

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vegzelma 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml kontsentraati sisaldab 25 mg bevatsizumabi*.
Üks 4 ml viaal sisaldab 100 mg bevatsizumabi.
Üks 16 ml viaal sisaldab 400 mg bevatsizumabi.
Lahendamise ja teised käsitlemise soovitusel vt lõik 6.6.

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

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 4 ml viaal sisaldab 1,6 mg polüsorbaati 20.
Üks 16 ml viaal sisaldab 6,4 mg polüsorbaati 20.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Läbipaistev või kergelt opalestseeruv, värvitu kuni helepruun vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

Vegzelma kombinatsioonis kapetsitabiiniga on näidustatud metastaatilise rinnanäärmevähi esmavaliku raviks täiskasvanud naistel, kellel muid keemiaravi võimalusi, sealhulgas taksaane ja antratsükliine, ei peeta sobivaks. Patsientidel, kellel on viimase 12 kuu vältel kasutatud adjuvantraviks taksaane ja antratsükliine sisaldavaid raviskeeme, ei tohi Vegzelma't kombinatsioonis kapetsitabiiniga kasutada. Lisateavet HER2 staatuse kohta vaadake lõigust 5.1.

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

Vegzelma 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).

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

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

Vegzelma kombinatsioonis karboplatiini ja gemtsitabiiniga või kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on tekkinud plaatinapreparaadile tundliku epitealiaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi esimene retsidiiv ning kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste vaskulaarse endotealiaalse kasvufaktori (VEGF) inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega.

Vegzelma kombinatsioonis paklitakseeli, topotekaani või pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on tekkinud plaatinapreparaadi suhtes resistentne epitealiaalse 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).

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Vegzelma't peab manustama kasvjavastaste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

Käärsoole või pärasoole metastaatiline kartsinoom

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

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

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Vegzelma 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 veeni infusiooni teel.

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk (non-small cell lung cancer, NSCLC)

Mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi kombinatsioonis plaatinapreparaati sisaldava keemiaraviga

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

Vegzelma soovitatav annus on 7,5 või 15 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 3 nädala järel,

manustatuna veeni infusiooni teel.

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

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

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

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

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

Ravi erlotiniibile lisatud Vegzelma'ga on soovitatav jätkata kuni haiguse progresseerumiseni. Erlotiniibi annustamise ja manustamisviisi kohta vt erlotiniibi ravimi omaduste kokkuvõte.

Kaugelearenenud ja/või metastaatiline neerurakk-vähk

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

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

Epiteliaalne munasarja-, munajuha- ja primaarne kõhukelmevähk

Esmavaliku ravi: Vegzelma't manustatakse lisaks karboplatiinile ja paklitakseelile kuni 6 ravitsükli jooksul, millele järgneb Vegzelma manustamine monoterapiiana kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt 15 kuu vältel või kuni vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, ükskõik mis saabub varem. Vegzelma soovitatav annus on 15 mg kehakaalu kg kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna veeniinfusiooni teel.

Platina preparaadile tundliku retsidiivi ravi: Vegzelma't manustatakse kas kombinatsioonis karboplatiini ja gemtsitabiiniga 6 ravitsükli ja kuni 10 ravitsükli jooksul või kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga 6 ravitsükli ja kuni 8 ravitsükli jooksul, millele järgneb Vegzelma jätkuv kasutamine monoterapiiana kuni haiguse progresseerumiseni. Vegzelma soovitatav annus on 15 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna veeni infusiooni teel.

Platina preparaadid suhtes resistentse retsidiivi ravi: Vegzelma't manustatakse kombinatsioonis ühe järgnevalt loetletud ravimiga – paklitakseel, topotekaan (manustatuna kord nädalas) või pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin. Vegzelma soovitatav annus on 10 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 2 nädala järel, manustatuna veeni infusiooni teel. Kui Vegzelma't manustatakse kombinatsioonis topotekaaniga (mida manustatakse iga 3-nädalase tsükli päevadel 1...5), on Vegzelma soovitatav annus 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, uuring MO22224).

Emakakaelavähk

Vegzelma't manustatakse kombinatsioonis ühe järgneva kemoterapia skeemiga: paklitakseel ja tsisplatiin või paklitakseel ja topotekaan.

Vegzelma 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 patsiendid

≥ 65 aasta vanustel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerukahjustusega patsiendid

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

Lapsed

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

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

Manustamisviis

Vegzelma on intravenoosseks 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 alaliselt lõpetada või ajutiselt peatada, nagu on kirjeldatud lõigus 4.4.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

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

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Seedetrakti perforatsioonid ja fistulid (vt lõik 4.8)

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

Seedetrakti-tupe fistulid uuringus GOG-0240

Püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks bevatsizumabi saavatel patsientidel on suurem risk fistulite tekkeks tupe ja seedetrakti mis tahes osa vahel (seedetrakti-tupe fistulid). Eelnev kiiritusravi on seedetrakti-tupe fistulite tekke põhiline riskitegur ning kõikidel seedetrakti-tupe fistulitega patsientidel oli anamneesis eelnev kiiritusravi. Vähi retsidiiv eelneva kiiritusravi piirkonnas on seedetrakti-tupe fistulite tekke täiendav oluline riskitegur.

Seedetraktiga mitteseotud fistulid (vt lõik 4.8)

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

Haavade paranemise komplikatsioonid (vt lõik 4.8)

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

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

Hüpertensioon (vt lõik 4.8)

Bevatsizumabiga ravitud patsientidel täheldati hüpertensiooni esinemissageduse suurenemist. Kliinilised ohutusandmed näitavad, et hüpertensiooni esinemissagedus on tõenäoliselt annusest sõltuv. Olemasolev hüpertensioon peab olema enne ravi alustamist Vegzelma'ga piisava kontrolli all. Puuduvad andmed bevatsizumabi toime kohta ravile allumatu hüpertensiooniga patsientidel ravi alustamise ajal.

Ravi ajal on üldiselt soovitatav vererõhu jälgimine.

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

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (*posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*) (vt lõik 4.8)

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

Proteinuuria (vt lõik 4.8)

Hüpertensiooni anamneesiga patsientidel võib bevatsizumabiga ravi ajal olla suurenenud risk proteinuuria tekkeks. On tõendusmaterjali selle kohta, et erineva raskusastme (USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete terminoloogia üldised kriteeriumid [NCI-CTCAE v.3]) proteinuuria võib olla seotud annusega. Proteinuuria kontroll uriini ribatestiga on soovitatav enne ravi alustamist ja selle ajal.

4. raskusastme proteinuuriat (nefrootilist sündroomi) täheldati kuni 1,4%-l bevatsizumabiga ravitud patsientidest. Ravim tuleb püsivalt ära jätta patsientidel, kellel kujuneb nefrootiline sündroom (NCI-CTCAE v.3).

Arteriaalne trombemboolia (vt lõik 4.8)

Kliinilistes uuringutes oli arteriaalsete trombemboolsete seisundite (sh tserebrovaskulaarsed episoodid, transitoorsed isheemilised hood ja müokardiinfarktid) esinemissagedus suurem patsientidel, kes said bevatsizumabi kombinatsioonis kemoteraapiaga, kui ainult kemoteraapiat saanud patsientidel.

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

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

Venoosne trombemboolia (vt lõik 4.8)

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

Patsientidel, kes saavad püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks bevatsizumabi kombinatsioonis paklitakseli ja tsisplatiiniga, võib olla suurem risk venoossete trombemboolsete seisundite tekkeks. Eluohutliku (4. astme) kopsuembooliaga (NCI-CTCAE v.3) patsientidel tuleb Vegzelma-ravi lõpetada, ≤ 3 . astme juhtusid tuleb hoolega jälgida (NCI-CTCAE v.3).

Verejooks

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

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

Puuduvad andmed bevatsizumabi ohutuse kohta patsientidel, kellel on kaasasündinud verejooksusoodumus, omandatud koagulopaatia või kes saavad enne bevatsizumabiga ravi alustamist täisannuses antikoagulante trombemboolia raviks, kuna need patsiendid lülitati välja kliinilistest uuringutest. Seetõttu on vajalik ettevaatus enne ravi alustamist neil patsientidel. Samas ei täheldatud patsientidel, kellel tekkis ravi ajal veenitromboos, 3. või raskema astme verejooksu esinemissageduse

suurenemist täisannuses varfariini ja bevatsizumabi samaaegse kasutamise ajal (NCI-CTCAE v.3).

Kopsuverejooksu/verikõha

Bevatsizumabiga ravi saavatel NSCLC-ga patsientidel võib esineda risk tõsise ja mõningatel juhtudel surmaga lõppeva kopsuverejooksu/verikõha tekkeks. Hiljuti esinenud kopsuverejooksu/verikõhaga (> 2,5 ml helepunast verd) patsiente ei tohi bevatsizumabiga ravida.

Aneurüsmid ja arteridisektsioonid

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

Südame paispuudulikkus (vt lõik 4.8)

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

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

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

Neutropeenia ja infektsioonid (vt lõik 4.8)

Raske neutropeenia, febrilise neutropeenia või infektsioonide, millega kaasneb või ei kaasne raske neutropeenia (sealhulgas mõned surmajuhud), esinemissageduse suurenemist on täheldatud mõnede müelotoksiliste kemoterapia skeemide ja bevatsizumabi kasutamisel võrreldes ainult kemoterapia kasutamisega. Seda on täheldatud peamiselt kombinatsioonis platinapreparaati või taksaani sisaldava raviskeemiga mitteväikerakk-kopsuvähi, metastaatilise rinnanäärmevähi ja kombinatsioonis paklitakseli 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 juhtusid on kirjeldatud bevatsizumabiga ravitud vähihaigetel, kellest enamik oli eelnevalt saanud või sai samaaegselt ravi intravenoossete bisfosfonaatidega, mille puhul esineb lõualuu osteonekroosi tuvastatud tekkerisk. Ettevaatlik peab olema bevatsizumabi ja intravenoossete bisfosfonaatide samaaegsel või järjestikusel manustamisel.

