie perforatsioon (teadmata)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Bevatsizumabiga ravitud patsientidel on teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest; enamasti esinesid need patsientidel, kellel olid lõualuu osteonekroosi tuvastatud riskitegurid, eriti kokkupuude intravenoosete bisfosfonaatidega ja/või anamneesis invasiivseid hambaravi protseduure nõudev hambahaigus (vt ka lõik 4.4). Bevatsizumabiga ravitud lastel on täheldatud mittemandibulaarse osteonekroosi juhtudest (vt lõik 4.8 „Lapsed“).
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired	Naistel, kes said ravi ainult bevatsizumabiga või kombinatsioonis teadaolevalt embrüotoksiliste kemoterapeutikumidega (vt lõik 4.6), on täheldatud loote väärarendeid.

* Kui esinemissagedus on esitatud, on see saadud kliiniliste uuringute andmete põhjal.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Suurimat inimestel kasutatud annuse (20 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt iga 2 nädala järel) korral kaasnes mitmel patsiendil raske migreeni teke.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad ja immunomoduleerivad ained, kasvajakasvatajad ained, Monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FG01

Allymsys 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 kasvajakasvatajad 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 ksenotransplantaadiga karvututele hiirtele tõi kaasa ulatusliku kasvajakasvatajad aktiivsuse inimese vähkides, sh käärsoole, rinnanäärme, pankrease ja prostata vähkides. Vähenesid metastaatilise haiguse progresseerumine ja mikrovaskulaarne permeaablus.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoom

Soovitava annuse (5 mg/kg kehakaalu kohta iga kahe nädala järel) ohutust ja efektiivsust käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientidel hinnati kolmes randomiseeritud aktiivse võrdlusravimi kontrollilises uuringus kombinatsioonis fluoropürimidiinipõhise esmavaliku kemoterapiaga. Bevatsizumabi kombineeriti kahe keemiaravi skeemiga:

- AVF2107g: irinotekaani/boolus 5-fluorouratsiili/foolhappe (IFL) kord nädalas manustatav raviskeem kokku 4 nädala jooksul igast 6-nädalasest tsüklist (Saltzi raviskeem).
- AVF0780g: kombinatsioonis 5-fluorouratsiili booluse/foolhappega (5-FU/FA) kokku 6 nädala jooksul igast 8-nädalasest tsüklist (Roswell Parki raviskeem).
- AVF2192g: kombinatsioonis 5-FU/FA boolusega kokku 6 nädala jooksul igast 8-nädalasest tsüklist (Roswell Parki raviskeem) patsientidel, kellele esmavaliku ravi irinotekaani ei olnud kõige sobivam.

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: bevatsizumabi annus 7,5 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel kombinatsioonis suukaudse kapetsitabiini ja intravenoosse oksaliplatiiniga (XELOX) või bevatsizumabi annus 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: bevatsizumabi annus 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 mitteravitud patsientidel.

- ML18147: bevatsizumabi annus 5,0 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel või bevatsizumabi annus 7,5 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel kombinatsioonis fluoropürimidiini/irinotekaani või fluoropürimidiini/oksaliplatiiniga patsientidel, kellel oli haigus progresseerunud pärast esmavaliku ravi bevatsizumabiga. Irinotekaani või oksaliplatiini sisaldav raviskeem valiti vastavalt sellele, kas esimese valikuna oli kasutatud oksaliplatiini või irinotekaani.

AVF2107g

See oli III faasi randomiseeritud topeltpime, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliiniline uuring, milles hinnati bevatsizumabi kasutamist kombinatsioonis IFL-iga käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomi esmavaliku ravis. Kaheksasada kolmteist patsienti randomiseeriti saama IFL-i + platseebot (1. rühm) või IFL-i + bevatsizumabi (5 mg/kg iga 2 nädala järel, 2. rühm). Kolmas, 110 patsiendiga rühm sai 5-FU/FA boolust + bevatsizumabi (3. rühm). Registreerimine 3. rühma lõpetati (nagu eelnevalt määratletud), kui bevatsizumabi ja IFL-i raviskeemi ohutus oli kindlaks tehtud ja arvestatavaks loetud. Kõiki raviskeeme jätkati kuni haiguse progresseerumiseni. Üldine keskmine vanus oli 59,4 aastat, 56,6% patsientidest oli ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) järgi sooritusvõime skoor 0, 43% patsientidest oli skoor 1 ja 0,4% patsientidest oli skoor 2. Eelnevat kiiritusravi oli saanud 15,5% ja eelnevat keemiaravi 28,4% patsientidest.

Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus. IFL-ile bevatsizumabi lisamise tulemusel pikenesid statistiliselt oluliselt üldine elulemus, progressioonivaba elulemus ja suurenes üldise ravivastuse määr (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-i kemoterapia kombinatsiooni efektiivsuse tulemusnäitajad on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Uuringu AVF2107g efektiivsuse tulemusnäitajad

	AVF2107g	
	1. rühm: IFL + platseebo	2. rühm: IFL + bevatsizumab ^a
Patsientide arv	411	402
Üldine elulemus		
Mediaanaeg (kuud)	15,6	20,3
95% CI	14,29...16,99	18,46...24,18
Riskitiheduse suhe ^b	0,660 (p-väärtus = 0,00004)	
Progressioonivaba elulemus		
Mediaanaeg (kuud)	6,2	10,6
Riskitiheduse suhe	0,54 (p-väärtus < 0,0001)	
Üldine ravivastuse määr		
Sagedus (%)	34,8	44,8
	(p-väärtus = 0,0036)	

^a 5 mg/kg iga 2 nädala järel

^b Võrreldes kontrollrühmaga

3. rühma (5-FU/FA + bevatsizumab) randomiseeritud 110 patsiendil oli enne selle rühma uuringus osalemise lõpetamist üldise elulemuse mediaan 18,3 kuud ja progressioonivaba elulemuse mediaan 8,8 kuud.

AVF2192g

See oli II faasi randomiseeritud topeltpime, aktiivse võrdlusravimi kontrolliga kliiniline uuring, kus hinnati bevatsizumabi ja 5-FU/FA kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust metastaatilise kolorektaalse

vähi esmavaliku ravina patsientidel, kellele esmavaliku ravi irinotekaaniga ei olnud kõige sobivam. Ükssada viis patsienti randomiseeriti 5-FU/FA + platseebo rühma ja 104 patsienti 5-FU/FA + bevatsizumabi (5 mg/kg iga 2 nädala järel) rühma. Kõiki raviskeeme jätkati kuni haiguse progresseerumiseni. 5-FU/FA ravile bevatsizumabi (5 mg/kg iga kahe nädala järel) lisamise tulemusel suurenesid objektiivse ravivastuse määrad, pikenes oluliselt progressioonivaba elulemus ja tekkis trend pikema elulemuse suunas võrreldes ainult 5-FU/FA kemoteraapiaga.

AVF0780g

See oli II faasi randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimi kontrolliga avatud kliiniline uuring, kus uuriti bevatsizumabi ja 5-FU/FA kombinatsiooni kasutamist metastaatilise kolorektaalse vähi esmavaliku ravina. Mediaanvanus oli 64 aastat. 19% patsientidest olid saanud eelnevalt kemoteraapiat ja 14% eelnevalt kiiritusravi. Seitsekümmend üks patsienti randomiseeriti saama 5-FU/FA boolust või 5-FU/FA-d + bevatsizumabi (5 mg/kg iga 2 nädala järel). Kolmas rühm 33 patsiendiga sai 5-FU/FA boolust + bevatsizumabi (10 mg/kg iga 2 nädala järel). Patsiente raviti kuni haiguse progresseerumiseni. Uuringu esmased tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr ja progressioonivaba elulemus. 5-FU/FA-ga ravile bevatsizumabi (5 mg/kg iga kahe nädala järel) lisamise tulemusel suurenes objektiivse ravivastuse määr, pikenes progressioonivaba elulemus ja tekkis trend pikema elulemuse suunas võrreldes ainult 5-FU/FA kemoteraapiaga (vt tabelit 5). Need efektiivsuse andmed on kooskõlas uuringu AVF2107g tulemustega.

Tabelis 5 on esitatud efektiivsuse andmed uuringutest AVF0780g ja AVF2192g, milles hinnati bevatsizumabi kombinatsioonis 5-FU/FA kemoteraapiaga.

Tabel 5. Uuringute AVF0780g ja AVF2192g efektiivsuse tulemusnäitajad

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

^a5 mg/kg iga 2 nädala järel

^b10 mg/kg iga 2 nädala järel

Võrreldes kontrollrühmaga

NR = ei saavutatud (*not reached*)

NO16966

See oli III faasi randomiseeritud topeltpime (bevatsizumabi suhtes) kliiniline uuring, milles hinnati bevatsizumabi kasutamist annuses 7,5 mg/kg kombinatsioonis suukaudse kapetsitabiini ja intravenoosse oksaliplatiiniga (XELOX), mida manustati 3-nädalase raviskeemi järgi, või bevatsizumabi kasutamist annuses 5 mg/kg kombinatsioonis leukovoriini ja 5-fluorouratsiili boolusega, millele järgnes 5-fluorouratsiili infusioon ja intravenoosse oksaliplatiini (FOLFOX-4) manustamine 2-nädalase raviskeemi järgi. Uuring koosnes kahest osast: esialgne avatud, 2 rühmaga osa (I osa), milles patsiendid randomiseeriti kahte erinevasse ravirühma (XELOX ja FOLFOX-4), ja järgnev 2 x 2 teguriga nelja rühmaga osa (II osa), milles patsiendid randomiseeriti nelja ravirühma (XELOX + platseebo, FOLFOX-4 + platseebo, XELOX + bevatsizumab, FOLFOX-4 + bevatsizumab). II osas määrati ravi bevatsizumabi suhtes topeltpimemetodil.

Uuringu II osas randomiseeriti igasse 4 ravirühma ligikaudu 350 patsienti.

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

	Ravi	Algannus	Raviskeem
FOLFOX-4 või FOLFOX-4 + bevatsizumab	Oksaliplatiin	85 mg/m ² intravenoosselt 2 h	Oksaliplatiin 1. päeval
	Leukovoriin	200 mg/m ² intravenoosselt 2 h	Leukovoriin 1. ja 2. päeval
	5-fluorouratsiil	400 mg/m ² intravenoosne boolus, 600 mg/m ² intravenoosselt 22 h	5-fluorouratsiili intravenoosne boolus/infusioon, mõlemad 1. ja 2. päeval
	Platseebo või bevatsizumab	5 mg/kg intravenoosselt 30...90 min	1. päeval enne FOLFOX-4, iga 2 nädala järel
XELOX või XELOX + bevatsizumab	Oksaliplatiin	130 mg/m ² intravenoosselt 2 h	Oksaliplatiin 1. päeval
	Kapetsitabiin	1000 mg/m ² suukaudselt kaks korda ööpäevas	Kapetsitabiin suukaudselt kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul (millele järgneb 1-nädalane ravivaba periood)
	Platseebo või bevatsizumab	7,5 mg/kg intravenoosselt 30...90 min	1. päeval enne XELOX-it, iga 3 nädala järel
5-fluorouratsiili intravenoosne boolussüst kohe pärast leukovoriini			

Uuringu esmane efektiivsuse näitaja oli progressioonivaba elulemuse kestus. Selles uuringus seati kaks esmast eesmärki: demonstreerida XELOX-i mittehalvemust võrreldes FOLFOX4-ga ning bevatsizumabi ja FOLFOX-4 või XELOX-i kemoterapia kombinatsiooni paremust võrreldes ainult kemoterapiaga. Mõlemad esmased eesmärgid saavutati:

- Üldises võrdluses leidis kinnitust XELOX'it hõlmavate raviskeemide mittehalvemus võrreldes FOLFOX-4 hõlmavate raviskeemidega uuringuplaani järgi uuringusse kaasamiseks sobiva populatsiooni progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse osas.
- Üldises võrdluses leidis kinnitust bevatsizumabi hõlmavate raviskeemidega rühmade paremus võrreldes ainult kemoterapiat saavate rühmadega ravikavatsusliku (*intention-to-treat*, ITT) populatsiooni progressioonivaba elulemuse osas (tabel 7).

Teised, raviaegsete ravivastuse hindamisel põhinevad progressioonivaba elulemuse (*progression-free survival*, PFS) analüüsid kinnitasid oluliselt suuremat kliinilist kasu bevatsizumabiga ravitud patsientidel (analüüsid on esitatud tabelis 7), mis langeb kokku koondanalüüsis täheldatud statistiliselt olulise kasuga.

