

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zirabev, 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 25 mg bevatsizumabi*.

Üks 4 ml viaal sisaldab 100 mg bevatsizumabi.

Üks 16 ml viaal sisaldab 400 mg bevatsizumabi.

Lahjendamise ja 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 abiaine

Üks 4 ml viaal sisaldab 3,0 mg naatriumi.

Üks 16 ml viaal sisaldab 12,1 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni helepruun vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

Zirabev kombinatsioonis kapetsitabiiniga on näidustatud metastaatilise rinnanäärmevähi esmavaliku raviks täiskasvanud naistel, kellel muid keemiaravi võimalusi, sealhulgas taksaane või antratsükliine, ei peeta sobivaks. Patsientidel, kellel on viimase 12 kuu vältel kasutatud adjuvantraviks taksaane ja antratsükliine sisaldavaid keemiaravi skeme, ei tohi Zirabevi kombinatsioonis kapetsitabiiniga kasutada. Lisateavet HER2 staatuse kohta vt lõik 5.1.

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

Zirabev 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).

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

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

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

Zirabev kombinatsioonis paklitakseeli, topotekaani või pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on tekkinud platinapreparaadi 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).

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zirabevi peab manustama antineoplastiliste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

Käärsoole või pärasoole metastaatiline kartsinoom

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

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

Metastaatiline rinnanäärmevähk

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

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Mittelerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi kombinatsioonis platinapreparaati sisaldava keemiaraviga

Zirabevi manustatakse lisaks platinapreparaati sisaldavale keemiaravile kuni 6 ravitsükli jooksul, millele järgneb Zirabevi monoterapia kuni haiguse progresseerumiseni.

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

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

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

Ravi erlotiniibile lisatud Zirabeviga on soovitatav jätkata kuni haiguse progresseerumiseni.

Erlotiniibi annustamise ja manustamisviisi kohta vt erlotiniibi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kaugelearenenud ja/või metastaatiline neerurakuline vähk

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

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

Epiteliaalne munasarja-, munajuha- ja primaarne kõhukelmevähk

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

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

Platina preparaadile tundliku retsidiivi ravi: Zirabevi 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 Zirabevi jätkuv kasutamine monoteraapiana kuni haiguse progresseerumiseni. Zirabevi soovitatav annus on 15 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga 3 nädala järel, manustatuna veeniinfusiooni teel.

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

Emakakaelavähk

Zirabevi manustatakse kombinatsioonis ühega järgnevatest keemiaravi skeemidest: paklitakseel ja tsisplatiin või paklitakseel ja topotekaan.

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

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

Patsientide erirühmad

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerukahjustusega patsiendid

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

Lapsed

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

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

Manustamisviis

Zirabev on intravenoosseks kasutamiseks. Algannus tuleb manustada 90 minuti jooksul intravenoosse 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 intravenoosse süstina ehk boolusena.

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

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6. Zirabevi infusioonilahuseid ei tohi koosmanustada või segada glükoosilahustega. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Ülitundlikkus hiina hamstri munasarja 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 bevatsizumabravi ajal olla suurenenud risk seedetrakti perforatsiooni ja sapipõie perforatsiooni tekkeks. Käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientidel võib intraabdominaalne põletikuline protsess olla seedetrakti perforatsioonide riskitegur, seetõttu peab olema ettevaatlik nende patsientide ravimisel. Eelnev kiiritusravi on seedetrakti perforatsiooni riskitegur püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks bevatsizumabi saavatel patsientidel ning kõigil seedetrakti perforatsiooniga patsientidel oli anamneesis eelnev kiiritusravi. Seedetrakti perforatsiooni tekkimisel tuleb ravi alatiseks 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 suur riskitegur ja kõigil 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 ravi Zirabeviga alatiseks lõpetada. Teave bevatsizumabiga ravi jätkamise kohta teiste fistulitega patsientidel on piiratud.

Kui tekivad seedetraktiga mitteseotud sisemised fistulid, tuleb kaaluda Zirabeviga ravi lõpetamist.