Invasiivsed hambaraviprotseduurid on samuti tuvastatud riskitegur. Enne ravi alustamist Vegzelma'ga tuleb kaaluda hammaste kontrolli ja vajaliku profülaktilise hambaravi teostamist. Patsientidel, kes on eelnevalt saanud või saavad intravenoosseid bisfosfonaate, tuleb võimalusel hoiduda invasiivsetest hambaraviprotseduuridest.

Intravitreaalne kasutamine

Vegzelma ei ole ette nähtud intravitreaalseks kasutamiseks.

Silma kahjustused

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

Süsteemsed toimed pärast ravimi intravitreaalset kasutamist

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

Munasarjade puudulikkus/fertiilsus

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

Abiained

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

Ravim sisaldab 0,4 mg polüsorbaat 20 ühes ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Patsiendid, kes on polüsorbaatide suhtes allergilised, ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antineoplastiliste ravimite toime bevatsizumabi farmakokineetikale

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

Bevatsizumabi toime teiste antineoplastiliste ravimite farmakokineetikale

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

Bevatsizumabi ja sunitiniibmalaadi kombinatsioon

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

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

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

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

Kiiritusravi

Kiiritusravi ja bevatsizumabi samaaegse manustamise ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

EGFR monoklonaalsed antikehad kombinatsioonis bevatsizumabi ja kemoteraapia skeemidega

Koostoimeid ei ole uuritud. EGFR monoklonaalseid antikehi ei tohi käärsöole või pärsöole metastaatilise kartsinoomi raviks manustada kombinatsioonis bevatsizumabi pluss kemoteraapiaga. Käärsöole või pärsöole metastaatilise kartsinoomiga patsientidel läbi viidud randomiseeritud III faasi uuringutest PACCE ja CAIRO-2 saadud tulemused näitavad, et EGFR-vastaste monoklonaalsete antikehade panitumumabi ja tsetuksimabi kasutamine kombinatsioonis bevatsizumabi pluss kemoteraapiaga on seotud progressioonivaba elulemuse (PFS) ja/või üldise elulemuse (OS) vähenemisega ning suurenenud toksilisusega võrreldes ainult bevatsizumabi ja kemoteraapia kasutamisega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

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

Rasedus

Bevatsizumabi kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliiniliste uuringute andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sh väärengute teket (vt lõik 5.3).

Immuunglobuliinid G (IgG-d) läbivad teadaolevalt platsentat ja arvatakse, et bevatsizumab inhibeerib lootel angiogeneesi ning võib raseduse ajal manustatuna põhjustada tõsiseid väärenguid.

Turuletulekujärgselt on täheldatud loote väärengute juhtusid naistel, kes said ravi bevatsizumabiga üksinda või kombinatsioonis teadaolevalt embrüotoksiliste kemoterapeutikumidega (vt lõik 4.8).

Bevatsizumab on vastunäidustatud raseduse ajal (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 ning rinnaga ei tohi toita vähemalt kuus kuud pärast bevatsizumabi viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

Korduv toksilisuse uuringud loomadel on näidanud, et bevatsizumabil võib olla ebasoodne toime naiste fertiilsusele (vt lõik 5.3). III faasi uuringus, kus käärsöolevähiga 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. Bevatsizumabi ravi pikaajaline mõju fertiilsusele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bevatsizumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kuid bevatsizumabi kasutamisel on kirjeldatud somnolentsuse ja minestuse teket (vt tabel 1 lõigus 4.8).

Kui patsiendil esinevad sümptomid, mis mõjutavad nägemist või keskendumisvõimet või reaktsioonikiirust, on soovitatav autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest hoiduda kuni sümptomite taandumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid:

- Seedetrakti perforatsioonid (vt lõik 4.4).
- Verejooks, sealhulgas kopsuverejooks/verikõha, mida esineb sagedamini NSCLC-ga patsientidel (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (vt lõik 4.4).

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

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

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

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

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

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

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

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

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

manustamisel ning paronühhia koos erlotiniibiga manustamisel.

Tabel 1. Kõrvaltoimed esinemissageduse järgi

Organ-süsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata sagedusega
Infektsioonid ja infestatsioonid		Sepsis, abstsess ^{b,d} , tselluliit, infektsioon, kuseteede infektsioon		Nekrotiseeruv fastsiit ^a		
Vere ja lümfi-süsteemi häired	Febriilne neutropeenia, leukopeenia, neutropeenia ^b , trombotsütopeenia	Aneemia, lümfopeenia				
Immuun-süsteemi häired		Ülitundlikkus, infusiooni-reaktsioonid ^{a,b,d}		Anafülaktiline šokk		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Isutus, hüpomagneseemia, hüponatreemia	Dehüdratsioon				
Närvi-süsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia ^b , düsartria, peavalu, maitsehäire	Tserebrovaskulaarne episood, minestus, somnolentsus		Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom ^{a,b,d}	Hüpertensiivne entsefalopaatia ^a	
Silma kahjustused	Silma kahjustus, suurenenud pisaravool					
Südame häired		Südame paispuudulikku ^{s,b,d} , supraventrikulaarne tahhükardia				
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon ^{b,d} , trombemboolia (venoosne) ^{b,d}	Trombemboolia (arteriaalne) ^{b,d} , verejooks ^{b,d} , süva veeni tromboos				Renaalne trombootiline mikroangiopaatia ^{a,b} , hüaliinoklusiivne glomerulaarne mikroangiopaatia ^a , aneurüsmid ja arteridissektsioonid
Respiratoorse d, rindkere ja mediastiinumi häired	Hingeldus, riniit, ninaverejooks, köha	Kopsuverejooks/ hemoptüüs ^{b,d} , kopsuemboolia, hüpoksia, düsfoonia ^a				Pulmonaal-hüpertensioon ^a , ninavaheseina perforatsioon ^a

Organ-süsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata sagedusega
Seedetrakti häired	Pärasoole verejooks, stomatiit, kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu	Seedetrakti perforatsioon ^{b,d} , soole-perforatsioon, iileus, soole-obstruktsioon, rektovaginaalsed fistulid ^{d,e} , seedetrakti häire, proktalgia				Seedetrakti haavand ^a
Maksa ja sapiteede häired						Sapipõie perforatsioon ^{a,b}
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Haava-paranemise komplikatsioonid ^{b,d} , ekfoliativne dermatiit, kuiv nahk, naha värvuse muutus	Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom				
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu, lihasvalu	Fistul ^{b,d} , lihasnõrkus, selja valu				Lõualuu osteonekroos ^a , ^b Mittelealalõualuu osteonekroos ^{a,f}
Neerude ja kuseteede häired	Proteinuuria ^{b,d}					
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme 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 3. kuni 5. raskusastme kõrvaltoimetena, on esitatud patsientidel täheldatud suurim esinemissagedus. Andmed ei ole kohandatud ravi kestuse järgi.

^a Lisateabe saamiseks vt tabel 3 „Turuletulekujärgselt kirjeldatud kõrvaltoimed“.

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

^c 295 patsiendi osalusel NSABP C-08 lisauuringu andmetel.

^d Täiendava teabe saamiseks vt lõik „Lisainformatsioon valitud tõsiste kõrvaltoimete kohta“ allpool.

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

^f Täheldatud ainult lastel.

Tabel 2. Rasked kõrvaltoimed esinemissageduse järgi

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata sagedusega
Infektsioonid ja infestatsioonid		Sepsis, tselluliit, abstsess ^{a,b} , infektsioon, kuseteede infektsioon				Nekrotiseeruv fastsiit ^c
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia, leukopeenia, neutropeenia ^a , trombotsütopeenia	Aneemia, lümfopeenia				
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus-, infusiooniga seotud reaktsioonid ^{a,b,c}		Anafü-laktiline šokk		Ülitundlikkus-, infusiooniga seotud reaktsioonid ^{a,b,c}
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}	Trombemboolia (arteriaalne) ^{a,b} , verejooks ^{a,b} , trombemboolia (venoosne) ^{a,b} , süvaveenide tromboos				Renaalne trombootiline mikroangiopaatia ^{b,c} , hüaliin-oklusiivne glomerulaarne mikroangiopaatia ^c , aneurüsmid ja arteridissektsioonid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Kopsuverejooks/hemoptüüs ^{a,b} , kopsuemboolia, ninaverejooks, hingeldus, hüpoksia				Pulmonaal-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 , pärasoole verejooks
Maksa ja sapiteede häired						Sapipõie perforatsioon ^{b,c}
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Haavade paranemise komplikatsioonid ^{a,b} , palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom				

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata sagedusega
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Fistul ^{a,b} , lihasvalu, liigesvalu, lihasnõrkus, selja valu				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 väärarengud ^{a,c}
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenial, väsimus	Valu, letargia, limaskestapõletik				

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

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

^b Täiendava teabe saamiseks vt lõik „Lisainformatsioon valitud tõsiste kõrvaltoimete kohta“ allpool.

^c Lisateabe saamiseks vt tabel 3 „Müügiloo saamise järgselt kirjeldatud kõrvaltoimed“.

^d Rektovaginaalsed fistulid on kõige sagedamad fistulid seedetrakti-tupe fistulite kategoorias.

Valitud tõsiste kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakti perforatsioonid ja fistulid (vt lõik 4.4)

Bevatsizumabi on seostatud raskekujuliste seedetrakti perforatsiooni juhtudega.

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

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

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

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

Seedetrakti-tupe fistulid uuringus GOG-0240

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

Seedetraktiga mitteseotud fistulid (vt lõik 4.4)

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

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

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

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

Haavde paranemine (vt lõik 4.4)

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

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

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

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

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

Hüpertensioon (vt lõik 4.4)

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

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

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

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

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

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (vt lõik 4.4)

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

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

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

Proteinuuria (vt lõik 4.4)

Kliinilistes uuringutes on proteinuuriat kirjeldatud vahemikus 0,7%-l kuni 54,7%-l bevatsizumabiga ravitud patsientidest.