Tabel 7. Paremusanalüüsi peamised efektiivsuse tulemusnäitajad (ITT-populatsioon, uuring NO16966)

Tulemusnäitaja (kuud)	FOLFOX-4 või XELOX + platseebo (n = 701)	FOLFOX-4 või XELOX + bevatsizumab (n = 699)	p-väärtus
Esmane tulemusnäitaja			
Progressioonivaba elulemuse mediaan**	8,0	9,4	0,0023
Riskitiheduse suhe (97,5% CI) ^a	0,83 (0,72...0,95)		
Teisesed tulemusnäitajad			
Progressioonivaba elulemuse mediaan (ravi ajal)**	7,9	10,4	< 0,0001
Riskitiheduse suhe (97,5% CI)	0,63 (0,52...0,75)		
Üldine ravivastuse määr (uurija hinnang)**	49,2%	46,5%	
Üldise elulemuse mediaan*	19,9	21,2	0,0769
Riskitiheduse suhe (97,5% CI)	0,89 (0,76–1,03)		

* Üldise elulemuse analüüs kliiniliste vaheandmetega 31. jaanuar 2007.

** Esmane analüüs kliiniliste vaheandmetega 31. jaanuar 2006.

^a Võrreldes kontrollrühmaga.

FOLFOX'iga ravi alarühmas oli PFS-i mediaan platseeborühmas 8,6 kuud ja bevatsizumabiga ravitud patsientidel 9,4 kuud, riskitiheduse suhe (*hazard ratio*, HR) = 0,89; 97,5% CI = [0,73; 1,08], p-väärtus = 0,1871; vastavad väärtused XELOX'iga ravi alarühmas olid 7,4 vs. 9,3 kuud, HR = 0,77; 97,5% CI = [0,63; 0,94], p-väärtus = 0,0026.

FOLFOX'iga ravi alarühmas oli üldise elulemuse mediaan platseeborühmas 20,3 kuud ja bevatsizumabiga ravitud patsientidel 21,2 kuud, HR = 0,94; 97,5% CI = [0,75; 1,16], p-väärtus = 0,4937, vastavad väärtused XELOX'iga ravi alarühmas 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 võrdlusravi kontrolliga avatud uuring bevatsizumabi kasutamise kohta annuses 10 mg/kg kombinatsioonis leukovoriini ja 5-fluorouratsiili booluse ja seejärel 5-fluorouratsiili infusiooni ja intravenoosse oksaliplatiiniga (FOLFOX-4) 2-nädalase raviskeemi järgi eelnevalt ravitud (teise valiku ravi) kaugelearenenud kolorektaalse vähiga patsientidel. Kemoterapia rühmades kasutati FOLFOX-4 raviskeemi puhul samu annuseid ja ajakava, nagu on esitatud tabelis 6 uuringu NO16966 puhul.

Uuringu esmane efektiivsuse näitaja oli üldine elulemus, mida defineeriti kui aega randomiseerimisest mis tahes põhjusel tekkinud surmani. Randomiseeriti 829 patsienti (292 FOLFOX-4, 293 bevatsizumabi + FOLFOX-4 ja 244 bevatsizumabi monoterapia rühma). FOLFOX-4 ravile bevatsizumabi lisamise tulemusel pikenes elulemus statistiliselt olulisel määral. Täheldati ka progressioonivaba elulemuse ja objektiivse ravivastuse määra statistiliselt olulist paranemist (vt tabelit 8).

Tabel 8. Uuringu E3200 efektiivsuse tulemusnäitajad

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevatsizumab^a
Patsientide arv	292	293
Üldine elulemus		
Mediaan (kuud)	10,8	13,0
95% CI	10,12–11,86	12,09–14,03
Riskitiheduse suhe ^b	0,751 (p-väärtus = 0,0012)	
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan (kuud)	4,5	7,5
Riskitiheduse suhe	0,518 (p-väärtus < 0,0001)	
Objektiivse ravivastuse määr		
Sagedus	8,6%	22,2%
	(p-väärtus < 0,0001)	

^a10 mg/kg iga 2 nädala järel

^bVõrreldes kontrollrühmaga

Üldise elulemuse kestuse osas ei täheldatud olulist erinevust bevatsizumabi monoterapiat ja FOLFOX-4 ravi saanud patsientide vahel. Progressioonivaba elulemus ja objektiivse ravivastuse määr olid bevatsizumabi monoterapia rühmas halvemad kui FOLFOX-4 rühmas.

ML18147

See oli III faasi randomiseeritud, kontrollrühmaga, avatud uuring, milles hinnati bevatsizumabi kasutamist annuses 5,0 mg/kg iga 2 nädala järel või 7,5 mg/kg iga 3 nädala järel kombinatsioonis fluoropürimidiinipõhise kemoterapiaga, mida võrreldi ainult fluoropürimidiinipõhise kemoterapiaga käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientidel, kellel oli haigus bevatsizumabi hõlmava esmavaliku raviskeemi kasutamisel progresseerunud.

Histoloogiliselt kinnitatud käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomi ja progresseerunud haigusega patsiendid randomiseeriti 3 kuu jooksul pärast bevatsizumabi esmavaliku ravi lõpetamist saama suhtes 1 : 1 kas fluoropürimidiini-/oksaliplatiini- või fluoropürimidiini-/irinotekaanipõhist kemoterapiat (kemoterapia vahetus toimus esmavaliku kemoterapia järgi) 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. Fluoropürimidiinipõhisele kemoterapiale bevatsizumabi lisamise tulemusel pikenes elulemus statistiliselt oluliselt neil käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientidel, kellel oli haigus progresseerunud bevatsizumabi hõlmava esmavaliku raviskeemi kasutamise ajal (ITT = 819) (vt tabel 9).

Tabel 9. Efektiivsuse tulemusnäitajad uuringus ML18147 (ITT-populatsioon)

	ML18147	
	Fluoropürimidiini/irinotekaani või fluoropürimidiini/oksaliplatiini sisaldav keemiaravi	Fluoropürimidiini/irinotekaani või fluoropürimidiini/oksaliplatiini sisaldav keemiaravi + bevatsizumab ^a
Patsientide arv	410	409
Üldine elulemus		
Mediaan (kuud)	9,8	11,2
Riskitiheduse suhe (95% usaldusintervall)	0,81 (0,69; 0,94) (p-väärtus = 0,0062)	
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan (kuud)	4,1	5,7
Riskitiheduse suhe (95% usaldusintervall)	0,68 (0,59; 0,78) (p-väärtus < 0,0001)	
Objektiivne ravivastuse määr		
Analüüsi kaasatud patsiendid	406	404
Sagedus	3,9%	5,4%
	(p-väärtus = 0,3113)	

^a 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 varem bevatsizumabi mittesaanud patsientidel annusega 5 mg/kg nädalas võrdväärset bevatsizumabi annust; uuringus ML18147 kasutati varem bevatsizumabiga mitteravitud patsientidel annusega 2,5 mg/kg nädalas võrdväärset bevatsizumabi annust. Erinevatest uuringutest saadud efektiivsus- ja ohutusandmete ristuv võrdlus on võimalik vähesel määral nende uuringute vaheliste erinevuste tõttu, peamiselt patsiendipopulatsioonide, eelneva bevatsizumabi kasutamise ja kemoterapia skeemide osas. Annustega 5 mg/kg nädalas ja 2,5 mg/kg nädalas võrdväärset bevatsizumabi annused parandasid statistiliselt oluliselt üldist elulemust (uuringus E3200 oli HR 0,751; uuringus ML18147 oli HR 0,81) ja PFS-i (HR 0,518 uuringus E3200; HR 0,68 uuringus ML18147). Ohutuse osas oli 3.–5. astme kõrvaltoimete üldine esinemissagedus suurem uuringus E3200 kui uuringus ML18147.

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Kahe suure III faasi uuringu eesmärk oli hinnata bevatsizumabi ravitoimet kombinatsioonis kahe erineva kemoterapia preparaadiga, mõõdetuna esmase tulemusnäitaja PFS-iga. Mõlemas uuringus täheldati progressioonivaba elulemuse kliiniliselt ja statistiliselt olulist pikenemist.

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

- Uuring E2100 (paklitakseel)
 - PFS-i mediaani pikenemine 5,6 kuud, HR 0,421 (p < 0,0001; 95% CI 0,343; 0,516)
- Uuring AVF3694g (kapetsitabiin)
 - PFS-i 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 ravis patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud kemoterapiat lokaalselt retsidiveerunud ja metastaatilise haiguse vastu. Patsiendid randomiseeriti saama ainult paklitakseeli (90 mg/m² intravenoosselt 1 tunni jooksul üks kord nädalas kolmel nädalal neljast) või kombinatsioonis bevatsizumabiga (10 mg/kg veeniinfusioonina iga kahe nädala järel). Metastaatilise haiguse eelnev hormoonravi oli lubatud. Adjuvantravi taksaaniga oli lubatud vaid juhul, kui see oli lõppenud vähemalt 12 kuud enne uuringuga liitumist. Uuringus osalenud 722 patsiendist enamik oli HER2-negatiivne haigus (90%) ning väikesel osal teadmata (8%) või kindlaks tehtud HER2-positiivne haigus (2%), kes olid eelnevalt saanud ravi trastusumaabiga või kelle jaoks oli seda ravi peetud ebasobivaks. Lisaks oli 65% patsientidest saanud adjuvantset kemoterapiat, sh 19% eelnevat taksaanravi ja 49% eelnevat antratsükliinravi. Uuringusse ei kaasatud kesknärvisüsteemi metastaasidega (sh eelnevalt ravitud või resetseeritud ajumetastaasidega) patsiente.

Uuringus E2100 raviti patsiente kuni haiguse progresseerumiseni. Olukordades, kus osutus vajalikuks kemoterapia enneaegne lõpetamine, jätkati bevatsizumabi monoterapiaga 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 esitatud tabelis 10.

Tabel 10. Uuringu E2100 efektiivsuse tulemusnäitajad

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

* Esmase analüüsi

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

Bevatsizumabi kliinilist kasu, mille hindamisel lähtuti progressioonivabast elulemusest, täheldati kõigis analüüsitud, eelnevalt määratletud alarühmades (sh haigusvaba intervall, metastaaside arv, eelneva adjuvantse kemoterapiaga saamine ja östrogeenireseptorite staatus).

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 esmavaliku ravina.

Kemoteraapia valiti uuringuarsti äranägemisel enne randomiseerimist, mille käigus määrati uuritavad suhtes 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. 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 (bevatsizumabi või platseebot) iga 3 nädala järel kuni haiguse progresseerumise, ravi piirava toksilisuse või surmani. Haiguse dokumenteeritud progresseerumise korral said valikuliselt avatud faasi kaasatud patsiendid avatult bevatsizumabi koos mitmesuguste teise valiku raviskeemidega.

Statistiline analüüs tehti eraldi 1) nende patsientide andmetega, kes said kapetsitabiini kombinatsioonis bevatsizumabi või platseeboga, ja 2) nende patsientide andmetega, kelle ravi kasutati taksaani- või antratsükliinipõhiseid kemoteraapia skeeme kombinatsioonis bevatsizumabi või platseeboga. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus uurija hinnangul. Lisaks sellele hindas esmast tulemusnäitajat veel sõltumatu hindamiskomitee.

Tabelis 11 on esitatud selle uuringu andmed lõplikus uuringuplaanis määratletud analüüsides progressioonivaba elulemuse ja ravivastuse määrade kohta uuringu AVF3694g sõltumatus piisava statistilise jõuga kapetsitabiini kohordis. Samuti on esitatud tulemused esmase andmeanalüüsi kohta, mis hõlmavad täiendavat 7-kuulist jälgimisperioodi (ligikaudu 46% patsientidest suri). Avatud uuringu bevatsizumabi saanud patsientide osakaal oli kapetsitabiini + platseebot ravirühmas 62,1% ja kapetsitabiini + bevatsizumabi ravirühmas 49,9%.