Proteinuuria raskus ulatus kliiniliselt asümptomaatilisest, transitoorsest proteinuuriast, valgujälgedest uriinis kuni nefrootilise sündroomini, suur enamus olid 1. astme proteinuuria juhud (NCI-CTCAE v.3). 3. astme proteinuuriat kirjeldati kuni 10,9%-l ravi saanud patsientidest. 4. astme proteinuuriat (nefrootiline sündroom) täheldati kuni 1,4%-l ravi saanud patsientidest. Proteinuuria analüüs soovitatakse teha enne Vegzelma'ga ravi alustamist. Enamikes kliinilistes uuringutes katkestati ravi bevatsizumabiga uriini valgusisalduse ≥ 2 g/24 t korral kuni valgusisalduse languseni < 2 g/24 t.

Verejooks (vt lõik 4.4)

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

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

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

Kasvajaga seotud verejooks (vt lõik 4.4)

Suurt või massiivset kopsuverejooksu/verikõha on täheldatud peamiselt NSCLC-ga patsientidel läbiviidud uuringutes. Võimalikud riskifaktorid on lamerakuline histoloogia, ravi antireumaatiliste/põletikuvastaste ainetega, antikoagulantravi, eelnev kiiritusravi, ravi bevatsizumabiga, varasem ateroskleroosi anamnees, kasvaja lokaliseerumine rindkere keskosas ja tuumori kavitatsioon enne ravi või ravi ajal. Ainsad tegurid, millel oli statistiliselt oluline korrelatsioon verejooksuga, olid ravi bevatsizumabiga ja lamerakuline histoloogia. Järgnevatest 3. faasi uuringutest lülitati välja mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid, kelle kasvaja oli teadaoleva lamerakulise või segatüüpi (valdavalt lamerakulise) histoloogiaga, samal ajal kui teadmata histoloogiaga patsiendid kaasati uuringutesse.

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

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

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

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

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

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

Trombemboolia (vt lõik 4.4)

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

Kliinilistes uuringutes oli arteriaalsete trombemboolsete seisundite üldine esinemissagedus kuni 3,8% bevatsizumabi sisaldavates gruppides ja kuni 2,1% kemoteraapia kontrollgruppides. Surmlõpet kirjeldati 0,8%-l bevatsizumabi ja 0,5%-l ainult kemoteraapiat saanud patsientidest.

Tserebrovaskulaarseid episoodide (sh transitoorsed isheemilised hood) esines kuni 2,7%-l patsientidest, kes said bevatsizumabi kombinatsioonis kemoteraapiaga, ja kuni 0,5%-l patsientidest, kes said ainult kemoteraapiat. Müokardiinfarkti kirjeldati kuni 1,4%-l bevatsizumabi koos kemoteraapiaga saanud patsientidest ja kuni 0,7%-l ainult kemoteraapiat saanud patsientidest.

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

Venoosne trombemboolia: Kliinilistes uuringutes oli venoossete trombemboolsete seisundite esinemissagedus sarnane bevatsizumabi kombinatsioonis kemoteraapiaga ja ainult kemoteraapiat saanud patsientidel. Venoosseteks trombemboolseteks seisunditeks on süvaveenide tromboos, kopsuemboolia ja tromboflebiit.

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

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

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

Patsientidel, kellel on esinenud venoosseid trombemboolseid seisundeid, võib olla suurem risk nende kordumiseks, kui nad saavad bevatsizumabi kombinatsioonis kemoteraapiaga võrreldes ainult kemoteraapia kasutamisega.

Südame paispuudulikkus

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

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

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

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

Südame paispuudulikkuse suuremat esinemissagedust on täheldatud kliinilises uuringus, kus difuusse B-suurerakulise lümfoomiga patsiendid said bevatsizumabi koos doksorubitsiini 300 mg/m² ületava kumulatiivse annusega. Selles III faasi kliinilises uuringus kasutati võrdlevalt rituksimabi/tsüklofosfamiidi/doksorubitsiini/vinkristiini/prednisolooni (R-CHOP) pluss bevatsizumabi ning R-CHOP skeemi ilma bevatsizumabita. Kuigi südame paispuudulikkuse esinemissagedus oli mõlemas grupis suurem eelnevalt doksorubitsiiniga ravi puhul täheldatust, esines seda sagedamini R-CHOP pluss bevatsizumabi grupis. Need tulemused viitavad, et patsiente, kes saavad bevatsizumabi koos doksorubitsiini 300 mg/m² ületava kumulatiivse annusega, vajavad hoolikat kliinilist jälgimist koos südame funktsiooni hindamisega.

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

Mõnedes kliinilistes uuringutes on anafülaktilisi ja anafülaktoidseid reaktsioone kirjeldatud sagedamini bevatsizumabi kombinatsioonis kemoterapiaga kui ainult kemoterapiat saanud patsientidel. Bevatsizumabi mõnes kliinilises uuringus on nende reaktsioonide esinemissagedus olnud sage (kuni 5%-l bevatsizumabiga ravitud patsientidest).

Infektsioonid

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

Munasarjade puudulikkus/fertiilsus (vt lõigud 4.4 ja 4.6)

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

Laboratoorsed kõrvalekalded

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

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

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

Patsientide teised erirühmad

Eakad patsiendid

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

Eakatel patsientidel (> 65 eluaasta) ei täheldatud muude kõrvaltoimete (sh seedetrakti perforatsioon, haavade paranemise komplikatsioonid, südame paispuudulikkus ja verejooks) esinemissageduse suurenemist ≤ 65-aastaste bevatsizumabiga ravi saanud patsientidega võrreldes.

Lapsed

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

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

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

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

Turuletulekujärgne kogemus

Tabel 3. Turuletulekujärgselt kirjeldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed (esinemissagedus*)
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Nekrotiseeriv fastsiit, tavaliselt sekundaarselt haavade paranemise komplikatsioonide, seedetrakti perforatsiooni või fistuli moodustumise tagajärjel (harv) (vt ka lõik 4.4).
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Ülitundlikkusreaktsioonid ja infusiooniga seotud reaktsioonid (sage) järgmiste võimalike kaasuvate ilmingutega: hingeldus/hingamisraskus, õhetus/punetus/lööve, hüpotensioon või hüpertensioon, hapniku desaturatsioon, rindkerevalu, külmavärinad ja iiveldus/oksendamine (vt ka lõik 4.4 ja <u>Ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktiline šokk) /infusiooniga seotud reaktsioonid</u> eespool) Anafülaktiline šokk (harv) (vt ka lõik 4.4).
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Hüpertensiivne entsefalopaatia (väga harv) (vt ka lõik 4.4 ning <u>Hüpertensioon</u> lõigus 4.8) Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES) (harv) (vt ka lõik 4.4)

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed (esinemissagedus*)
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Renaalne trombootiline mikroangiopaatia sunitiniibi samaaegsel kasutamisel või ilma ning hüaliinoklusiivne glomerulaarne mikroangiopaatia, mis võivad kliiniliselt avalduda proteiinuuriana (teadmata). Lisainformatsioon proteiinuuria kohta vt lõik 4.4 ning <i>Proteiinuuria</i> lõigus 4.8.
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Ninavaheseina perforatsioon (teadmata), pulmonaalhüpertensioon (teadmata), düsfoonia (sage)
<i>Seedetrakti häired</i>	Seedetrakti haavand (teadmata)
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sapipõie perforatsioon (teadmata)
<i>Lihate, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Lõualuu osteonekroosi juhtusid on kirjeldatud bevatsizumabiga ravitud patsientidel, enamasti neil, kellel esinesid lõualuu osteonekroosi tuvastatud riskitegurid, eriti kokkupuude intravenoosete bisfosfonaatidega ja/või anamneesis invasiivseid hambaraviprotseduure vajav hambahaigus (vt ka lõik 4.4).
	Bevatsizumabiga ravitud alla 18-aastastel patsientidel on teatatud mitte-alalõualuu osteonekroosi juhtudest (vt lõik 4.8 <i>Lapsed</i>).
<i>Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired</i>	Loote väärarengute juhud naistel, kes said ravi ainult bevatsizumabiga või kombinatsioonis teadaolevalt embrüotoksiliste kemoterapeutikumidega (vt lõik 4.6).

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi 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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained, kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FG01

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

Toimemehhanism

Bevatsizumab seondub VEGF-iga, 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 kasvajate vaskularisatsiooni taandarengut, normaliseerib kasvaja allesjäänud veresoonestikku ja pärsib uue veresoonestiku teket, pärssides seeläbi tuumori kasvu.

Farmakodünaamilised toimed

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

Kliiniline efektiivsus

Käärsoole või pärasoole metastaatiline kartsinoom

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

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

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

- NO16966: bevatsizumab 7,5 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel kombinatsioonis suukaudse kapetsitabiini ja intravenoosse oksaliplatiiniga (XELOX) või bevatsizumab 5 mg/kg iga 2 nädala järel kombinatsioonis leukovoriini pluss 5-fluorouratsiili boolusega, millele järgnes 5-fluorouratsiili infusioon koos intravenoosse oksaliplatiini manustamisega (FOLFOX-4).
- E3200: bevatsizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel kombinatsioonis leukovoriini ja 5-fluorouratsiili boolusega, millele järgnes 5-fluorouratsiili infusioon koos intravenoosse oksaliplatiini manustamisega (FOLFOX-4) varem bevatsizumabi mittesaanud patsientidel.
- ML18147: bevatsizumab 5,0 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel või bevatsizumab 7,5 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel kombinatsioonis fluoropürimidiini/irinotekaani või fluoropürimidiini/oksaliplatiiniga patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud pärast esmavaliku ravi bevatsizumabiga. Irinotekaani või oksaliplatiini sisaldav raviskeem valiti vastavalt sellele, kas esimese valikuna oli kasutatud oksaliplatiini või irinotekaani.

AVF2107g

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

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

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

Tabel 4. Efektiivsuse tulemused uuringus AVF2107g

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

^a 5 mg/kg iga 2 nädala järel

^b Kontrollgrupi suhtes

Gruppi 3 (5-FU/FA + bevatsizumab) randomiseeritud 110 patsiendi seas oli enne selle grupi katkestamist üldise elulemuse mediaan 18,3 kuud ning progressioonivaba elulemuse mediaan 8,8 kuud.

AVF2192g

See oli II faasi randomiseeritud topeltpime aktiivse võrdlusravimi kontrolliga kliiniline uuring, mis hindas bevatsizumabi ja 5-FU/FA kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust metastaatilise kolorektaalse vähi esmase ravina patsientidel, kellele ei sobinud esmaavaliku ravi irinotekaaniga. 105 patsienti randomiseeriti 5-FU/FA + platseebo gruppi ja 104 patsienti 5-FU/FA + bevatsizumabi (5 mg/kg iga 2 nädala järel) gruppi. Kõiki raviskeeme jätkati kuni haiguse progresseerumiseni. Bevatsizumabi (5 mg/kg iga 2 nädala järel) lisamisega 5-FU/FA ravile kaasnes suurem objektiivse ravivastuse määr, oluliselt pikem progressioonivaba elulemus ja soodumus pikemaks elulemuseks võrreldes ainult 5-FU/FA kemoterapiaga.

AVF0780g

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

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

Tabel 5. Efektiivsuse tulemused uuringutes AVF0780g ja AVF2192g

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

^a 5 mg/kg iga 2 nädala järel.

^b 10 mg/kg iga 2 nädala järel.

^c Kontrollgrupi suhtes.

NR = mitte saavutatud.

NO16966

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

Uuringu osas II randomiseeriti igasse nelja ravirühma ligikaudu 350 patsienti.

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

	Ravi	Algannus	Raviskeem
FOLFOX-4 või FOLFOX-4 + bevatsizumab	Oksaliplatiin	85 mg/m ² intravenoosselt 2 tundi	Oksaliplatiin 1 päeval
	Leukovoriin	200 mg/m ² intravenoosselt 2 tundi	Leukovoriin 1 ja 2 päeval
	5-fluorouratsiil	400 mg/m ² intravenoosne boolus, 600 mg/m ² intravenoosselt 22 tundi	5-fluorouratsiili intravenoosne boolus/infusioon, mõlemad päevadel 1 ja 2
	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 tundi	Oksaliplatiin 1 päeval
	Kapetsitabiin	1000 mg/m ² suu kaudu kaks korda päevas	Kapetsitabiin suu kaudu kaks korda päevas 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-fluorouratsiil: i.v. boolussüst vahetult pärast leukovoriini			

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

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

Teised progressioonivaba elulemuse analüüsid, mis baseerusid raviaegetel ravivastuse hindamisel, kinnitasid oluliselt suuremat kliinilist efektiivsust bevatsizumabiga ravitud patsientidel (analüüsid on toodud tabelis 7), mis on kooskõlas kombineeritud analüüsis täheldatud statistiliselt olulise efektiivsusega.

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

Tulemusnäitaja (kuud)	FOLFOX-4 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
Riskitiheduste suhe (97,5% CI) ^a	0,83 (0,72...0,95)		
Teisesed tulemusnäitajad			
Progressioonivaba elulemuse mediaan (ravi ajal)**	7,9	10,4	<0,0001
Riskitiheduste 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
Riskitiheduste suhe (97,5% CI)	0,89 (0,76...1,03)		

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

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

^a kontrollgrupi suhtes

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

Üldise elulemuse mediaan oli 20,3 kuud platseebot saanud ja 21,2 kuud bevatsizumabiga ravitud patsientidel FOLFOX-i ravi alarühmas, riskitiheduste suhe = 0,94, 97,5% CI = [0,75; 1,16]; p-väärtus = 0,4937, vastavad väärtused XELOX'i ravi alarühmas olid 19,2 vs. 21,4 kuud, riskitiheduste suhe = 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, mis hindas bevatsizumabi 10 mg/kg kasutamist kombinatsioonis leukovoriini ja 5-fluorouratsiili booluse ning seejärel 5-fluorouratsiili infusiooni ja intravenoosse oksaliplatiini (FOLFOX-4) manustamisega 2-nädalase skeemi alusel eelnevalt ravi saanud kaugelearenenud kolorektaalse vähiga patsientidel (teise valiku ravi). Kemoteraapia gruppides kasutati FOLFOX-4 raviskeemi puhul samasuguseid annuseid ja manustamisskeemi, nagu on toodud tabelis 6 uuringu NO16966 puhul.

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

Tabel 8. Uuringu E3200 efektiivsuse tulemused

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

^a 10 mg/kg iga 2 nädala järel

^b Kontrollgrupi suhtes

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

ML18147

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

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

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

Tabel 9. Efektiivsuse tulemused uuringus ML18147 (ITT populatsioon)

	ML18147	
	Fluoropürimidiini/irinotekaani 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
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall)	0,81 (0,69, 0,94) (p-väärtus = 0,0062)	
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan (kuud)	4,1	5,7
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall)	0,68 (0,59, 0,78) (p-väärtus < 0,0001)	
Objektiivse ravivastuse määr		
Analüüsi kaasatud patsiendid	406	404
Määr	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 bevatsizumabi annuses 5 mg/kg/nädalas patsientidel, kes ei olnud varem bevatsizumabi saanud, samal ajal kui uuringus ML18147 kasutati bevatsizumabi annuses 2,5 mg/kg/nädalas varem bevatsizumabiga ravi saanud patsientidel. Erinevatest uuringutest saadud efektiivsus- ja ohutusandmete ristuv võrdlus on võimalik vähesel määral nende uuringute vaheliste erinevuste tõttu, peamiselt patsiendipopulatsioonide, eelneva bevatsizumabi kasutamise ja kemoteraapia skeemide osas. Bevatsizumabi annused 5 mg/kg/nädalas ja 2,5 mg/kg/nädalas viisid üldise elulemuse (HR 0,751 uuringus E3200; HR 0,81 uuringus ML18147) ja progressioonivaba elulemuse (HR 0,518 uuringus E3200; HR 0,68 uuringus ML18147) statistiliselt olulise paranemiseni. Ohutuse osas oli 3. kuni 5. raskusastme kõrvaltoimete üldine esinemissagedus suurem uuringus E3200 kui uuringus ML18147.

Metastaatiline rinnanäärmevähk

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

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

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

Täiendavad andmed iga uuringu ja tulemuste kohta on toodud allpool.

ECOG E2100

Uuring E2100 oli avatud, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimi kontrolliga mitmekeskuseline

kliiniline uuring, mis hindas bevatsizumabi ja paklitakseeli kombinatsiooni kasutamist lokaalselt retsidiveerunud või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud lokaalselt retsidiveerunud ja metastaatilise haiguse kemoterapiat. Patsiendid randomiseeriti saama paklitakseeli monoterapiana (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. Taksaani adjuvantravi oli lubatud vaid juhul, kui see oli lõppenud vähemalt 12 kuud enne uuringuga liitumist. Uuringus osalenud 722 patsiendist enamuse oli HER2-negatiivne haigus (90%) ning väikesel osal teadmata (8%) või kindlaks tehtud HER2-positiivne haigus (2%), kes olid eelnevalt saanud ravi trastuzumabiga või kellele see ravi ei sobinud. Lisaks oli 65% patsientidest saanud adjuvantset kemoterapiat, sh 19% eelnevat ravi taksaaniga ja 49% eelnevat ravi antratsükliiniga. Uuringusse ei kaasatud kesknärvisüsteemi metastaasidega (sh eelnevalt ravitud või resetseeritud ajumetastaasidega) patsiente.

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

Tabel 10. Uuringu E2100 efektiivsuse tulemused

Progressioonivaba elulemus				
	Uurija hinnang*		Sõltumatu hinnang	
	Paklitakseel (n = 354)	Paklitakseel/ bevatsizumab (n = 368)	Paklitakseel (n = 354)	Paklitakseel/ bevatsizumab (n = 368)
Pogressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	5,8	11,4	5,8	11,3
Riskitiheduste suhe (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	

* esmane analüüs

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

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

AVF3694g

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

Kemoteraapia valiti uuringuarsti äranägemisel enne randomiseerimist, mille käigus määrati uuritavad vahekorras 2:1 saama kas kemoteraapiat pluss bevatsizumabi või kemoteraapiat pluss platseebot. Kemoteraapia valikute hulka kuulusid kapetsitabiin, taksaan (valkudega seondunud paklitakseel, dotsetakseel), antratsükliinil baseeruvad preparaadid (doksorubitsiin/tsüklofosfamiid, epirubitsiin/tsüklofosfamiid, 5-fluorouratsiil/doksorubitsiin/tsüklofosfamiid, 5-fluorouratsiil/epirubitsiin/tsüklofosfamiid), mida manustati iga kolme nädala järel. Bevatsizumabi või platseebot manustati annuses 15 mg/kg iga 3 nädala järel.

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

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

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

Tabel 11. Uuringu AVF3694g efektiivsuse tulemused: – kapetsitabiin^a ja bevatsizumab/platseebo (Cap + bevatsizumab/Pl)

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

^a 1000 mg/m² kehapiinna kohta suukaudselt kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul iga 3 nädala tagant.

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

Samuti viidi läbi stratifitseerimata progressioonivaba elulemuse analüüs (uurija hinnatud), mis ei

seadnud piiranguid uuringuprotokollis mittekirjeldatud ravimeetodite kasutamisele enne haiguse progresseerumist. Antud analüüside tulemused olid väga sarnased uuringu esmase tulemusnäitaja (progressioonivaba elulemus) analüüsi tulemustega.

Mitteväikerakk-kopsuvähk (NSCLC)

Mittelerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi kombinatsioonis platinapreparaati sisaldava kemoteraapiaga

Uuringutes E4599 ja BO17704 hinnati platinapreparaati sisaldavale kemoteraapiale lisatud bevatsizumabi ohutust ja efektiivsust mittesoomusrakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravina. Uuringus E4599 tõestati bevatsizumabi kasulik toime üldisele elulemusele annuses 15 mg kehakaalu kg kohta manustatuna iga 3 nädala järel. Uuringu BO17704 tulemused näitavad, et bevatsizumabi kasutamine annustes 7,5 mg või 15 mg kehakaalu kg kohta manustatuna iga 3 nädala järel suurendab progressioonivaba elulemust ja ravivastuse määra.