Tabel 11. Uuringu AVF3694g efektiivsuse tulemusnäitajad: – kapetstabiin^a ja bevatsisumaab/platseebo (Cap + bevatsisumaab/PI)

Progressioonivaba elulemus ^b				
	Uurija hinnang		Sõltumatu hindamiskomisjoni hinnang	
	Cap + PI (n = 206)	Cap + bevatsizumab (n = 409)	Cap + PI (n = 206)	Cap + bevatsizumab (n = 409)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	5,7	8,6	6,2	9,8
Riskisuhe võrreldes platseebogrupiga (95% CI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-väärtus	0,0002		0,0011	
Ravivastuse määr (mõõdetava haiguskoldega patsientidel) ^b				
	Cap + PI (n = 161)		Cap + bevatsisumaab (n = 325)	
Objektiivse ravivastusega patsientide %	23,6		35,4	
p-väärtus	0,0097			
Üldine elulemus ^b				
HR (95% CI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-väärtus (esmane)	0,33			

^a 1000 mg/m² suukaudselt kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul iga 3 nädala järel

^b Stratifitseeritud analüüs hõlmas kõiki progresseerumise ja surma juhte peale nende, mille puhul alustati enne dokumenteeritud progresseerumist uuringuplaaniväliselt 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 platinapõhise kemoteeraapiaga.

Uuringutes E4599 ja BO17704 hinnati platinapreparaati sisaldavale kemoteeraapiale lisatud bevatsizumabi ohutust ja efektiivsust mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravis. Uuringus E4599 leidis kinnitust, et üldine elulemus paraneb bevatsizumabi annusega 15 mg/kg manustatuna iga 3 nädala järel. Uuringus BO17704 leidis kinnitust, et nii progressioonivaba elulemus kui ka ravivastuse määr paranevad bevatsizumabi kasutamisel annustes 7,5 mg/kg manustatuna iga 3 nädala järel ja 15 mg/kg manustatuna iga 3 nädala järel.

E4599

Uuring E4599 oli avatud randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimi kontrolliga mitmekeskuseline kliiniline uuring, milles hinnati bevatsizumabi kasutamist lokaalselt kaugelearenenud (IIIb staadium maliigse pleuraefusiooniga), metastaatilise või retsidiiveerunud, muu kui valdavalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravis.

Patsiendid randomiseeriti saama platinapreparaati sisaldavat keemiaravi (paklitakseel annuses 200 mg/m² ja karboplatiin AUC = 6,0; mõlemad intravenoosse infusiooni teel) (PK) iga 3-nädalase tsükli 1. päeval kuni 6 tsükli jooksul või PK kombinatsioonis bevatsizumabiga annuses 15 mg/kg intravenoosse infusiooni teel iga 3-nädalase tsükli 1. päeval. Pärast karboplatiini-paklitakseeli kemoteeraapia kuue tsükli lõpetamist või kemoteeraapia enneaegsel katkestamisel jätkus

bevatsizumabi + karboplatiini-paklitakseeli rühma patsientide ravi bevatsizumabi monoterapiaga iga 3 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni. Kahte rühma randomiseeriti 878 patsienti.

Uuringu jooksul manustati bevatsizumabi 32,2% (136/422) uuringuravi saanud patsientidest 7–12 korda ja 21,1% (89/422) patsientidest 13 või enam korda.

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

Tabel 12. Uuringu E4599 efektiivsuse tulemusnäitajad

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

Esmase andmeanalüüsi põhjal väljendus bevatsizumabi kasulik toime üldisele elulemusele vähemal määral selles patsientide alamrühmas, kus osalejatel ei olnud adenokartsinoomi histoloogiat.

BO17704

Uuring BO17704 oli randomiseeritud topeltpime III faasi uuring, milles tsiplatiinile ja gemtsitabiinile lisatud bevatsizumabi võrreldi platseebo, tsiplatiini ja gemtsitabiiniga lokaalselt kaugelearenenud (IIIb staadium metastaasidega supraklavikulaarsetes lümfisõlmedes või maliigse pleura- või perikardiefusiooniga), metastaatilise või retsidiiveerunud mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud kemoterapiat. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus, üks uuringu teiseseid tulemusnäitajaid oli üldise elulemuse kestus.

Patsiendid randomiseeriti saama platinapõhist kemoterapiat, tsiplatiini 80 mg/m² veeniinfusiooni teel iga 3-nädalase tsükli 1. päeval ja gemtsitabiini 1250 mg/m² veeniinfusiooni teel iga 3-nädalase tsükli 1. ja 8. päeval kuni 6 tsükli jooksul (TG) koos platseeboga või TG-d kombinatsiooniga bevatsizumabiga annuses 7,5 või 15 mg/kg veeniinfusiooni teel iga 3-nädalase tsükli 1. päeval. Bevatsizumabi hõlmavates rühmades võisid patsiendid saada bevatsizumabi monoterapiat iga 3 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Uuringu tulemused näitavad, et 94% (277/296) uuringusse kaasamiseks sobivatest patsientidest läksid 7. tsükli üle bevatsizumabi monoterapiale. Suur osa patsientidest (ligikaudu 62%) jätkas erinevat tüüpi, uuringuplaanis spetsifitseerimata vähivastase raviga, mis võis mõjutada üldise elulemuse analüüsi.

Efektiivsuse tulemusnäitajad on esitatud tabelis 13.

Tabel 13. Uuringu BO17704 efektiivsuse tulemusnäitajad

	Tsiplatiin/gemtsitabiin n + platseebo	Tsiplatiin/gemtsitabiin n + bevatsizumab 7,5 mg/kg iga 3 nädala järel	Tsiplatiin/gemtsitabiin n + bevatsizumab 15 mg/kg iga 3 nädala järel
Patsientide arv	347	345	351

Progressioonivaba elulemus			
Mediaan (kuud)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Riskitiheduse suhe		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Parim üldine ravivastuse määr ^a	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)

^a Uuringueelselt mõõdetava haiguskoldega patsiendid

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

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

JO25567

Uuring JO25567 oli randomiseeritud avatud mitmekeskuseline, Jaapanis läbi viidud II faasi uuring, 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. Uuringuplaani kohaselt ei toonud haiguse progresseerumise puudumisel uuritava ravi ühe komponendi ärajätmine erlotiniibi + bevatsizumabi rühmas kaasa uuritava ravi teise komponendi kasutamise lõpetamist.

Uuringu efektiivsuse tulemusnäitajad on esitatud tabelis 14.

Tabel 14. Uuringu JO25567 efektiivsuse tulemusnäitajad

	Erlotiniib N = 77[#]	Erlotiniib + bevatsizumab N = 75[#]
PFS [^] (kuud)		
Mediaan	9,7	16,0
HR (95% CI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-väärtus	0,0015	
Üldine ravivastuse määr		
Määr (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
p-väärtus	0,4951	
Üldine elulemus* (kuud)		
Mediaan	47,4	47,0
HR (95% CI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-väärtus	0,3267	

[#] Kokku randomiseeritud 154 patsienti (ECOG-i järgi sooritusvõime skoor 0 või 1). Kuid kaks randomiseeritud patsienti katkestasid uuringus osalemise enne mis tahes uuringuravi saamist.

[^] Pimendatud sõltumatu hinnang (uuringuplaanis määratletud esmane analüüs).

* Esmane andmeanalüüs; üldise elulemuse lõplik analüüs riskirühma piiiril seisuga 31. oktoober 2017. a näitas, et ligikaudu 59% patsientidest olid surnud.

CI, usaldusvahemik; HR, riskitiheduse 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 ravis (BO17705)

See oli III faasi randomiseeritud topeltpime uuring, et hinnata bevatsizumabi ja alfa-2a-interferooni (IFN) kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust võrreldes ainult alfa-2a-IFN-iga kaugelearenenud ja/või metastaatilise neerurakulise vähi esmavaliku ravis. 649 randomiseeritud patsiendil (ravi sai 641 patsienti) oli funktsionaalne seisund Karnofsky järgi (*Karnofsky Performance Status*, KPS) $\geq 70\%$, puudusid KNS-i metastaasid ja organite funktsioonid oli piisavad. Primaarse neerurakulise kartsinoomi tõttu oli patsientidele tehtud nefrektoomia. Bevatsizumabi manustati annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni. Alfa-2a-IFN-i manustati kuni 52 nädalat või kuni haiguse progresseerumiseni soovitatavas algannuses 9 MRÜ-d kolm korda nädalas, annust võis vähendada 2 etapis annuseni 3 MRÜ-d kolm korda nädalas. Patsiendid stratifitseeriti vastavalt riigile ja Motzeri skoorile ning ravirühmad olid prognostiliste faktorite osas hästi tasakaalustatud.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus, uuringu teiseste tulemusnäitajate hulka kuulus progressioonivaba elulemus. Bevatsizumabi lisamisel alfa-2a-IFN-iga ravile suurenesid oluliselt PFS ja tuumori objektiivse ravivastuse määr. Neid tulemusi on kinnitanud sõltumatu radioloogiline hindamine. Samas ei olnud esmase tulemusnäitaja (üldine elulemus) pikenemine 2 kuu võrra oluline (HR = 0,91). Suur osa patsiente (ligikaudu 63% IFN-i/platseebo; 55% bevatsizumabi/IFN-i rühmas) said erinevat tüüpi, uuringuplaanis spetsifitseerimata vähivastaseid ravimeid, sh antineoplastilised aineid, mis võisid mõjutada üldise elulemuse analüüsi.

Efektiivsuse tulemusnäitajad on esitatud tabelis 15.

Tabel 15. Uuringu BO17705 efektiivsuse tulemusnäitajad

	BO17705	
	Platseebo + IFN^a	BV^b + IFN^a
Patsientide arv	322	327
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan (kuud)	5,4	10,2
Riskitiheduse suhe 95% CI	0,63 0,52; 0,75 (p-väärtus < 0,0001)	
Objektiivse ravivastuse määr (%) mõõdetava haiguskoldega patsientidel		
n	289	306
Ravivastuse sagedus	12,8%	31,4%
	(p-väärtus < 0,0001)	

^a Alfa-2a-interferooni annus 9 MRÜ 3 korda nädalas

^b Bevatsizumabi annus 10 mg/kg iga 2 nädala järel

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

Retrospektiivse valikuga esmane mitmemõõtmeline Coxi regressioonimudel näitas, et elulemusega (ravist olenemata) olid olulisel määral seotud järgmised ravieelsed prognostilised tegurid: sugu, leukotsüütide arv, trombotsüütide arv, kehakaalu vähenemine 6 kuu jooksul enne uuringusse registreerumist, metastaatiliste kollete arv, sihtlesioonide pikimate läbimõõtude summa, Motzeri skoor. Nende ravieelsete tegurite kohandamine viis ravi riskitiheduse suhteni 0,78 (95% CI [0,63; 0,96], $p = 0,0219$), mis näitas surma riski 22% vähenemist bevatsizumabi + alfa-2a-IFN-i rühmas alfa-2a-IFN-i rühmaga võrreldes.

Üheksakümne seitsmel (97) patsiendil alfa-2a-IFN-i rühmas ja 131 patsiendil bevatsizumabi rühmas vähendati alfa-2a-IFN-i annust 9 MRÜ-lt kas 6 või 3 MRÜ-ni kolm korda nädalas, nagu oli uuringuplaanis spetsifitseeritud. Alarühma analüüsi põhjal ei täheldatud alfa-2a-IFN-i annuse vähendamise negatiivset mõju bevatsizumabi ja alfa-2a-IFN-i kombinatsiooni efektiivsusele, mis põhines haigusjuhtudeta PFS-i määradel kogu aja jooksul. Bevatsizumabi + alfa-2a-IFN-i rühma 131 patsiendil, kellel vähendati uuringu jooksul alfa-2a-IFN-i annust 6 või 3 MRÜ-ni ja hoiti sellel tasemel, oli haigusjuhtudeta PFS-i määr 6, 12 ja 18 kuu möödudes vastavalt 73%, 52% ja 21% võrreldes 61%, 43% ja 17%-ga kõigil bevatsizumabi + alfa-2a-IFN-i saanud patsientidest.

AVF2938

See oli randomiseeritud topeltpime II faasi kliiniline uuring, milles uuriti bevatsizumabi annust 10 mg/kg iga 2 nädala järel ja bevatsizumabi sama annuse ja erlotiniibi annuse 150 mg ööpäevas kombinatsiooni metastaatilise heledarakulise 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 ja 51 patsienti määrati saama 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 (PFS-i mediaan 8,5 *versus* 9,9 kuud). Objektiivne ravivastus esines seitsmel patsiendil kummaski rühmas. Erlotiniibi lisamisel bevatsizumabile ei paranenud üldine elulemus (overall survival, OS) (HR = 1,764; $p = 0,1789$), ei pikenenud objektiivse ravivastuse kestus (6,7 *vs.* 9,1 kuud) ega sümptomite progresseerumiseni kulunud aeg (HR = 1,172; $p = 0,5076$).