E4599

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

Patsiendid randomiseeriti saama platinapreparaati sisaldavat kemoteraapiat (paklitakseel 200 mg/m² ja karboplatiin AUC = 6,0, mõlemad veeniinfusiooni teel) (PK) iga 3-nädalase tsükli 1. päeval kuni 6 tsükli jooksul või PK-d kombinatsioonis bevatsizumabiga annuses 15 mg/kg veeniinfusiooni teel iga 3-nädalase tsükli 1. päeval. Pärast karboplatiini-paklitakseeli kemoteraapia kuue tsükli läbimist või kemoteraapia enneaegsel katkestamisel jätkus bevatsizumabi + karboplatiini-paklitakseeli grupi patsientide ravi bevatsizumabiga monoteraapiana iga 3 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni. 878 patsienti randomiseeriti kahte gruppi.

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

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

Tabel 12. Uuringu E4599 efektiivsuse tulemused

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

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

BO17704

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

Patsiendid randomiseeriti saama platinapreparaati sisaldavat kemoteraapiat, tsisplatiini 80 mg/m² veeniinfusiooni teel iga 3-nädalase tsükli 1. päeval ja gemtsitabiini 1250 mg/m² veeniinfusiooni teel päevadel 1 ja 8 kuni 6 tsükli jooksul (TG) koos platseeboga või TG-d kombinatsioonis bevatsizumabiga annuses 7,5 või 15 mg/kg veeniinfusiooni teel iga 3-nädalase tsükli 1. päeval. Bevatsizumabi sisaldavates gruppides võisid patsiendid saada bevatsizumabi monoteraapiana iga 3 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatute kõrvaltoimete tekkimiseni. Uuringu tulemused näitavad, et 94% (277/296) sobilikest patsientidest jätkasid bevatsizumabi monoteraapiat alates 7. tsüklist. Suur osa patsientidest (ligikaudu 62%) jätkas, et saada mitmesugust vähivastast ravi protokoll järgi kindlaks määramata näidustustel, mis võis mõjutada üldise elulemuse analüüsi.

Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 13.

Tabel 13. Uuringu BO17704 efektiivsuse tulemused

	Tsisplatiin/gemtsitabiin n + platseebo	Tsisplatiin/gemtsitabiin n + bevatsizumab 7,5 mg/kg iga 3 nädala järel	Tsisplatiin/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)
Riskitiheduste 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)
Üldine elulemus			
Mediaan (kuud)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Riskitiheduste suhe		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

^a uuringueelselt mõõdetava haigusega patsiendid

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

JO25567

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

Esmane tulemusnäitaja oli PFS sõltumatu hinnangu põhjal. Teised tulemusnäitajad olid üldine elulemus, ravivastuse määr, haiguse kontrolli määr, ravivastuse kestus ja ohutus.

EGFR-i mutatsiooni staatus määrati iga patsiendi puhul kindlaks enne skriiningut ja 154 patsienti

randomiseeriti saama kas erlotiniibi + bevatsizumabi (erlotiniibi 150 mg suukaudselt ööpäevas + bevatsizumabi [15 mg/kg intravenoosselt iga 3 nädala järel]) või erlotiniibi monoterapiat (150 mg suukaudselt ööpäevas) kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Vastavalt uuringuplaanile ei viinud haiguse progresseerumise puudumisel uuritava ravi ühe komponendi ärajätmine erlotiniibi + bevatsizumabi rühmas uuritava ravi teise komponendi ärajätmiseni.

Uuringu efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 14.

Tabel 14. Uuringu JO25567 efektiivsuse tulemused

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

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

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

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

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

Kaugelearenenud ja/või metastaatiline neerurakk-vähk

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

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

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

Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 15.

Tabel 15. Uuringu BO17705 efektiivsuse tulemused

	BO17705	
	Platseebo+ IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Patsientide arv	322	327
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan (kuud)	5,4	10,2
Riskitiheduste suhe 95% CI	0,63 0,52, 0,75 (p-väärtus < 0,0001)	
Objektiivse ravivastuse määr (%) mõõdetava haigusega patsientidel		
n	289	306
Ravivastuse määr	12,8%	31,4%
	(p-väärtus < 0,0001)	
Üldine elulemus		
Mediaan (kuud)	21,3	23,3
Riskitiheduste suhe 95% CI	0,91 0,76, 1,10 (p-väärtus 0,3360)	

^a Interferoon alfa-2a 9 MIU 3x nädalas

^b Bevatsumab 10 mg/kg iga 2 nädala järel

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

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

AVF2938

See oli randomiseeritud, topeltpime II faasi kliiniline uuring, mis võrdles bevatsumabi annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel bevatsumabi sama annuse + 150 mg ööpäevas erlotiniibi kombinatsiooniga metastaatilise neerurakulise vähiga patsientidel. Selles uuringus randomiseeriti ravi saama kokku 104 patsienti, 53 patsienti määrati saama bevatsumabi annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel pluss platseebot ning 51 patsienti bevatsumabi annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel pluss erlotiniibi 150 mg ööpäevas. Esmase tulemusnäitaja analüüs ei näidanud erinevust bevatsumabi + platseebo ja bevatsumabi + erlotiniibi rühma vahel (progressioonivaba elulemuse mediaan 8,5 *versus* 9,9 kuud). Objektiivne ravivastus esines seitsmel patsiendil kummaski rühmas. Erlotiniibi lisamine bevatsumabile ei viinud üldise elulemuse (riskitiheduste suhe = 1,764; $p = 0,1789$), objektiivse ravivastuse kestuse (6,7 vs 9,1 kuud) või haigusnähtude progresseerumiseni kulunud aja (riskitiheduste suhe = 1,172; $p = 0,5076$) paranemiseni.

AVF0890

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

Epitelialne munasarja-, munajuha- ja primaarne kõhukelmevähk

Munasarjavähi esmavaliku ravi

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

GOG-0218

Uuring GOG-0218 oli III faasi mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga, kolme rühmaga uuring, mis hindas bevatsizumabi heakskiidetud kemoteraapiale (karboplatiin ja paklitaksel) lisamise mõju kaugelearenenud (staadiumid IIIB, IIIC ja IV vastavalt FIGO staadiumide määramise süsteemi 1988. a versioonile) epitelialse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähiga patsientidel.

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

Järgmisesse kolme rühma randomiseeriti võrdsetes osades kokku 1873 patsienti:

- CPP rühm: viis tsüklit platseebot (alates 2. tsüklist) kombinatsioonis karboplatiini (AUC 6) ja paklitakseliga (175 mg/m^2) 6 tsükli jooksul, millele järgnes ainult platseebo manustamine kokku kuni 15 ravikuu vältel.
- CPB15 rühm: viis tsüklit bevatsizumabi (15 mg/kg iga 3 nädala järel alates 2. tsüklist) kombinatsioonis karboplatiini (AUC 6) ja paklitakseliga (175 mg/m^2) 6 tsükli jooksul, millele järgnes ainult platseebo manustamine kokku kuni 15 ravikuu vältel.
- CPB15+ rühm: viis tsüklit bevatsizumabi (15 mg/kg iga 3 nädala järel alates 2. tsüklist) kombinatsioonis karboplatiini (AUC 6) ja paklitakseliga (175 mg/m^2) 6 tsükli jooksul, millele järgnes bevatsizumabi (15 mg/kg iga 3 nädala järel) jätkuv kasutamine monoteraapiana kokku kuni 15 ravikuu vältel.

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

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

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

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

Selle uuringu tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 16.

Tabel 16. Efektiivsuse tulemused uuringust GOG-0218

Progressioonivaba elulemus¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	10,6	11,6	14,7
Riskitiheduste 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 määr⁵			
	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 elulemus⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Üldise elulemuse mediaan (kuud)	40,6	38,8	43,8
Riskitiheduste suhe (95% CI) ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p-väärtus ³		0,2197	0,0641

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

² Võrreldes kontrollgrupiga; stratifitseeritud riskisuhe.

³ Ühepoolne logaritmiline astak-p-väärtus

⁴ p-väärtuse piiriga 0,0116.

⁵ Uuringueelselt mõõdetava haigusega patsiendid.

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

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

- Uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elulemuse uuringuplaani järgi määratletud analüüs (ei arvesta CA-125 progressiooni või uuringuplaani välist ravi) näitab stratifitseeritud riskisuhet 0,71 (95% CI: 0,61...0,83, ühepoolne logaritmiline astak-p-väärtus < 0,0001), kui CPB15+ võrreldakse CPP-ga; progressioonivaba elulemuse mediaan CPP grupis on 10,4 kuud ja CPB15+ grupis 14,1 kuud.

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

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

Tabel 17. Progressioonivaba elulemuse¹ tulemused haiguse staadiumi ja kasvaja eemaldamise järgi uuringust GOG-0218

Optimaalselt eemaldatud III staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	12,4	14,3	17,5
Riskitiheduste suhe (95% CI) ⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Suboptimaalselt eemaldatud III staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	10,1	10,9	13,9
Riskitiheduste 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
Riskitiheduste suhe (95% CI) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

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

² Jääkkasvajaga.

³ 3,7%-l kõikidest randomiseeritud patsientidest oli IIIB staadiumi kasvaja.

⁴ Võrreldes kontrollgrupiga.

BO17707 (ICON7)

BO17707 oli III faasi mitmekeskuseline, randomiseeritud, kontrolliga, kahe rühmaga avatud uuring, mis võrdles bevatsizumabi karboplatiinile pluss paklitakselile lisamise mõju FIGO I või IIA staadiumi (ainult 3. aste või selgerakuline histoloogia; n = 142) või FIGO IIB-IV staadiumi (kõik astmed ja kõik histoloogilised tüübid, n = 1386) epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse 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 türosiinkinaasi inhibiitoriga või hormoonravi) või kõhu- või vaagnapiirkonna kiiritusravi.

Järgmisesse kahte rühma randomiseeriti võrdsetes osades kokku 1528 patsienti:

- CP rühm: karboplatiin (AUC 6) ja paklitakseel (175 mg/m²) kuue kolmenädalase kestusega tsükli jooksul.
- CPB7.5+ rühm: 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 teise kemoterapia tsükli ajal, kui ravi alustati 4 nädala jooksul pärast operatsiooni või esimese tsükli ajal, kui ravi alustati rohkem kui 4 nädalat pärast operatsiooni).

Enamus uuringusse kaasatud patsientidest olid valge rassi esindajad (96%); keskmine vanus mõlemas ravirühmas oli 57 aastat, 25% kummagi ravirühma patsientidest olid üle 65-aastased ning ligikaudu 50%-l patsientidest olid ECOG sooritusvõime (PS) 1; 7%-l kummagi ravirühma patsientidest olid ECOG PS 2. Enamikel patsientidel esines epiteelialne munasarjavähk (87,7%), millele järgnesid primaarne kõhukelmehäkk (6,9%) ja munajuhavähk (3,7%) või segu kolme päritolu vähist (1,7%). Enamikel patsientidel oli FIGO III staadium (mõlemad 68%), millele järgnesid FIGO IV staadium (13% ja 14%), FIGO II staadium (10% ja 11%) ning FIGO I staadium (9% ja 7%). Enamikel mõlema ravirühma patsientidel (74% ja 71%) oli uuringueelselt madalalt diferentseerunud (3.aste) primaarne kasvaja. Epiteelialse 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 pikenemine. Võrreldes esmavaliku raviks ainult kemoterapiat (karboplatiini ja paklitakseeli) saanud patsientidega täheldati progressioonivaba elulemuse statistiliselt olulist pikenemist patsientidel, kes said bevatsizumabi annuses 7,5 mg/kg iga 3 nädala järel kombinatsioonis kemoterapiaga ning jätkasid ravi bevatsizumabiga kuni 18 tsükli jooksul.

Selle uuringu tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 18.

Tabel 18. Efektiivsuse tulemused uuringust BO17707 (ICON7)

Progressioonivaba elulemus		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud) ²	16,9	19,3
Riskitiheduste 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 määr	54,9%	64,7%
	(p-väärtus = 0,0188)	
Üldine elulemus ³		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Mediaan (kuud)	58,0	57,4
Riskitiheduste suhe [95% CI]	0,99 [0,85; 1,15] (p-väärtus = 0,8910)	

¹ Uuringueelselt mõõdetava haigusega patsientidel.

² Uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elulemuse analüüs, andmete kuupäev 30. november 2010.

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

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

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

Tabel 19. Progressioonivaba elulemuse¹ tulemused haiguse staadiumi ja kasvaja eemaldamise järgi uuringust BO17707 (ICON7)

Optimaalselt eemaldatud III staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7.5+ (n = 383)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	17,7	19,3
Riskitiheduste suhe (95% CI) ⁴		0,89 (0,74, 1,07)
Suboptimaalselt eemaldatud III staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid³		
	CP (n = 154)	CPB7.5+ (n = 140)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	10,1	16,9
Riskitiheduste 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
Riskitiheduste suhe (95% CI) ⁴		0,74 (0,55, 1,01)

¹ Uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elulemuse analüüs, andmete kuupäev 30. november 2010.

² Jäakkasvajaga või ilma.

³ 5,8%-l kõikidest randomiseeritud patsientidest oli IIIB staadiumi haigus.

⁴ Võrreldes kontrollgrupiga.

Korduv munasarjavähk

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

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

AVF4095g

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

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

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

- karboplatiini (AUC4, 1. päeval) ja gemtsitabiini (1000 mg/m² 1. ja 8. päeval) ning samaaegselt platseebo iga 3 nädala järel 6 ja kuni 10 ravitsükli jooksul, millele järgnes ainult platseebo kasutamine (iga 3 nädala järel) kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni;
- karboplatiini (AUC4, 1. päeval) ja gemtsitabiini (1000 mg/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 ainult bevatsizumabi (15 mg/kg iga 3 nädala järel) kasutamine kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

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

Selle uuringu tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 20.

Tabel 20. Uuringu AVF4095 efektiivsuse tulemused

<u>Progressioonivaba elulemus</u>				
	Uurija hinnang		Sõltumatu 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
Riskitiheduste 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
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	
<u>Objektiivse ravivastuse määr</u>				
	Uurija hinnang		Sõltumatu 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	
<u>Üldine elulemus</u>				
	Platseebo+ C/G (n = 242)		Bevatsizumab + C/G (n = 242)	
Üldise elulemuse mediaan (kuud)	32,9		33,6	
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,952 [0,771; 1,176]			
p-väärtus	0,6479			

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

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

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

GOG-0213

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

Kokku 673 patsienti randomiseeriti võrdsetes osades kahte järgmisesse ravirühma:

- CP rühm: karboplatiin (AUC5) ja paklitakseel (175 mg/m² intravenoosselt) iga 3 nädala järel 6 ja kuni 8 ravitsükli jooksul.
- CPB rühm: 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 ainult bevatsizumabi (15 mg/kg iga 3 nädala järel) manustamine kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

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

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

Tabel 22. Efektiivsuse tulemused^{1,2} uuringust GOG-0213

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

¹ Lõplik analüüs

² Kasvaja ja ravivastuse hindamiseks kasutasid uurijad GOG RECIST kriteeriume (parandatud RECIST juhend (versioon 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

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

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

Uuring saavutas esmase eesmärgi, milleks oli üldise elulemuse pikenemine. Ravi bevatsizumabiga 15 mg/kg iga 3 nädala järel kombinatsioonis kemoteraapiaga (karboplatiin ja paklitakseel) 6 ja kuni 8 ravitsükli jooksul, millele järgnes bevatsizumabi manustamine kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni, viis (kui andmed saadi elektroonilistelt osaleja andmekaartidelt [eCRF]) üldise elulemuse kliiniliselt ja statistiliselt olulise pikenemiseni võrreldes ainult karboplatiini ja paklitakseeli manustamisega.

MO22224

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

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

- KT rühm (ainult kemoteraapia):
 - Paklitakseel 80 mg/m² 1 tund kestva veeniinfusioonina päevadel 1, 8, 15 ja 22 iga 4 nädala järel.
 - Topotekaan 4 mg/m² 30 minutit kestva veeniinfusioonina päevadel 1, 8 ja 15 iga 4 nädala järel. Teise võimalusena võis manustada 1,25 mg/m² annuse 30 minuti jooksul päevadel 1...5 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 (kemoteraapia pluss bevatsizumab):
 - Valitud kemoteraapiat manustati kombinatsioonis bevatsizumabiga annuses 10 mg/kg veeniinfusioonina iga 2 nädala järel (või annuses 15 mg/kg iga 3 nädala järel, kui seda kasutati kombinatsioonis topotekaaniga annuses 1,25 mg/m² päevadel 1...5 iga 3 nädala järel).

Uuringusse sobivatel patsientidel oli epiteliaalne munasarja-, munajuha- või primaarne kõhukelmevähk, mis progresseerus vähem kui 6 kuu jooksul pärast eelnevat platinaravi, mis koosnes vähemalt neljast ravitsüklist. Patsientide oodatav elulemus pidi olema ≥ 12 nädalat ning nad ei

tohtinud olla saanud vaagna- või kõhupiirkonna kiiritusravi. Enamikel patsientidel oli FIGO staadium IIIC või IV. Enamikel mõlema rühma patsientidel oli ECOG sooritusvõime (PS) 0 (KT: 56,4% vs. KT + BV: 61,2%). Patsientide protsent, kellel oli ECOG PS 1 või ≥ 2 , oli 38,7% ja 5,0% KT rühmas ning 29,8% ja 9,0% KT + BV rühmas. Rassilise kuuluvuse andmed on saadud 29,3% patsientide kohta ja peaaegu kõik patsiendid olid valge rassi esindajad. Patsientide vanuse mediaanne väärtus oli 61,0 (vahemik: 25...84) aastat. Kokku 16 patsienti (4,4%) olid > 75 -aastased. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise üldine määr oli 8,8% KT rühmas ja 43,6% KT + BV rühmas (enamasti 2. kuni 3. raskusastme kõrvaltoimete tõttu) ning ravi katkestamiseni kulunud aja mediaanväärtus oli 5,2 kuud KT + BV rühmas ja 2,4 kuud KT rühmas. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise määr üle 65-aastaste patsientide alarühmas oli 8,8% KT rühmas ja 50,0% KT + BV alarühmas. Progressioonivaba elulemuse riski suhtarv oli 0,47 (95% CI: 0,35; 0,62) ja 0,45 (95% CI: 0,31; 0,67) vastavalt < 65 -aastaste ja ≥ 65 -aastaste alarühmas.

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

Tabel 23. Efektiivsuse tulemused uuringust MO22224

Esmane tulemusnäitaja		
Progressioonivaba elulemus*		
	KT (n = 182)	KT+BV (n = 179)
Mediaan (kuud)	3,4	6,7
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,379 [0,296; 0,485]	
p-väärtus	< 0,0001	
Teisesed 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
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,870 [0,678; 1,116]	
p-väärtus	0,2711	

Kõik käesolevas tabelis toodud analüüsid on stratifitseeritud analüüsid.

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

**Randomiseeritud patsiendid, kellel oli ravieelselt mõõdetav haigus.

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

Uuring saavutas esmase eesmärgi, milleks oli progressioonivaba elulemuse pikenemine. Võrreldes platinapreparaadi suhtes resistentse retsidiivi raviks ainult kemoterapiat (paklitakseel, topotekaan või PLD) saanud patsientidega, täheldati progressioonivaba elulemuse statistiliselt olulist pikenemist patsientidel, kes said bevatsizumabi annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel (või 15 mg/kg iga 3 nädala järel, kui seda kasutati kombinatsioonis 1,25 mg/m² topotekaaniga, mida manustati päevadel 1...5 iga 3 nädala järel) ning jätkasid ravi bevatsizumabiga kuni põhihaiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse uurivad analüüsid kemoterapia kohordi järgi (paklitakseel, topotekaan ja PLD) on kokku võetud tabelis 24.