AVF0890

See oli randomiseeritud II faasi uuring, et võrrelda bevatsizumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga. Kokku randomiseeriti 116 patsienti saama kas bevatsizumabi annuses 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 (riskitiheduse suhe 2,55; p < 0,001). Haiguse progresseerumiseni kulunud aja osas täheldati väikest erinevust (piiripealne olulisus) 3 mg/kg rühma ja platseeborühma vahel (riskitiheduse suhe 1,26; p = 0,053). Neljal patsiendil tekkis objektiivne (osaline) ravivastus ning kõik nad olid saanud bevatsizumabi annuses 10 mg/kg; objektiivse ravivastuse määr (objective response rate, ORR) oli 10 mg/kg annuse puhul 10%.

Epiteliaalne munasarja-, munajuha- ja primaarne kõhukelmehäkk

Munasarjavähi esmavaliku ravi

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

GOG-0218

Uuring GOG-0218 oli III faasi mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga, kolme rühmaga uuring, milles hinnati heakskiidetud kemoterapiarežiimile (karboplatiin ja paklitakseel) bevatsizumabi lisamise toimet kauglearenenud (staadiumid IIIB, IIIC ja IV FIGO staadiumide määramise süsteemi 1988. a versiooni kohaselt) epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmehäga patsientidel.

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

Järgmisesse kolme rühma randomiseeriti võrdsetes osades kokku 1873 patsienti:

- CPP ravirühm: viis tsükli platseebot (alates 2. tsüklist) kombinatsioonis karboplatiini (AUC 6) ja paklitakseeliga (175 mg/m²) 6 tsükli jooksul, millele järgnes ainult platseebot manustamine kokku kuni 15 ravikuu vältel.
- CPB15 ravirühm: viis tsükli bevatsizumabi (15 mg/kg iga 3 nädala järel alates 2. tsüklist) kombinatsioonis karboplatiini (AUC 6) ja paklitakseeliga (175 mg/m²) 6 tsükli jooksul, millele järgnes ainult platseebot manustamine kokku kuni 15 ravikuu vältel.
- CPB15+ ravirühm: viis tsükli bevatsizumabi (15 mg/kg iga 3 nädala järel alates 2. tsüklist) kombinatsioonis karboplatiini (AUC 6) ja paklitakseeliga (175 mg/m²) 6 tsükli jooksul, millele järgnes bevatsizumabi (15 mg/kg iga 3 nädala järel) jätkuv kasutamine monoterapiana kokku kuni 15 ravikuu vältel.

Enamik uuringusse kaasatud patsientidest olid valgenahalised (87% kõigis kolmes rühmas); mediaanvanus CPP ja CPB15 rühmades oli 60 aastat ja CPP+ rühmas 59 aastat ning 29% CPP või CPB15 rühma ja 26% CPB15+ rühma patsientidest olid üle 65-aastased. Günekoloogilise Onkoloogia Töörühma (*Gynecologic Oncology Group, GOG*) järgi oli üldiselt ligikaudu 50% patsientidest uuringueelselt sooritusvõime (*performance status, PS*) skoor 0, 43%-l oli GOG PS-i skoor 1 ja 7%-l oli GOG PS-i skoor 2. Enamikul patsientidest oli epiteliaalne munasarjavähk (82% CPP ja CPB15 rühmas, 85% CPB15+ rühmas), millele järgnesid primaarne kõhukelmehäkk (16% CPP, 15% CPB15, 13% CPB15+ rühmas) ja munajuhavähk (1% CPP, 3% CPB15, 2% CPB15+ rühmas). Enamikel patsientidel oli vähi histoloogiliseks tüübiks adenokartsinoom (85% CPP ja CPB15, 86% CPB15+). Üldiselt oli ligikaudu 34% patsientidest optimaalselt eemaldatud, FIGO järgi III staadiumi kasvaja, 40% patsientidest suboptimaalselt eemaldatud III staadiumi kasvaja ning 26% patsientidest oli IV staadium.

Esmane tulemusnäitaja oli PFS uurija hinnangu alusel haiguse progresseerumisele, mis põhines radioloogilistel uuringutel või CA-125 tasemetel või uuringuplaanis määratletud sümptomite

halvenemisel. Lisaks tehti eelmääratletud analüüs CA-125 progresseerumise juhte arvesse võtvate andmetega, samuti anti PFS-ile sõltumatu hinnang radioloogiliste uuringute alusel.

Uuring saavutas esmase eesmärgi, milleks oli progressioonivaba elulemuse pikenedmine. Võrreldes esmavaliku raviks ainult kemoterapiat (karboplatiin ja paklitakseel) saanud patsientidega täheldati PFS-i kliiniliselt ja statistiliselt olulist paranemist 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 pikenedmist.

Selle uuringu tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 16.

Tabel 16. Uuringu GOG-0218 efektiivsuse tulemusnäitajad

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

¹ GOG-i uuringuplaanis määratletud analüüs uuringuarsti hinnatud PFS-i kohta (ei arvesta CA-125 progresseerumise juhte ega uuringuplaani välist ravi enne haiguse progresseerumist), andmete kogumise lõppkuupäev oli 25. veebruar 2010.

² Võrreldes kontrollrühmaga; stratifitseeritud riskitiheduse suhe.

³ Ühepoolne logaritmilise astaktesti p-väärtus.

⁴ p-väärtuse piiriga 0,0116.

⁵ Uuringueelselt mõõdetava haiguskoldega patsiendid.

⁶ Lõplik üldise elulemuse analüüs tehti siis, kui 46,9% patsientidest olid surnud.

Viidi läbi eelnevalt kindlaksmääratud progressioonivaba elulemuse analüüsid, kõigi puhul oli andmete kogumise lõppkuupäev 29. september 2009. Nimetatud eelmääratletud analüüside tulemused olid järgmised:

- Uuringuplaanis määratletud analüüs uuringuarsti hinnatud PFS-i kohta (ei arvesta CA-125 progresseerumise juhte ega NPT-d enne haiguse progresseerumist) näitab stratifitseeritud riskitiheduse suhet 0,71 (95% CI: 0,61...0,83; ühepoolne logaritmilise astaktesti p-väärtus

< 0,0001), kui CPB15+ võrreldakse CPP-ga; PFS-i mediaan on CPP rühmas 10,4 kuud ja CPB15+ rühmas 14,1 kuud.

- Uuringuarsti hinnatud PFS-i esmane analüüs (arvestab CA-125 progresseerumise juhte ja NPT-d) näitab stratifitseeritud riskitiheduse suhet 0,62 (95% CI: 0,52–0,75; ühepoolne logaritmilise astaktesti p-väärtus < 0,0001), kui CPB15+ võrreldakse CPP-ga; PFS-i mediaan on CPP rühmas 12,0 kuud ja CPB15+ rühmas 18,2 kuud.
- Sõltumatu hindamiskomitee määratletud PFS-i analüüs (arvestab NPT-d) näitab stratifitseeritud riskitiheduse suhet 0,62 (95% CI: 0,50–0,77, ühepoolne logaritmilise astaktesti p-väärtus < 0,0001), kui CPB15+ võrreldakse CPP-ga; PFS-i mediaan on CPP rühmas 13,1 kuud ja CPB15+ rühmas 19,1 kuud.

PFS-i analüüside tulemused alarühmade kohta haiguse staadiumi ja kasvaja eemaldamise järgi on kokku võetud tabelis 17. Need tulemused näitavad tabelis 16 esitatud PFS-i analüüsi kvaliteeti.

Tabel 17. PFS-i¹ tulemused haiguse staadiumi ja kasvaja eemaldamise järgi uuringust GOG-0218

Randomiseeritud patsiendid, kellel on optimaalselt eemaldatud III staadiumi haiguskolle ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	12,4	14,3	17,5
Riskitiheduse suhe (95% CI) ⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Randomiseeritud patsiendid, kellel on suboptimaalselt eemaldatud III staadiumi haiguskolle ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	10,1	10,9	13,9
Riskitiheduse suhe (95% CI) ⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
IV staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	9,5	10,4	12,8
Riskitiheduse suhe (95% CI) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

¹ GOG-i uuringuplaanis määratletud analüüs uuringuarsti hinnatud PFS-i kohta (ei arvesta CA-125 progresseerumise juhte ega NPT-d enne haiguse progresseerumist), andmete kogumise lõppkuupäev oli 25. veebruar 2010.

² Jääkkasvajaga.

³ 3,7% kõigist randomiseeritud patsientidest oli IIIB staadiumi kasvaja.

⁴ Võrreldes kontrollrühmaga.

BO17707 (ICON7)

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

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

Järgmisesse kahte rühma randomiseeriti võrdsetes osades kokku 1528 patsienti.

- CP ravirühm: karboplatiin (AUC 6) ja paklitakseel (175 mg/ m²) kuue kolmenädalase kestusega tsükli jooksul.
- CPB7.5+ ravirühm: karboplatiin (AUC 6) ja paklitakseel (175 mg/ m²) kuue kolmenädalase tsükli jooksul pluss bevatsizumab (7,5 mg/kg iga 3 nädala järel) kuni 12 kuu vältel (bevatsizumabi manustamist alustati kemoterapia teise tsükli ajal, juhul kui ravi alustati 4 nädala jooksul pärast operatsiooni või esimese tsükli ajal, kui ravi alustati rohkem kui 4 nädalat pärast operatsiooni).

Enamik uuringusse kaasatud patsientidest olid valgenahalised (96%); mediaanvanus mõlemas ravirühmas oli 57 aastat, 25% kummagi ravirühma patsientidest olid üle 65-aastased ning ligikaudu 50% patsientidest oli ECOG PS 1; 7% kummagi ravirühma patsientidest olid ECOG PS 2. Enamikul patsientidest oli epiteeliaalne munasarjavähk (87,7%), millele järgnesid primaarne kõhukelmevähk (6,9%) ja munajuhavähk (3,7%) või segu kolme päritolu vähist (1,7%). Enamikul patsientidest oli FIGO järgi III staadium (mõlemas rühmas 68%), millele järgnesid FIGO IV staadium (13% ja 14%), FIGO II staadium (10% ja 11%) ning FIGO I staadium (9% ja 7%). Enamikul mõlema ravirühma patsientidest (74% ja 71%) oli uuringueelselt vähe diferentseerunud (3. aste) primaarne kasvaja. Epiteeliaalse munasarjavähi iga histoloogilise alamtüübi esinemissagedus oli ravirühmades sarnane; 69%-l mõlema ravirühma patsientidest oli vähi histoloogiliseks tüübiks adenokartsinoom.

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

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

Selle uuringu tulemuste kokkuvõtte on esitatud tabelis 18.

Tabel 18. Uuringu BO17707 (ICON7) efektiivsuse tulemusnäitajad

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

¹ Uuringueelselt mõõdetava haiguskoldega patsientidel.

² Uuringuarsti hinnatud PFS-i analüüs, andmete kogumise lõppkuupäev 30. november 2010.

³ Lõplik üldise elulemuse analüüs tehti siis, kui 46,7% patsientidest olid surnud, andmete kogumise lõppkuupäev 31. märts 2013.

Uuringuarsti hinnatud PFS-i esmane analüüs, mis tehti andmetega seisuga 28. veebruar 2010, näitab stratifitseeritud riskitiheduse suhet 0,79 (95% CI: 0,68–0,91; kahepoolse logaritmilise astaktesti p-väärtus 0,0010), PFS-i mediaan on CP rühmas 16,0 kuud ja KPB7,5+ rühmas 18,3 kuud.

PFS-i analüüside tulemused alarühmade kohta haiguse staadiumi ja kasvaja eemaldamise järgi on kokku võetud tabelis 19. Need tulemused näitavad tabelis 18 esiatud PFS-i esmase analüüsi kvaliteeti.

Tabel 19. PFS-i¹ tulemused haiguse staadiumi ja kasvaja eemaldamise järgi uuringust BO17707 (ICON7)

Randomiseeritud patsiendid, kellel on optimaalselt eemaldatud III staadiumi haiguskolle ^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7.5+ (n = 383)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	17,7	19,3
Riskitiheduse suhe (95% CI) ⁴		0,89 (0,74, 1,07)
Randomiseeritud patsiendid, kellel on suboptimaalselt eemaldatud III staadiumi haiguskolle ³		
	CP (n = 154)	CPB7.5+ (n = 140)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	10,1	16,9
Riskitiheduse suhe (95% CI) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
IV staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid		
	CP (n = 97)	CPB7.5+ (n = 104)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	10,1	13,5
Riskitiheduse suhe (95% CI) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

¹ Uuringuarsti hinnatud PFS-i analüüs, andmete kogumise lõppkuupäev 30. november 2010.

² Jääkkasvajaga või ilma.

³ 5,8% kõigist randomiseeritud patsientidest oli IIIB staadiumi kasvaja.