Tabel 24. Progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse uurivad analüüsid kemoteraapia kohordi järgi

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

Emakakaelavähk

GOG-0240

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

Kokku 452 patsienti randomiseeriti saama kas:

- paklitakseeli 135 mg/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 topotekaani 0,75 mg/m² intravenoosselt 30 minuti jooksul päevadel 1...3 (iga 3 nädala järel)
- paklitakseeli 175 mg/m² intravenoosselt 3 tunni jooksul 1. päeval ja topotekaani 0,75 mg/m² intravenoosselt 30 minuti jooksul päevadel 1...3 pluss bevatsizumabi 15 mg/kg intravenoosselt 1. päeval (iga 3 nädala järel)

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

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

452 randomiseeritud patsiendist enamik olid valge rassi esindajad (80,0% ainult kemoterapia rühmas ja 75,3% kemoterapia+ bevatsizumabi rühmas), neil esines lamerakk-kartsinoom (67,1% ainult kemoterapia rühmas ja 69,6% kemoterapia+ bevatsizumabi rühmas), püsiv/retsiveerunud haigus (83,6% ainult kemoterapia rühmas ja 82,8% kemoterapia + bevatsizumabi rühmas), 1...2 metastaatilist paiget (72,0% ainult kemoterapia rühmas ja 76,2% kemoterapia + bevatsizumabi rühmas), lümfisõlmede haaratus (50,2% ainult kemoterapia rühmas ja 56,4% kemoterapia + bevatsizumabi rühmas) ning platinapreparaadi vaba intervall ≥ 6 kuud (72,5% ainult kemoterapia 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 on esitatud bevatsizumabravi ja uuringuravi järgi vastavalt tabelites 25 ja 26.

Tabel 25. Efektiivsuse tulemused uuringust GOG-0240 bevatsizumabravi järgi

	Kemoterapia (n = 225)	Kemoterapia + <u>bevatsizumab</u> (n = 227)
<u>Esmane tulemusnäitaja</u>		
Üldine elulemus – esmane analüüs⁶		
Mediaan (kuud) ¹	12,9	16,8
Riskitiheduste 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
Riskitiheduste suhe [95% CI]	0,76 [0,62; 0,94] (p-väärtus ^{5,8} = 0,0126)	
<u>Teised tulemusnäitajad</u>		
Progressioonivaba elulemus – esmane analüüs⁶		
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud) ¹	6,0	8,3
Riskitiheduste suhe [95% CI]	0,66 [0,54; 0,81] (p-väärtus ⁵ < 0,0001)	
Parim üldine ravivastus – esmane analüüs⁶		
Ravile reageerinuid (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	

¹ Kaplan-Meieri hinnangväärtused

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

³ Ühe valimi binoomjaotuse 95% CI Pearson-Clopperi meetodil

⁴ Kahe määra erinevuse ligikaudne 95% CI Hauck-Andersoni meetodil

⁵ logaritmiline astaktest (stratifitseeritud)

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

⁷ Järelkontrolli analüüs viidi läbi 2014. aasta 7. märtsi vaheandmetega

⁸ p-väärtus on esitatud ainult kirjeldaval eesmärgil

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

Ravivõrdlus	Muu tegur	Üldine elulemus – esmane analüüs ¹ Riski suhtarv (95% CI)	Üldine elulemus – järelkontrolli analüüs ² Riski suhtarv (95% CI)
Bevatsizumab vs. ilma 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)
	Ilma 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)

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

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

Lapsed

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

Kõrgelt diferentseerunud glioom

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

- Ühe rühmaga uuringus (PBTC-022) said 18 retsidiveerunud või progresseerunud mitte-ajutüve kõrgelt diferentseerunud glioomiga last (sealhulgas 8 glioblastoomiga [WHO IV staadium], 9 anaplastilise astrotsütoomiga [III staadium] ja üks anaplastilise oligodendroglioomiga [III staadium] last) ravi bevatsizumabiga (10 mg/kg) kahenädalase intervalliga ja seejärel bevatsizumabi kombinatsioonis CPT-11-ga (125...350 mg/m²) üks kord iga kahe nädala tagant kuni haiguse progresseerumiseni. Puudus objektiivne (osaline või täielik) radioloogiline ravivastus (Macdonald'i kriteeriumid). Toksilisus ja kõrvaltoimed hõlmasid arteriaalseid hüpertensiooni ja väsimust, samuti kesknärvisüsteemi isheemiat koos ägeda neuroloogilise defitsiidiga.
- Retrospektiivses ühe raviasutuse põhjal läbi viidud uuringus said 12 järjestikust (2005...2008) retsidiveerunud või progresseerunud kõrgelt diferentseerunud glioomiga last (kolmel WHO IV staadium, üheksal III staadium) raviks bevatsizumabi (10 mg/kg) ja irinotekaaniga (125 mg/m²) iga 2 nädala järel. Täielikku ravivastust ei saavutanud ükski ning osalise ravivastuse saavutas kaks patsienti (Macdonald'i kriteeriumid).

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

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

Uuringus BO25041 ei demonstreeritud 60-l hinnataval esmakordselt diagnoositud supratentoriaalse või infratentoriaalse tserebellaarse või pedunkulaarse kõrgelt diferentseerunud glioomiga lapsel kliinilist kasu bevatsizumabi lisamisel RT/T-le (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Pehmete kudede sarkoom

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

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

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

Farmakokineetika erirühmades

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

Küülikutele manustatuna oli bevatsizumab embrüotoksilise ja teratogeense toimega. Täheldatud toimeteks olid emaslooma ja loote kehakaalu vähenemine, loote resorptsiooni sagenemine ning spetsiifiliste hulgi- ja skeletiväärarengute esinemissageduse suurenemine lootel. Kahjulikke toimeid lootele täheldati kõigi uuritud annuste puhul, millest madalaima annuse manustamise järgselt oli keskmine kontsentratsioon seerumis ligikaudu 3 korda suurem kui inimestel pärast 5 mg/kg manustamist iga 2 nädala järel. Teave turuletulekujärgselt täheldatud loote väärarengute kohta on toodud lõikudes 4.6 ja 4.8.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Trehaloosdihüdraat
Naatriumfosfaat
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

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

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat (100 mg/4 ml)
4 aastat (400 mg/16 ml)

Lahjendatud ravimpreparaat

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 60 päeva jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C pärast lahjendamist ja kuni 7 päeva temperatuuril, mis ei ületa 30°C pärast lahjendamist 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahusega. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult. Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

4 ml lahust (klorobutüülkummist) korgiga viaalis (I tüüpi klaas), mis sisaldab 100 mg bevatsizumabi. Pakendis 1 viaal või 10 viaali.

16 ml lahust (klorobutüülkummist) korgiga viaalis (I tüüpi klaas), mis sisaldab 400 mg bevatsizumabi. Pakendis 1 viaal, 2 viaali või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vegzelma peab valmistama tervishoiutöötaja aseptika nõudeid järgides, et tagada valmislahuse steriilsus. Vegzelma ettevalmistamisel peab kasutama steriilset nõela ja süstalt.

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

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

Ei ole täheldatud sobimatust Vegzelma ja polüolefiinist kottide või infusioonisüsteemide vahel.

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Vegzelma 100 mg
EU/1/22/1667/001
EU/1/22/1667/003

Vegzelma 400 mg
EU/1/22/1667/002
EU/1/22/1667/004
EU/1/22/1667/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. august 2022
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Korea Vabariik

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Saksamaa

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Prantsusmaa

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès) Cerdanyola del Vallès
08290 Barcelona
Hispaania

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusuanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vegzelma 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
bevatsizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg bevatsizumabi 4 ml kontsentraadis.

3. ABIAINED

Trehaloosdihüdraat, naatriumfosfaat, polüsorbaat 20, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal 4 ml

10 viaali 4 ml

100 mg/4 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne manustamine pärast lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungari

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1667/001 1 viaal
EU/1/22/1667/003 10 viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

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**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Vegzelma 25 mg/ml steriilne kontsentraat
bevatsizumab
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

i.v. pärast lahjendamist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg/4 ml

6. MUU

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

Vegzelma 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
bevatsizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 400 mg bevatsizumabi 16 ml kontsentraadis.

3. ABIAINED

Trehaloosdihüdraat, naatriumfosfaat, polüsorbaat 20, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal 16 ml

2 viaali 16 ml

10 viaali 16 ml

400 mg/16 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne manustamine pärast lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungari

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1667/002 1 viaal
EU/1/22/1667/004 10 viaali
EU/1/22/1667/005 2 viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

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)

Vegzelma 25 mg/ml steriilne kontsentraat
bevatsizumab
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

i.v. pärast lahjendamist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

400 mg/16 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vegzelma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vegzelma kasutamist
3. Kuidas Vegzelma't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vegzelma't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vegzelma ja milleks seda kasutatakse

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

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

Vegzelma't kasutatakse ka metastaatilise rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel. Rinnavähi ravis manustatakse seda koos keemiaravi preparaadiga, nagu paklitakseel või kapetsitabiin.

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

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

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

Vegzelma't kasutatakse ka kaugelearenenud epiteeliale munasarja-, munajuha- või esmase kõhukelmevähi raviks täiskasvanud patsientidel. Epiteeliale munasarja-, munajuha- või esmase kõhukelmevähi patsientidel manustatakse seda koos karboplatiini ja paklitakseeliga. Kui ravimit kasutatakse kaugelearenenud epiteeliale munasarja-, munajuha- või esmase

kõhukelmevähiga täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on taastekkinud vähemalt 6 kuud pärast viimast platinapreparaati sisaldavat keemiaravi, manustatakse Vegzelma't kombinatsioonis karboplatiini ja gemtsitabiiniga või kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga.

Kui ravimit kasutatakse kaugelearenenud epiteeliaalse munasarja-, munajuha- või esmase kõhukelmevähiga täiskasvanud patsientidel, kellel haigus on taastekkinud enne 6 kuu möödumist viimasest keemiaravist, mis sisaldas platinapreparaati, siis manustatakse Vegzelma't kombinatsioonis paklitakseeli või topotekaani või pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga.