⁴ Võrreldes kontrollrühmaga.

Korduv munasarjavähk

Bevatsizumabi ohutust ja efektiivsust retsidi veerunud epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi ravis on uuritud kolmes III faasi uuringus (AVF4095g, MO22224 ja GOG-0213) erinevatel patsientidel ja kombinatsioonis erinevate kemoterapia skeemidega.

- Uuringus AVF4095g hinnati bevatsizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis karboplatiini ja gemtsitabiiniga millele järgnes bevatsizumabi monoterapia, platinapreparaadile tundliku korduva epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi ravis.
- Uuringus GOG-0213 hinnati bevatsizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga, millele järgnes bevatsizumabi monoterapia, platinapreparaadile tundliku korduva epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi ravis.
- Uuringus MO22224 hinnati bevatsizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis paklitakseli, topotekaani või pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga platinapreparaadi suhtes resistentselt korduva epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi ravis.

AVF4095g

III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (AVF4095g) hinnati bevatsizumabi ohutust ja efektiivsust platinapreparaadi suhtes tundliku, retsidiveerunud epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähiga patsientidel, kes ei olnud retsidiivi raviks saanud eelnevat kemoterapiat ega eelnevat ravi bevatsizumabiga. Uuringus võrreldi bevatsizumabi lisamist karboplatiini ja gemtsitabiini kemoterapiale ja bevatsizumabi monoterapia jätkamist kuni progresseerumiseni ainult karboplatiini ning gemtsitabiini kasutamisega.

Uuringusse kaasati ainult patsiendid, kellel oli histoloogiliselt dokumenteeritud munasarja-, primaarne kõhukelme- või munajuha kartsinoom, mis oli retsidiveerunud rohkem kui 6 kuud pärast platinapõhist kemoterapiat ning kes ei olnud retsidiivi raviks saanud kemoterapiat ega eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF-i inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega.

Kokku randomiseeriti 484 mõõdetava haiguskoldega patsienti suhtes 1 : 1 saama kas:

- karboplatiini (AUC 4, 1. päeval) ja gemtsitabiini (1000 mg/m² 1. ja 8. päeval) ning samaaegselt platseebot iga 3 nädala järel 6 ja kuni 10 ravitsükli jooksul, millele järgnes ainult platseebo kasutamine (iga 3 nädala järel) kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni;
- karboplatiini (AUC 4, 1. päeval) ja gemtsitabiini (1000 mg/m² 1. ja 8. päeval) ning samaaegselt bevatsizumabi (15 mg/kg 1. päeval) iga 3 nädala järel 6 ja kuni 10 ravitsükli jooksul, millele järgnes ravi ainult bevatsizumabiga (15 mg/kg iga 3 nädala järel) kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

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

Selle uuringu tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 20.

Tabel 20. Uuringu AVF4095g efektiivsuse tulemusnäitajad

Progressioonivaba elulemus				
	Uurija hinnang		Sõltumatu hindamiskomisjoni hinnang	
	Platseebo + C/ G (n = 242)	Bevatsizumab + C/ G (n = 242)	Platseebo + C/ G (n = 242)	Bevatsizumab + C/ G (n = 242)
<i>NPT suhtes tsenseerimata</i>				
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	8,4	12,4	8,6	12,3
Riskitiheduse suhe (95% CI)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	
<i>NPT suhtes tsenseeritud</i>				
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	8,4	12,4	8,6	12,3
Riskitiheduse suhe (95% CI)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	
Objektiivse ravivastuse määr				
	Uurija hinnang		Sõltumatu hindamiskomisjoni hinnang	

	Platseebo + C/ G (n = 242)	Bevatsizumab + C/ G (n = 242)	Platseebo + C/ G (n = 242)	Bevatsizumab + C/ G (n = 242)
Objektiivse ravivastusega patsientide %	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	
Üldine elulemus				
	Platseebo + C/G (n = 242)		Bevatsizumab + C/G (n = 242)	
Üldise elulemuse mediaan (kuud)	32,9		33,6	
Riskitiheduse suhe (95% CI)	0,952 [0,771; 1,176]			
p-väärtus	0,6479			

Tabelis 21 on esitatud kokkuvõtte alarühmade PFS-i analüüsides olenevalt retsidiivi tekkimise ajast pärast viimast plaatinaravi.

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

Aeg viimasest plaatinaravist kuni retsidiivi tekkeni	Uurija hinnang	
	Platseebo + C/G (n = 242)	Bevatsizumab + C/G (n = 242)
6–12 kuud (n = 202)		
Mediaan	8,0	11,9
Riskitiheduse suhe (95% CI)	0,41 (0,29...0,58)	
> 12 kuud (n = 282)		
Mediaan	9,7	12,4
Riskitiheduse suhe (95% CI)	0,55 (0,41–0,73)	

GOG-0213

III faasi randomiseeritud kontrolliga avatud uuringus GOG-0213 hinnati bevatsizumabi ohutust ja efektiivsust plaatinapreparaadile tundliku retsidiivse epiteeliale munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi ravis patsientidel, kes ei olnud retsidiivi raviks eelnevalt kemoterapiat saanud. Eelnev antiangiogeenne ravi ei olnud uuringust väljajätmise kriteeriumiks. Uuringus hinnati karboplatiinile + paklitakseelile bevatsizumabi lisamise ja bevatsizumabi monoterapiaga jätkamise (kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni) toimet võrreldes raviga ainult karboplatiini + paklitakseeliga.

Kokku randomiseeriti 673 patsienti võrdsetes osades kahte järgmisesse ravirühma.

- CP ravirühm: karboplatiin (AUC5) ja paklitakseel (175 mg/m² intravenoosselt) iga 3 nädala järel 6 ja kuni 8 ravitsükli jooksul.
- CPB ravirühm: karboplatiin (AUC5) ja paklitakseel (175 mg/m² intravenoosselt) ning samaaegselt manustatav bevatsizumab (15 mg/kg) iga 3 nädala järel 6 ja kuni 8 ravitsükli jooksul, millele järgnes ravi ainult bevatsizumabiga (15 mg/kg iga 3 nädala järel) kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Nii CP rühmas (80,4%) kui ka CPB rühmas (78,9%) oli enamik patsiente valgenahalised. Mediaanne vanus oli CP rühmas 60,0 aastat ja CPB rühmas 59,0 aastat. Enamik patsientidest (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) kuulusid alla 65-aastaste vanuserühma. Ravielselt oli enamikel mõlema ravirühma patsientidel GOG sooritusvõime 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) või 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). Ravielselt GOG PS 2 teatati 0,9%-l CP rühma ja 1,2%-l CPB rühma patsientidest

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

Tabel 22. Uuringu GOG-0213 efektiivsuse tulemusnäitajad^{1,2}

Esmane tulemusnäitaja		
Üldine elulemus	CP (n = 336)	KPB (n = 337)
Üldise elulemuse mediaan (kuud)	37,3	42,6
Riskitiheduse suhe (95% CI) (eCRF) ^a	0,823 [CI: 0,680; 0,996]	
p-väärtus	0,0447	
Riskitiheduse suhe (95% CI) (registreerimisvorm) ^b	0,838 [CI: 0,693; 1,014]	
p-väärtus	0,0683	
Teisene tulemusnäitaja		
Progressioonivaba elulemus (PFS)	CP (n = 336)	KPB (n = 337)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	10,2	13,8
Riskitiheduse suhe (95% CI)	0,613 [CI: 0,521; 0,721]	
p-väärtus	< 0,0001	

¹ Lõppanalüüs

² Kasvaja ja ravivastuse hindamiseks kasutasid uurijad GOG RECISTi kriteeriume RECISTi täiendatud juhendi versioon 1.1 järgi. Eur J Cancer. 2009; 45:228Y247).

^a Riskitiheduse suhet hinnati Coxi võrdeliste riskide mudelitega, stratifitseerituna platinaravivaba perioodi kestuse järgi enne sellesse uuringusse kaasamist uuringus osalejate elektrooniliste andmekaartide (*electronic case report form*, eCRF) põhjal ja sekundaarse suure kasvajamassi kirurgilise eemaldamise staatuse jah/ei järgi (jah = randomiseeritud tegema või mitte tegema tsütoreduktsiooni; ei = ei sobi tsütoreduktsiooni tegema või ei andnud selleks nõusolekut).

^b stratifitseerituna ravivaba perioodi kestuse järgi enne sellesse uuringusse kaasamist registreerimisvormi põhjal ja sekundaarse suure kasvajamassi kirurgilise eemaldamise staatuse jah/ei järgi.

Uuring saavutas esmase eesmärgi, milleks oli üldise elulemuse pikenemine. Ravi tulemusel bevatsizumabiga 15 mg/kg iga 3 nädala järel kombinatsioonis kemoterapiaga (karboplatiin ja paklitakseel) 6 ja kuni 8 ravitsükli jooksul, millele järgnes bevatsizumabi manustamine kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni, paranes üldine OS kliiniliselt ja statistiliselt oluliselt (kui andmed saadi eCRF-idelt) võrreldes ainult karboplatiini ja paklitakseeliga raviga.

MO22224

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

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

KT rühm (ainult kemoterapia):

- paklitakseel 80 mg/m² 1 tund kestva veeniinfusioonina 1., 8., 15. ja 22. päeval iga 4 nädala järel;
- topotekaan 4 mg/ m² 30 minutit kestva veeniinfusioonina 1., 8. ja 15. päeval iga 4 nädala järel; Teise võimalusena võis manustada 1,25 mg/ m² annuse 30 minuti jooksul 1.–5. päeval iga 3 nädala järel.
- PLD 40 mg/ m² 1 mg/min veeniinfusioonina ainult 1. päeval iga 4 nädala järel. Pärast esimest tsükli võis ravimit manustada 1 tund kestva infusioonina.

KT + BV rühm (kemoterapia pluss bevatsizumab):

- Valitud kemoterapiat manustati kombinatsioonis bevatsizumabiga annuses 10 mg/kg intravenoosselt iga 2 nädala järel (või bevatsizumabi annuses 15 mg/kg iga 3 nädala järel, kui

sesta kasutati kombinatsioonis topotekaaniga annuses 1,25 mg/m² 1.–5. päeval iga 3 nädala järel).

Uuringusse kaasamiseks sobivatel patsientidel oli epiteliaalne munasarja-, munajuha- või primaarne kõhukelmevähk, mis progresseerus vähem kui 6 kuu jooksul pärast eelnevat plaatinaravi, mis koosnes vähemalt neljast ravitsüklist. Patsientide oodatav elulemus pidi olema ≥ 12 nädalat ning nad ei tohtinud olla saanud vaagna- või kõhupiirkonna kiiritusravi. Enamikul patsientidel oli FIGO järgi IIIC või IV staadium. Enamikul mõlema rühma patsientidest oli ECOG PS 0 (KT: 56,4% vs. KT + BV: 61,2%). Nende patsientide osakaal, kellel oli ECOG PS 1 või ≥ 2 , oli KT rühmas 38,7% ja 5,0% ning KT + BV rühmas 29,8% ja 9,0%. Rassilise kuuluvuse andmed on saadud 29,3% patsientide kohta ja peaaegu kõik patsiendid olid valge rassi esindajad. Patsientide keskmie vanus oli 61,0 (vahemik 25–84) aastat. Kokku olid 16 patsienti (4,4%) vanuses > 75 -aastased. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise üldine määr oli KT rühmas 8,8% ja KT + BV rühmas 43,6% (enamasti 2.–3. astme kõrvaltoimete tõttu) ning ravi katkestamiseni kulunud mediaanaeg oli KT + BV rühmas 5,2 kuud ja KT rühmas 2,4 kuud. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise määr üle 65-aastaste patsientide alarühmas oli KT rühmas 8,8% ja KT + BV rühmas 50,0%. PFS-i riskitiheduse suhe oli < 65 -aastaste ja ≥ 65 -aastaste alarühmades vastavalt 0,47 (95% CI: 0,35; 0,62) ja 0,45 (95% CI: 0,31; 0,67).

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus ning teised tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr ja üldine elulemus. Tulemused on esitatud tabelis 23.

Tabel 23. Uuringust MO22224 efektiivsuse tulemusnäitajad

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

Kõik selles tabelis toodud analüüsid on stratifitseeritud analüüsid.

* Esmane analüüs tehti andmetega, mille kogumine lõppes 14. novembril 2011.

** Randomiseeritud patsiendid, kellel oli uuringueelselt mõõdetav haiguskolle.

*** Üldise elulemuse lõppanalüüs tehti siis, kui oli täheldatud 266 surmajuhtu, mis moodustab 73,7% uuringusse kaasatud patsientidest.

Uuring saavutas esmase eesmärgi, milleks oli progressioonivaba elulemuse pikenemine. Võrreldes plaatinapreparaadi suhtes resistentse retsidiivi raviks ainult kemoterapiat (paklitakseel, topotekaan või PLD) saanud patsientidega täheldati PFS-i statistiliselt olulist paranemist patsientidel, kes said bevatsizumabi annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel (või 15 mg/kg iga 3 nädala järel, kui seda kasutati kombinatsioonis topotekaaniga annuses 1,25 mg/m², mida manustati 1.–5. päeval iga 3 nädala järel)

ning jätkasid ravi bevatsizumabiga kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. PFS-i ja OS-i esmased andmeanalüüsid kemoterapia kohordi järgi (paklitakseel, topotekaan ja PLD) on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 24.

Tabel 24. PFS-i ja OS-i esmased andmeanalüüsid kemoterapia kohordi järgi

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

Emakakaelavähk

GOG-0240

Bevatsizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis kemoterapiaga (paklitakseel ja tsisplatiin või paklitakseel ja topotekaan) püsiva, retsidiiveerunud või metastaatilise emakakaela kartsinoomiga patsientide ravis hinnati uuringus GOG-0240 (randomiseeritud, nelja ravirühmaga, avatud mitmekeskuseline III faasi uuring).

Kokku randomiseeriti 452 patsienti saama kas:

- paklitakseeli 135 mg/m² intravenoosselt 24 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m² intravenoosselt 2. päeval (iga 3 nädala järel) või paklitakseeli 175 mg/m² intravenoosselt 3 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m² intravenoosselt 2. päeval (iga 3 nädala järel) või paklitakseeli 175 mg/m² intravenoosselt 3 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m² intravenoosselt 1. päeval (iga 3 nädala järel).
- paklitakseeli 135 mg/m² intravenoosselt 24 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m² intravenoosselt 2. päeval pluss bevatsizumabi 15 mg/kg intravenoosselt 2. päeval (iga 3 nädala järel) või paklitakseeli 175 mg/m² intravenoosselt 3 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m² intravenoosselt 2. päeval pluss bevatsizumabi 15 mg/kg intravenoosselt 2. päeval (iga 3 nädala järel) või paklitakseeli 175 mg/m² intravenoosselt 3 tunni jooksul 1. päeval ja tsisplatiini 50 mg/m² intravenoosselt 1. päeval pluss bevatsizumabi 15 mg/kg intravenoosselt 1. päeval (iga 3 nädala järel).
- paklitakseeli 175 mg/m² intravenoosselt 3 tunni jooksul 1. päeval ja topotekaan 0,75 mg/m² intravenoosselt 30 minuti jooksul 1.–3. päeval (iga 3 nädala järel).
- paklitakseeli 175 mg/m² intravenoosselt 3 tunni jooksul 1. päeval ja topotekaan 0,75 mg/m² intravenoosselt 30 minuti jooksul 1.–3. päeval pluss bevatsizumabi 15 mg/kg intravenoosselt 1. päeval (iga 3 nädala järel).

Uuringusse kaasamiseks sobivatel 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 ega muude VEGF-i inhibiitorite või VEGF-retseptoritele suunatud ravimitega.

Mediaanvanus oli kemoterapia monoterapia rühmas 46,0 aastat (vahemik 20–83 aastat) ja kemoterapia + bevatsizumabi rühmas 48,0 aastat (vahemik 22–85 aastat); üle 65-aastaseid patsiente oli kemoterapia monoterapia rühmas 9,3% ja kemoterapia + bevatsizumabi rühmas 7,5%.

Uuringu alguses randomiseeritud 452 patsiendist enamik olid valgenahalised (80,0% kemoterapia monoterapia rühmas ja 75,3% kemoterapia + bevatsizumabi rühmas), neil oli lamerakk-kartsinoom (67,1% kemoterapia monoterapia rühmas ja 69,6% kemoterapia + bevatsizumabi rühmas), püsiv/retsidiveerunud haigus (83,6% kemoterapia monoterapia rühmas ja 82,8% kemoterapia + bevatsizumabi rühmas), 1–2 metastaatilist kollet (72,0% kemoterapia monoterapia rühmas ja 76,2% kemoterapia + bevatsizumabi rühmas), lümfisõlmede haaratus (50,2% kemoterapia monoterapia rühmas ja 56,4% kemoterapia + bevatsizumabi rühmas) ja neile ei olnud manustatud platinapreparaati ≥ 6 kuud (72,5% kemoterapia monoterapia rühmas ja 64,4% kemoterapia + bevatsizumabi rühmas).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus ja objektiivse ravivastuse määr. Esmase analüüsi ja järelkontrolli analüüsi tulemused bevatsizumabiga ravi ja uuringuravi alusel on esitatud vastavalt tabelites 25 ja 26.

Tabel 25. Uuringu GOG-0240 efektiivsuse tulemusnäitajad bevatsizumabiga ravi järgi

	Kemoterapia (n = 225)	Kemoterapia + bevatsizumab (n = 227)
Esmane tulemusnäitaja		
Üldine elulemus – esmane analüüs⁶		
Mediaan (kuud) ¹	12,9	16,8
Riskitiheduse suhe [95% CI]	0,74 [0,58; 0,94] (p-väärtus ⁵ = 0,0132)	
Üldine elulemus – järelkontrolli analüüs⁷		
Mediaan (kuud) ¹	13,3	16,8
Riskitiheduse suhe [95% CI]	0,76 [0,62; 0,94] (p-väärtus ^{5, 8} = 0,0126)	
Teisesed tulemusnäitajad		
Progressioonivaba elulemus – esmane analüüs⁶		
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud) ¹	6,0	8,3
Riskitiheduse suhe [95% CI]	0,66 [0,54; 0,81] (p-väärtus ⁵ < 0,0001)	
Parim üldine ravivastus – esmane analüüs⁶		
Ravivastusega patsientide arv (ravivastuse määr ²)	76 (33,8%)	103 (45,4%)
Ravivastuse määrade 95% CI ³	[27,6%; 40,4%]	[38,8%; 52,1%]
Ravivastuse määrade erinevus	11,60%	
Ravivastuse määrade erinevuse 95% CI ⁴	[2,4%; 20,8%]	
p-väärtus (hii-ruut-test)	0,0117	

¹Kaplani-Meieri hinnangväärtused.

²Patsiendid ja parima üldise ravivastusega (kinnitatud täielik või osaline ravivastus) patsientide osakaal; osakaal arvutati uuringueelselt mõõdetava haiguskoldega patsientide põhjal.

³Ühe valimi binoomjaotuse 95% CI Pearsoni-Clopperi meetodil.

⁴Kahe määra erinevuse ligikaudne 95% CI Haucki-Andersoni meetodil.

⁵Logaritmiline astaktest (stratifitseeritud).

⁶Esmane analüüs tehti andmetega, mille kogumine lõppes 12. detsembril 2012, ja seda peetakse lõppanalüüsiks.

⁷Järelkontrolli analüüs tehti andmetega, mille kogumine lõppes 7. märtsil 2014.

⁸p-väärtus on esitatud ainult kirjeldaval eesmärgil.

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

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

¹Esmane analüüs tehti andmetega, mille kogumine lõppes 12. detsembril 2012, ja seda peetakse lõppanalüüsiks.

²Järelkontrolli analüüs tehti andmetega, mille kogumine lõppes 7. märtsil 2014; 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 kasvajad), munajuhakartsinoomi (v.a rabdomüosarkoom ja idurakulised kasvajad), kõhukelmekartsinoomi (v.a blastoomid ja sarkoomid) ning emakakaela- ja emakakehakartsinoomi korral.

Kõrgemaliigsusega glioom

Kahes varasemas uuringus, kus osales kokku 30 üle 3-aastast retsidiveerunud või progresseerunud kõrge maliigsuse glioomiga last, ei täheldatud nende ravimisel bevatsizumabi ja irinotekaaniga (CPT 11) tuumorivastast toimet. Puuduvad piisavad andmed bevatsizumabi ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks esmaselt diagnoositud kõrge maliigsuse glioomiga lastel.

- Ühe rühmaga uuringus (PBTC-022) said 18 retsidiveerunud või progresseeruva, ajutüve mittehõlmava kõrgmaliigse glioomiga last (sh 8 glioblastoomiga [WHO IV staadium], 9 anaplastilise astrotsütoomiga [III staadium] last ja 1 anaplastilise oligodendroglioomiga [III staadium] laps) ravi bevatsizumabiga (10 mg/kg) kahepäevase intervalliga ja seejärel bevatsizumabi kombinatsioonis CPT-11-ga (125–350 mg/m²) üks kord iga kahe nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni. Puudus objektiivne (osaline või täielik) radioloogiline ravivastus (Macdonald'i kriteeriumid). Toksilisus ja kõrvaltoimed hõlmasid arteriaalset hüpertensiooni ja väsimust, samuti kesknärvisüsteemi isheemiat koos ägeda neuroloogilise defitsiidiga.
- Ühes raviasutuses tehtud retrospektiivses uuringute sarjas raviti järjestikku (2005–2008) 12 retsidiveerunud või progresseerunud kõrgmaliigse glioomiga last (3-l oli WHO IV staadium, 9-l III staadium) bevatsizumabi (10 mg/kg) ja irinotekaaniga (125 mg/m²) iga 2 nädala järel.

Täielikku ravivastust ei saavutanud ükski ja osalise ravivastuse saavutas 2 patsienti (MacDonaldi kriteeriumid).

Randomiseeritud II faasi uuringus (BO25041) raviti kokku 121 patsienti vanuses $\geq 3 - < 18$ aastat, kellel oli esmaselt diagnoositud supratentoriaalne või infratentoriaalne tserebellaarne või pedunkulaarne kõrgmaliigne glioom, postoperatiivse kiiritusravi (KR) ja adjuvantse temosolomiidiga (T) koos bevatsizumabiga või ilma: 10 mg/kg intravenoosselt iga 2 nädala järel.

Uuringus ei saavutatud esmase tulemusnäitaja, haigusjuhtudeta elulemuse (event-free survival, EFS) olulist paranemist (hindaja oli keskne radioloogilise hindamise komitee [Central Radiology Review Committee, CRRC]) olulist paranemist KR-i/T rühmas bevatsizumabi lisamisel võrreldes ainult KR-i/T-ga ravi saanud rühmaga (HR = 1,44; 95% CI: 0,90; 2,30). Need tulemused olid kooskõlas erinevatest sensitiivsusanalüüsides ja kliiniliselt olulistest alamrühmades saadud tulemustega. Kõigi teiseste 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, milles hinnati 60 esmaselt diagnoositud supratentoriaalse või infratentoriaalse tserebellaarse või pedunkulaarse kõrge maliigsuse glioomiga, hindamiskriteeriumitele vastavat last, ei täheldatud kliinilist kasu bevatsizumabi lisamisel KR-ile/T-le (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Pehmete kudede sarkoom

Randomiseeritud II faasi uuringus (BO20924) said kokku 154 patsienti vanuses ≥ 6 kuud – < 18 aastat, kellel oli esmaselt diagnoositud metastaatiline rabdomüosarkoom või pehmete kudede sarkoom (mitterabdomüosarkoom), kokku ligikaudu 18 kuud kestnud ravi vältel standardravi (induktsioonravina IVADO/IVA +/-lokaalne ravi, millele järgnes säilitusravi vinorelbiini ja tsüklofosfamiidiga) kas koos bevatsizumabiga (2,5 mg/kg nädalas) või ilma. Lõpliku esmase analüüsi ajal ei näidanud esmane tulemusnäitaja (sünnusevaba 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 tsentraalse hindamiskomitee hinnangu kohaselt oli kahes ravirühmas ORR-i erinevus 18% (CI: 0,6%; 35,3%) neil vähestel patsientidel, kellel oli ravi alguses hinnatav tuumor ja kinnitatud ravivastus enne mis tahes lokaalse ravi saamist: 27 patsienti 75-st (36,0%; 95% CI: 25,2%; 47,9%) kemoteeraapia rühmas ja 34 patsienti 63-st (54,0%; 95% CI: 40,9%; 66,6%) bevatsizumabi + kemoteeraapia rühmas. Üldise elulemuse (OS) lõppanalüüs ei näidanud märkimisväärset kliinilist kasu bevatsizumabi lisamisel kemoteeraapiale 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 mitterabdomüosarkoom) (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Kõrvaltoimete, sh ≥ 3 . astme kõrvaltoimete ja raskete kõrvaltoimete esinemissagedus oli kahes ravirühmas sarnane. Kummaski ravirühmas ei esinenud surmaga lõppenud kõrvaltoimed; kõigi surmajuhtude põhjuseks peeti haiguse progresseerumist. Bevatsizumabi lisamine multimodaalsele standardravile tundus selles laste populatsioonis olevat talutav.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Jaotumine

Tsentraalse jaotusruumala (V_c) tüüpiline väärtus oli nais- ja meespatsientidel vastavalt 2,73 l ja 3,28 l, mis jääb IgG-de ja muude monoklonaalsete antikehade puhul kirjeldatud vahemikku. Bevatsizumabi manustamisel koos antineoplastiliste ravimitega oli perifeerse jaotusruumala (V_p) tüüpiline väärtus

nais- ja meespatsientidel vastavalt 1,69 l ja 2,35 l. Pärast kehakaalu järgi kohandamist oli meespatsientidel V_c suurem (+20%) kui naispatsientidel.