Vegzelma't kasutatakse ka püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanud patsientidel. Vegzelma't manustatakse kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga või teise võimalusena paklitakseeli ja topotekaaniga patsientidele, kellele ei saa manustada platinapreparaati sisaldavat ravi.

2. Mida on vaja teada enne Vegzelma kasutamist

Vegzelma't ei tohi kasutada

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Vegzelma kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- On võimalik, et Vegzelma võib suurendada sooleseina mulgustuse tekke ohtu. Kui teil on mõni haigusseisund, mis põhjustab põletikku kõhuõõnes (nt divertikuliit, maohaavandid, keemiaraviga seotud koliit e jämesoolepõletik), palun arutage seda oma arstiga.
- Vegzelma võib suurendada kahe elundi või veresoonte vahelise ebanormaalse ühenduse tekke ohtu. Kui teil on püsiv, retsidiveerunud või metastaatiline emakakaelavähk, võib suurened oht ühenduste tekkeks tupe ja ükskõik milliste sooleosade vahel.
- Vegzelma võib suurendada verejooksu ohtu või haavade paranemise probleemide riski pärast operatsiooni. Kui teile plaanitakse teha operatsioon, kui teile on tehtud suur operatsioon viimase 28 päeva jooksul või kui teil on paranemata operatsioonihaav, ei tohi te seda ravimit tarvitada.
- Vegzelma võib suurendada naha või sügavamate nahaaluste kihtide tõsiste infektsioonide tekkeohtu, eriti kui teil on tekkinud sooleseina mulgustus või probleemid haavade paranemisega.
- Vegzelma võib põhjustada kõrge vererõhu esinemissageduse suurenemist. Kui teil on kõrge vererõhk, mis ei allu hästi vererõhku langetavate ravimite toimele, palun pidage nõu oma arstiga, sest tähtis on enne Vegzelma-ravi alustamist kontrollida, kas teie vererõhk on kontrolli all.
- Kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm (veresoone sein laienemine ja nõrgenemine) või veresoone sein rebend.
- Vegzelma võib suurendada riski valgu eritumiseks uriiniga, eriti kui teil on juba kõrge vererõhk.

- Suureneda võib verehüüvete tekke risk arterites (teatud tüüpi veresooned), kui olete üle 65 aasta vanune, kui teil on diabeet või kui teil on varem esinenud verehüübeid arterites. Palun pidage nõu oma arstiga, sest verehüübed võivad põhjustada südame- ja ajurabandust.
- Vegzelma võib suurendada ka verehüüvete tekke riski veenides (teatud tüüpi veresooned).
- Vegzelma võib põhjustada verejooksu, eriti kasvajaga seotud verejooksu. Palun pidage nõu oma arstiga, kui teil või teie pereliikmetel on soodumus verejooksude tekkeks või kui te võtate mis tahes põhjusel verd vedeldavaid ravimeid.
- On võimalik, et Vegzelma võib põhjustada verejooksu ajus ja selle ümbruses. Palun arutage seda oma arstiga, kui teil on metastaatiline vähk, mille siirded on ajus.
- On võimalik, et Vegzelma võib suurendada kopsuverejooksu, sealhulgas vere köhimise või sülitamise riski. Palun pidage nõu oma arstiga, kui olete seda eelnevalt täheldanud.
- Vegzelma võib suurendada riski südamenõrkuse tekkeks. Tähtis on arsti teavitada sellest, kui te olete kunagi saanud antratsükliini (näiteks doksorubitsiini, mis on spetsiifiline teatud vähkide raviks kasutatav keemiaravi preparaat) või rindkere kiiritusravi või kui te põete südamehaigust.
- Vegzelma võib põhjustada infektsioonide teket ja neutrofiilide (teatud tüüpi vererakud, mis kaitsevad bakterite eest) arvu langust.
- On võimalik, et Vegzelma põhjustab 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.
- Vegzelma'ga ravi on seostatud harvaesinevat närvisüsteemi kõrvaltoimet, mida nimetatakse posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomiks (PRES). Kui teil tekivad peavalu, nägemishäired, segasus või krambid koos kõrge vererõhuga või ilma, palun võtke ühendust oma arstiga.

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

Enne Vegzelma manustamist või Vegzelma'ga ravi ajal:

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

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

Lapsed ja noorukid

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

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

Muud ravimid ja bevatsizumab

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

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

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

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

Rasedus, imetamine ja viljakus

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

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

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

Vegzelma võib kahjustada naiste viljakust. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arstiga. Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Oluline teave mõningate Vegzelma koostisainete suhtes

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

Ravim sisaldab 0,4 mg polüsorbaat 20 ühes ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Vegzelma't kasutada

Annus ja manustamise sagedus

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

Manustamisviis ja -tee

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

Vegzelma manustamine tuleb ajutiselt katkestada

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

Vegzelma manustamine tuleb püsivalt lõpetada, kui teil tekib

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

Kui manustatakse liiga palju Vegzelma't

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

Kui Vegzelma annus jääb manustamata

- teie arst otsustab, millal manustada Vegzelma järgmine annus. Arutage seda oma arstiga.

Kui te lõpetate Vegzelma kasutamise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

Allergilised reaktsioonid

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

Ükskõik millise allpool loetletud kõrvaltoime ilmnemisel vajate te kohest arstiabi.

Tõsised kõrvaltoimed, mida võivad esineda **väga sageli** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st), on:

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

Tõsised kõrvaltoimed, mida võivad esineda **sageli** (võivad esineda 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 haavade paranemise probleemid,
- punetus, ketendus, hellus, valu või villide teke sõrmedel või jalgadel,
- vere punaliblede arvu vähenemine,
- energiapuudus,
- mao- või soolestiku häire,
- lihas- ja liigesevalu, lihasnõrkus,
- suukuivus koos janu ja/või vähenenud uriinierituse või uriini tumenemisega,
- suuõõne ja seedetrakti, kopsude ja hingamisteede, suguelundite ja kuseteede limaskesta põletik,
- haavandid suus ja söögitorus, mis võivad olla valulikud ja põhjustada neelamisraskust,
- valu, sealhulgas peavalu, seljavalu ning valu vaagna- ja pärapupiirkonnas,
- piirdunud mäda kolle,
- infektsioon, eriti verenakkus või põiepõletik,
- ajuvereverustuse 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).

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

- naha või sügavamate nahaaluste kihtide tõsised infektsioonid, eriti kui teil on esinenud sooleseina mulgustust või haavade paranemise probleeme,
- negatiivne mõju naiste viljastumisvõimele (täiendavad soovitusel vt allpool),
- ajuhaigus, mille sümptomiteks on krambihood, peavalu, segasus ja nägemise muutused (posterioorse pöörduva 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 normaalsest suurem koormus paremale südamepoolele,
- ninavaheseina (ninasõõrmeid eraldava kõhrelise seina) mulgustus,
- mao või soole mulgustus,
- mao- või peensoole haavand või mulgustus (nähtudeks võivad olla kõhuvalu, kõhupuhitus, must tõrvataoline väljaheide või vere esinemine väljaheites või okses),
- jämesoole alumise osa verejooks,
- igemehaigus 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).

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

Väga sagedased (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st) kõrvaltoimed, mis ei olnud tõsised, on:

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

Sagedased (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st) kõrvaltoimed, mis ei olnud tõsised, on:

- hääle muutused ja häälekähedus.

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

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

Vegzelma võib põhjustada ka kõrvalekaldeid arsti poolt määratud laborianalüüsides. Nendeks on vere valgeliblede, eriti neutrofiilide (teatud tüüpi vere valgelibled, mis aitavad kaitsa infektsioonide eest) arvu langus, valgu leid uriinis, kaaliumi, naatriumi või fosfori (mineraalne) sisalduse vähenemine veres, veresuhkrisisalduse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi (ensüüm) aktiivsuse suurenemine,

seerumi kreatiniinisalduse suurenemine (kreatiniin on valk, mille mõõtmiseks võetakse vereanalüüs ja mis näitab, kui hästi teie neerud töötavad), hemoglobiini (hapnikku transportiv aine, mida leidub vere punaliblede) sisalduse vähenemine, mis võib olla tõsine.

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

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

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Vegzelma't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Infusioonilahused tuleb ära kasutada kohe pärast lahjendamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui infusioonilahuse ettevalmistamine on toimunud steriilses keskkonnas. Kui lahjendamine toimub steriilses keskkonnas, on Vegzelma kasutusaegne keemilis- füüsikaline stabiilsus tõestatud 60 päeva jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C pluss veel 7 päeva temperatuuril 2°C kuni 30°C.

Ärge kasutage Vegzelma't, kui te märkate enne manustamist lahuses võõrosakesi või värvuse muutust.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vegzelma sisaldab

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

Kuidas Vegzelma välja näeb ja pakendi sisu

Vegzelma on infusioonilahuse kontsentraat. Kontsentraat on läbipaistev, värvitu või kahvatupruun vedelik kummikorgiga klaasviaalis. Iga viaal sisaldab 100 mg bevatsizumabi 4 ml lahuse kohta või 400 mg bevatsizumabi 16 ml lahuse kohta. Igas Vegzelma pakendis on üks viaal, 2 viaali või 10 viaali.

Müügiloa hoidja

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungari

Tootja

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Saksamaa

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Prantsusmaa

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès) Cerdanyola del Vallès
08290 Barcelona
Hispaania

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France

CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tāl.: +36 1 231 0493

Infoleht on viimati uuendatud {KK AAAA}.

Muud teabeallikad

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

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet bevatsizumabi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Silmas pidades kirjandusest saadud olemasolevaid andmeid hüaliinoklusiivse glomerulaarse mikroangiopaatia kohta (sh mõnel juhul kõrvaltoime kadumine ravimi ärajätmisel) ja arvestades usutatavat toimemehhanismi, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et põhjuslik seos bevatsizumabi ja hüaliinoklusiivse glomerulaarse mikroangiopaatia vahel on vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et bevatsizumabi sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Bevatsizumabi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et bevatsizumabi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.