Biotransformatsioon

Bevatsizumabi metabolismi hindamine küülikutel pärast 125I-bevatsizumabi ühekordse intravenoosse annuse manustamist näitas, et selle metaboolne profiil sarnanes VEGF-iga mitteseonduva natiivse IgG molekuli omaga. 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

Keskmine kliirens on nais- ja meespatsientidel vastavalt 0,188 l ja 0,220 l ööpäevas. Pärast kehakaalu järgi kohandamist oli meespatsientidel bevatsizumabi kliirens suurem (+17%) kui naistel. Kahekambrilise mudeli järgi on eritumise 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 patsientide erirühmades

Demograafiliste tunnuste mõju hindamiseks analüüsiti populatsiooni farmakokineetikat täiskasvanutel ja lastel. Täiskasvanute tulemuste alusel ei ilmnenud vanusel põhinevat olulist erinevust bevatsizumabi farmakokineetikas.

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 ... 21 aastat kehakaaluga 5,9...125 kg) 4 kliinilises uuringus, kasutades populatsiooni farmakokineetika 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 hästi laste populatsiooni PK mudeliga 70 patsiendi (1,4–17,6-aastased, kehakaaluga 11,6–77,5 kg) põhjal uuringus BO20924 ja 59 patsiendi (1...17-aastased, kehakaaluga 11,2...82,3 kg) põhjal 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 vähenes bevatsizumabi ekspositsioon kehakaalu vähenemisel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuni 26 nädalat kestnud uuringutes Jaava makaakidel täheldati avatud kasvuplaatidega noorloomadel kasvuplaadi düsplaasiat bevatsizumabi selliste keskmiste kontsentratsioonide puhul seerumis, mis olid väiksemad kui keskmised kontsentratsioonid seerumis, mida võib eeldada pärast terapeutilise annuse manustamist inimesele. 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 korduvtoksilisuse loomkatsetes on ilmnunud 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 väikseima 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 esitatud lõikudes 4.6 ja 4.8.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Trehaloosdihüdraat
Naatriumfosfaatmonohüdraat
Dinaatriumfosfaat
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

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

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

30 kuud

Lahjendatud ravimpreparaat

Keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud 30 päeva jooksul temperatuuril 2...8 °C ja lisaks 48 tunni jooksul temperatuuril kuni 30 °C pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegsete säilitusaegade ja -tingimuste eest kasutaja ja üldjuhul ei tohi need ületada 24 tundi temperatuuril 2...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 lahust (klorobutüülkummist) punnkorgiga viaalis (I tüüpi klaas) sisaldab 100 mg bevatsizumabi.

16 ml lahust (klorobutüülkummist) punnkorgiga viaalis (I tüüpi klaas) sisaldab 400 mg bevatsizumabi.

Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ärge loksutage viaali.

Valmislahuse steriilsuse tagamiseks peab tervishoiutöötaja Alymsysi ettevalmistamisel kasutama aseptilisi võtteid. Alymsysi ettevalmistamisel peab kasutama steriilset nõela ja süstalt.

Viaalist tuleb võtta vajaminev kogus bevatsizumabi ja lahjendada see naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega manustamiseks vajaliku mahuni. Bevatsizumabi valmislahuse kontsentratsioon peab jääma vahemikku 1,4...16,5 mg/ml. Enamikul juhtudest võib Alymsysi vajaliku koguse lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega kogumahuni 100 ml.

Ei ole täheldatud Alymsysi sobimatust polüvinüülkloriidist või polüolefiinist kottide ega infusioonikomplektidega.

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

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta
28050 Madrid
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1509/001 – 100 mg/4 ml

EU/1/20/1509/002 – 400 mg/16 ml

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. märts 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Hispaania

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Hispaania

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa 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.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alymsys 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
bevacizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial kontsentraati sisaldab 100 mg bevatsizumabi.

3. ABIAINED

Trehaloosdihüdraat, naatriumfosfaatmonohüdraat, dinaatriumfosfaat, polüsorbaat 20, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SISU

Infusioonilahuse kontsentraat

1 vial (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 (VAJADUSE KORRAL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta
28050 Madrid
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1509/001

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.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Alymsys 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**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Alymsys 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
bevacizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vialal kontsentraati sisaldab 400 mg bevatsizumabi.

3. ABIAINED

Trehaloosdihüdraat, naatriumkfosfaatmonohüdraat, dinaatriumfosfaat, polüsorbaat 20, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SISU

Infusioonilahuse kontsentraat

1 vialal (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 (VAJADUSE KORRAL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida vialal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta
28050 Madrid
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1509/002

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.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Alymsys 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

400 mg /16 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Alymsys 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat bevatsizumab

▼ 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.

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajaduse korral 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 Alymsys ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Alymsysi kasutamist
3. Kuidas Alymsysi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Alymsysi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Alymsys ja milleks seda kasutatakse

Alymsys 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 lümfisoonte sisekestas. VEGF valk põhjustab veresoonte kasvu kasvajates ning need veresooned varustavad kasvajat toitainete ja hapnikuga. Seondudes VEGF-iga, takistab bevatsizumab kasvaja kasvu, blokeerides kasvajat toitainete ja hapnikuga varustavate veresoonte tekke.

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

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

Alymsysi kasutatakse ka kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel. Alymsysi manustatakse koos platinapreparaati sisaldava keemiaraviga.

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

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

Alymsysi kasutatakse ka kaugelearenenud epiteeliaalse munasarja-, munajuha- või esmase kõhukelmevähi raviks täiskasvanud patsientidel. Epiteeliaalse munasarja-, munajuha- või esmase kõhukelmevähiga patsientidel manustatakse seda koos karboplatiini ja paklitakseeliga.

Kui ravimit kasutatakse kaugelearenenud epiteeliale munasarja-, munajuha- või esmase kõhukelmevähiga täiskasvanud patsientidel, kellel on haigus taastekkinud vähemalt 6 kuud pärast viimast platiinapreparaati sisaldavat keemiaravi, manustatakse Alymsysi kombinatsioonis karboplatiini ja gemtsitabiiniga või kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga.

Kui ravimit kasutatakse kaugelearenenud epiteeliale munasarja-, munajuha- või esmase kõhukelmevähiga täiskasvanud patsientidel, kellel on haigus taastekkinud enne 6 kuu möödumist viimasest platiinapreparaati sisaldavast keemiaravist, manustatakse Alymsysi kombinatsioonis topotekaani või pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga.

Alymsysi kasutatakse ka püsiva, retsidiiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanud patsientidel. Alymsysi manustatakse kombinatsioonis paklitakseli ja tsisplatiiniga või teise võimalusena paklitakseli ja topotekaaniga patsientidele, kellele ei saa manustada platiinapreparaadiga ravi.

2. Mida on vaja teada enne Alymsysi kasutamist

Alymsysi ei tohi kasutada

- kui olete bevatsizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete Hiina hamstri munasarja rakkudes toodetud või muude rekombinantsete inimese või inimesele omaseks muudetud antikehade suhtes allergiline.
- kui olete rase.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Alymsysi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Alymsys võib suurendada sooleseina mulgustuse tekkeohtu. Kui teil on mõni haigusseisund, mis põhjustab põletikku kõhuõõnes (nt divertikuliit, maohaavandid, keemiaraviga seotud koliit ehk jämesoolepõletik), palun arutage seda oma arstiga.
- Alymsys võib suurendada kahe elundi või veresoonte vahelise ebanormaalse ühenduse või uurise tekkeohtu. Kui teil on püsiv, retsidiiveerunud või metastaatiline emakakaelavähk, võib suurenedä oht ühenduste tekkeks tupe ja ükskõik milliste sooleosade vahel.
- Alymsys võib suurendada veritsuse riski või haavaparanemise probleemide riski pärast operatsiooni. Kui teile plaanitakse teha operatsioon, kui teile on tehtud suur operatsioon viimase 28 päeva jooksul või kui teil on paranemata operatsioonihaav, ei tohi teile seda ravimit manustada.
- Alymsys võib suurendada naha või sügavamate nahaaluste kudede raskete infektsioonide tekkeohtu, eriti kui teil on tekkinud sooleseina mulgustus või probleemid haava paranemisega.
- Alymsys võib põhjustada kõrgvererõhu esinemissageduse suurenemist. Kui teil on kõrge vererõhk, mis ei allu hästi vererõhku alandavate ravimite toimele, pidage nõu oma arstiga, sest tähtis on enne Alymsysiga ravi alustamist kontrollida, kas teie vererõhk on kontrolli all.
- Kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm (veresooneina laienemine ja nõrgenemine) või veresooneina rebend.
- Alymsys suurendab riski valgu eritumiseks uriiniga, eriti kui teil on juba kõrge vererõhk.
- Kui olete üle 65-aastane, kui teil on suhkurtõbi või kui teil on varem esinenud verehüübeid arterites, võib suurenedä verehüüvete tekkeoht arterites (teatud tüüpi veresooned). Pidage nõu oma arstiga, sest verehüübed võivad põhjustada südame- ja ajurabandust.

- Alymsys võib suurendada ka verehüüvete tekke riski veenides (teatud tüüpi veresooned).
- Alymsys võib põhjustada veritsust, eriti kasvajaga seotud veritsust. Pidage nõu oma arstiga, kui teil või teie pereliikmetel on soodumus veritsuste tekkeks või kui te võtate mis tahes põhjusel verd vedeldavaid ravimeid.
- Alymsys võib põhjustada veritsust ajus ja selle ümbruses. Palun arutage seda oma arstiga, kui teil on metastaasidega vähk, mille siirded on ajus.
- Alymsys võib suurendada kopsuveritsust, sealhulgas vere köhimise või sülitamise riski. Pidage nõu oma arstiga, kui olete seda eelnevalt täheldanud.
- Alymsys võib suurendada südamelihase nõrgenemise riski. Tähtis on arsti teavitada sellest, kui te olete kunagi saanud antratsükliini (näiteks doksorubitsiini, mis on spetsiifiline teatud vähkide raviks kasutatav keemiaravi preparaat) või rindkere kiiritusravi või kui te põete südamehaigust.
- Alymsys võib põhjustada infektsioonide teket ja neutrofiilide (teatud tüüpi vererakud, mis kaitsevad bakterite eest) arvu vähenemist.
- Alymsys võib põhjustada ülitundlikkus- (sh anafülaktiline šokk) ja/või infusiooniga seotud reaktsioone (need on ravimi süstimisega seotud reaktsioonid). Palun teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde, kui teil on kunagi varem esinenud süstimise järgseid probleeme, näiteks pearinglust/minestustunnet, hingeldust, paistetust või nahalöövet.
- Alymsysi raviga on seostatud harvaesinevat närvisüsteemi kõrvaltoimet, mida nimetatakse posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomiks (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Kui teil tekivad peavalu, nägemishäired, segasus või krambihood koos kõrge vererõhuga või ilma, võtke ühendust oma arstiga.
- Alymsysiga ravitud alla 18-aastastel patsientidel on teatatud luukoe kärbumisest (osteonekroos) luudes, välja arvatud lõualuus. Lõualuu luukahjustuse (osteonekroosi) nähud ja sümptomid võivad olla valu suus, hammastes ja/või lõualuus; turse või haavandid suuõõnes; tuimus või raskustunne lõualuus või hammaste logisemine. Kui teil tekib mõni nendest nähtudest, teavitage sellest otsekohe oma arsti ja hambaarsti.

Pidage nõu oma arstiga, isegi kui ülaltoodud väited on kehtinud teie kohta ainult kunagi varem. Enne Alymsysi manustamist või Alymsysiga ravi ajal:

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

Teile võidakse soovitada, et läbiksite enne Alymsys'iga ravi alustamist hammaste kontrolli.

Alymsys on välja töötatud ja valmistatud vähkkasvaja raviks ja seda süstitakse vereringesse. See ei ole välja töötatud ega valmistatud silma süstimiseks. Seetõttu ei ole ravimi sel viisil kasutamine lubatud. Alymsysi süstimisel otse silma (kasutamine kinnitamata näidustusel) võivad ilmned 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.

Lapsed ja noorukid

Alymsysi ei ole soovitatav kasutada alla 18 aasta vanustel lastel ega noorukitel, sest ravimi ohutus ja kasu nendel patsientide erirühmadel ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja Alymsys

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

Alymsysi kasutamine koos teise, sunitiniibmalaadiks nimetatava ravimiga (mida määratakse neeru- ja seedetrakti vähi raviks) võib põhjustada raskeid kõrvaltoimeid. Pidage nõu oma arstiga veendumaks, et te ei kombineeri nimetatud ravimeid.

Teavitage oma arsti sellest, kui te saate kopsu- või metastaatilise rinnavähi raviks platinapreparaati või taksaani sisaldavat ravi. Nende ravimite kasutamisel koos Alymsysiga võib suureneda raskete kõrvaltoimete tekkerisk.

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

Rasedus, imetamine ja viljakus

Seda ravimit ei tohi raseduse ajal kasutada. Alymsys võib kahjustada loodet, sest see võib peatada uute veresoonte moodustumise. Arst annab teile nõu rasedust vastaste meetodite kohta, mida peate kasutama Alymsysiga ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast Alymsysi viimase annuse manustamist.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

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

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

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.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole täheldatud, et Alymsys vähendaks autojuhtimise, tööriistade või masinate käsitlemise võimet. Siiski on Alymsysi kasutamisel teatatud unisusest ja minestamisest. Kui teil tekivad sümptomid, mis mõjutavad nägemist või keskendumisvõimet või reaktsioonikiirust, hoiduge autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest kuni sümptomite kadumiseni.

Alymsys sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Alymsysi kasutada

Annustamine ja manustamissagedus

Alymsysi vajalik annus oleneb teie kehakaalust ja ravitava vähi tüübist. Soovitatav annus on 5 mg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg või 15 mg/kg kehakaalu kohta. Arst määrab teile Alymsysi õige annuse. Te saate Alymsysiga ravi üks kord iga 2 või 3 nädala järel. Infusioonide arv oleneb sellest, kuidas te ravile reageerite. Ravi jätkub senikaua, kuni Alymsys ei ole enam võimeline takistama kasvaja kasvu. Arst arutab seda teiega.

Manustamisviis ja -tee

Ärge loksutage viaali. Alymsys on infusioonilahuse kontsentraat. Olenevalt teile määratud annusest lahjendatakse kogu viaali sisu või osa sellest enne manustamist naatriumkloriidi lahusega. Arst või õde manustab teile lahjendatud Alymsysi lahuse veeniinfusiooni teel (tilkinfusiooni teel veeni). Esimene infusioon kestab 90 minutit. Kui see on hästi talutav, võib teine infusioon kesta 60 minutit. Järgnevad infusioonid võivad kesta 30 minutit.

Alymsysi 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.

Alymsysi manustamine tuleb alatiseks lõpetada, kui teil tekib

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

Kui Alymsysi manustatakse liiga palju

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

Kui Alymsysi annus jääb vahele

- Arst otsustab, millal teile manustatakse Alymsysi järgmine annus. Arutage seda oma arstiga.

Kui te lõpetate ravi Alymsysiga

Alymsysiga ravi lõpetamisel võib lõppeda toime kasvaja kasvule. Ärge lõpetage ravi Alymsysiga, 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.

Järgnevalt loetletud kõrvaltoimeid täheldati Alymsysi manustamisel koos keemiaraviga. See ei tähenda tingimata seda, et need kõrvaltoimed põhjustas just Alymsys.

Allergilised reaktsioonid

Allergilisest reaktsioonist tuleb otsekohe teatada arstile või meditsiinipersonalile. Nähud võivad olla muu hulgas hingamisraskus või valu rindkeres. Samuti võib tekkida naha punetus või õhetus või lööve, külmavärinad ja värisemine, iiveldus või oksendamine, turse, joobnud tunne, kiire südamelöögisagedus ja teadvusekaotus.

Mis tahes allpool loetletud kõrvaltoime ilmnemisel peate pöörduma kohe arsti poole.

Rasked kõrvaltoimed, mis võivad esineda **väga sageli** (esinevad rohkem kui 1 inimesel 10-st), on:

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

Rasked kõrvaltoimed, mis võivad esineda **sageli** (esinevad kuni 1 inimesel 10-st), on:

- soolemulgustus,
- verejooks, sealhulgas kopsuverejooks mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel,
- arterite sulgus verehüübe tõttu,
- veenide sulgus verehüübe tõttu,
- kopsuveresoonte sulgus verehüübe tõttu,
- jalaveenide sulgus verehüübe tõttu,
- südamepuudulikkus,
- operatsioonijärgsed haavaparanemise probleemid,
- punetus, ketendus, hellus, valu või villide teke sõrmedel või jalgadel,
- punavereliblede arvu vähenemine,
- energiapuudus,
- mao- või soolestiku häire,
- lihas- ja liigesvalu, lihasnõrkus,
- suukuivus koos janu ja/või vähenenud uriinierituse või uriini tumenemisega,
- suuõõne ja seedetrakti, kopsude ja hingamisteede, suguelundite ja kuseteede limaskestast põletik,
- haavandid suus ja söögitorus, mis võivad olla valulikud ja põhjustada neelamisraskust,
- valu, sealhulgas peavalu, seljavalu ning valu vaagna- ja päarakupiirkonnas,
- piirdunud mäda kolle,
- infektsioon, eriti verenakkus või põiepõletik,
- ajuverevarustuse häire või insult,
- unisus,
- ninaverejooks,
- südame löögisageduse (pulsi) kiirenemine,
- soolesulgus,
- kõrvalekalle uriinianalüüsis (valgu leid uriinis),
- õhupuudus või madal vere hapnikusisaldus,
- naha ja sügavamate nahaaluste kihtide infektsioonid,
- fistul: ebanormaalne torujas ühendus siseelundite ja naha või teiste kudede vahel, mille vahel normaalselt ühendus puudub, kaasa arvatud ühendused tupe ja soole vahel emakakaelavähiga patsientidel
- allergilised reaktsioonid (nähtude hulka võivad kuuluda hingamisraskus, näo punetus, lööve, madal vererõhk või kõrge vererõhk, vere väike hapnikusisaldus, valu rinnus või iiveldus/oksendamine).

Tõsised kõrvaltoimed, mida võib esineda **harva** (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000 st), on:

- järsku tekkiv raske allergiline reaktsioon hingamisraskuse, turse, joobnud tunde, kiire südame löögisageduse, higistamise ja teadvusekaotusega (anafülaktiline šokk).

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

- naha või sügavamate nahaaluste kihtide tõsised infektsioonid, eriti kui teil on esinenud sooleseina mulgustust või haavaparanemise probleeme,
- negatiivne mõju naiste viljastumisvõimele (täiendavad soovitusel vt allpool),
- ajuhaigus, mille sümptomiteks on krampid, peavalu, segasus ja nägemise muutused (pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroom, PRES),

- sümptomid, mis viitavad normaalse ajutalitluse muutustele (peavalud, nägemise muutused, segasus või krambid), ja kõrge vererõhk,
- veresoone seinale laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneürüsmid ja arteridissektsioonid),
- väga väikes(t)e veresoone(t)e ummistumine neerus,
- ebanormaalselt kõrge vererõhk kopsuveresoontes, millega kaasneb normaalset suurem koormus paremale südamepoolele,
- ninavaheseina (ninasõõrmeid eraldava kõhrelise seina) mulgustus,
- mao või soole mulgustus,
- mao- või peensoole haavand või mulgustus (nähtudeks võivad olla kõhuvalu, kõhupuhitus, must tõrvataoline väljaheide või vere esinemine väljaheites või okses),
- jämesoole alumise osa verejooks.
- igemekahjustus koos paljastunud lõualuuga, mis ei parane ning millega võivad kaasneda valu ja ümbritseva koe põletik (täiendavad soovitusel vt allpool),
- sapipõie mulgustus (sümptomiteks ja nähtudeks võivad olla kõhuvalu, palavik ja iiveldus/oksendamine).

Mis tahes allpool loetletud kõrvaltoime ilmnemisel peate esimesel võimalusel arsti poole pöörduma.

Väga sagedased kõrvaltoimed (esinevad rohkem kui 1 inimesel 10-st) kõrvaltoimed, mis ei olnud rasked, on:

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

Sagedased kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 10-st) kõrvaltoimed, mis ei olnud rasked, on:

- hääle muutused ja häälekähedus,

Üle 65-aastastel patsientidel on suurem järgmiste kõrvaltoimete tekkerisk:

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Alymsysi 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...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Infusioonilahused tuleb ära kasutada kohe pärast lahjendamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui infusioonilahuse ettevalmistamine on toimunud steriilses keskkonnas. Kui lahjendamine toimub steriilses keskkonnas, on Alymsys stabiilne kuni 30 päeva jooksul pärast lahjendamist temperatuuril 2 °C...8 °C ja kuni 48 tunni jooksul temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge kasutage Alymsysi, kui te täheldate ravimis enne manustamist 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 Alymsys sisaldab

- Toimeaine on bevatsizumab. Üks ml kontsentrati sisaldab 25 mg bevatsizumabi, mis soovitude järgi lahjendatuna vastab 1,4...16,5 mg/ml-s.
- Üks 4 ml viaal sisaldab 100 mg bevatsizumabi, mis soovitude järgi lahjendatuna vastab 1,4 mg/ml-s.
- Üks 16 ml viaal sisaldab 400 mg bevatsizumabi, mis soovitude järgi lahjendatuna vastab 16,5 mg/ml-s.
- Teised koostisosad on trehaloosdihüdraat, naatriumfosfaatmonohüdraat, dinaatriumfosfaat, polüsorbaat 20 ja süstevesi (vt lõik 2 „Alymsys sisaldab naatriumi“).

Kuidas Alymsys välja näeb ja pakendi sisu

Alymsys on infusioonilahuse kontsentrati (steriilne kontsentrati). Kontsentrati on värvitu kuni kollakas kuni pruunikas veiclev kummist punnkorgiga klaasviaalis. Üks viaal sisaldab 100 mg bevatsizumabi 4 ml lahuses või 400 mg bevatsizumabi 16 ml lahuses. Ühes Alymsysi pakendis on üks viaal.

Müügiloa hoidja

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta
28050 Madrid
Hispaania

Tootja

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Mabxience Research SL
Tél/Tel: +34 917 711 500

България

Zentiva, k.s.
Тел.: +35924417136

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Deutschland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308

Ελλάδα

Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

España

Cípla Europe NV sucursal en España
Tel: +34 91 534 16 73

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 38598801

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

Luxembourg/Luxemburg

Mabxience Research SL
Tél/Tel: +34 917 711 500

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 80 890

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tel.: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Österreich

G.L. Pharma GmbH
Tel: +43 3136 82577

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 375 92 00

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010

Suomi/Finland

Medical Valley Invest AB
Puh/Tel: +46 40 122131

Κύπρος
Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

Sverige
Medical Valley Invest AB
Tel: +46 40 122131

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

United Kingdom (Northern Ireland)
Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408

Infoleht on viimati uuendatud <{KK.AAAA}> <{kuu AAAA}>.

Muud teabeallikad

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

IV LISA

**TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE
MUUTMISE ALUSED**

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet bevatsizumabi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Anafülaktilisi ja anafülaktoidset tüüpi reaktsioone on kirjeldatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8 pealkirja all „Ülitundlikkusreaktsioonid / infusiooniga seotud reaktsioonid“. Ent silmas pidades olemasolevaid kirjandusest ja spontaansetest teatistest saadud andmeid anafülaktilise šoki kohta, sh lähedast ajalist seost, kõrvaltoime taandumist ravi lõpetamise järgselt ja/või selle uuesti ilmumist ravi taasalustamisel, ning arvestades usutatavat toimemehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et põhjuslik seos bevatsizumabi ja anafülaktilise šoki vahel on vähemalt põhjendatult võimalik.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et bevatsizumabi sisaldavate preparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Bevatsizumabi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et bevatsizumabi sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.