Haavade paranemise tüsistused (vt lõik 4.8)

Bevatsizumab võib negatiivselt mõjutada haavade paranemise protsessi. Teatatud on tõsistest haavade paranemise tüsistustest (sh anastomoosiga seotud tüsistused), mis lõppesid surmaga. Ravi ei tohi alustada vähemalt 28 päeva jooksul pärast suurt operatsiooni ega enne operatsioonihaava täielikku paranemist. Patsientidel, kellel tekivad ravi ajal haavade paranemise tüsistused, tuleb ravi katkestada kuni haava täieliku paranemiseni. Plaanilise operatsiooni korral tuleb ravi katkestada.

Bevatsizumabiga ravitud patsientidel on harva teatatud nekrotiseerivast fastsiidist, sh surmaga lõppenud juhtudest. See seisund tekib tavaliselt haavade paranemise tüsistuste, seedetrakti perforatsiooni või fistuli moodustumise tagajärjel. Nekrotiseeriva fastsiidi tekkimisel tuleb Zirabeviga ravi lõpetada ning alustada kohe nõuetekohast ravi.

Hüpertensioon (vt lõik 4.8)

Bevatsizumabiga ravitud patsientidel täheldati hüpertensiooni esinemissageduse suurenemist. Kliinilised ohutusandmed viitavad sellele, et hüpertensiooni esinemissagedus on tõenäoliselt annusest sõltuv. Olemasolev hüpertensioon peab olema enne ravi alustamist Zirabeviga piisaval määral ravile allutatud. Puuduvad andmed bevatsizumabi toime kohta patsientidele, kellel oli bevatsizumabiga ravi alustamise ajal ravile allutamata hüpertensioon.

Ravi ajal on üldiselt soovitatav vererõhu jälgimine.

Enamikul juhtudel allus hüpertensioon piisaval määral standardsele hüpertensioonivastasele ravile, mis valiti iga patsiendi individuaalse seisundi järgi. Diureetikumide kasutamine hüpertensiooni raviks ei ole soovitatav patsientidel, kes saavad tsisplatiini sisaldavat keemiaravi. Zirabeviga ravi tuleb alati lõpetada, kui meditsiiniliselt oluline hüpertensioon ei allu piisaval määral hüpertensioonivastasele ravile või kui patsiendil tekib hüpertensiivne kriis või hüpertensiivne entsefalopaatia.

Aneurüsmid ja arteridisektsioonid

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

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

Bevatsizumabiga ravitud patsientidel on harva teatatud nähtude ja sümptomite tekkest, mis on iseloomulikud PRES-ile, harvaesinevale neuroloogilisele häirele, mille nähud ja sümptomid võivad olla (koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma) muuhulgas krambihood, peavalu, vaimse seisundi muutused, nägemishäired või kortikaalne pimesus. PRES-i diagnoosi peab kinnitama aju pildidiagnostika, eelistatavalt magnetresonantstomograafia (MRT). Patsientidel, kellel tekib PRES, on soovitatav spetsiifiliste sümptomite ravi (sh hüpertensiooni allutamine ravile) koos Zirabevi ravi lõpetamisega. Bevatsizumabravi taas alustamise ohutus PRES-i anamneesis patsientidel ei ole teada.

Proteinuuria (vt lõik 4.8)

Hüpertensiooni anamneesis patsientidel võib bevatsizumabravi ajal olla suurenenud risk proteinuuria tekkeks. On tõendeid, mis viitavad mis tahes raskusastmega (NCI-CTCAE v.3) proteinuuria võimalikule seotusele annusega. Enne ravi alustamist ja selle ajal on soovitatav jälgida patsiente proteinuuria osas uriini ribaanalüüsiga. 4. astme proteinuuriat (nefrootiline sündroom) täheldati kuni 1,4% bevatsizumabiga ravitud patsientidest. Ravi tuleb alati lõpetada patsientidel, kellel tekib nefrootiline sündroom (NCI-CTCAE v.3).

Arteriaalne trombemboolia (vt lõik 4.8)

Kliinilistes uuringutes oli arteriaalsete trombemboolsete kõrvaltoimete (sh tserebrovaskulaarsed sündmused, transitoorsed isheemilised atakid ja müokardiinfarktid) esinemissagedus suurem patsientidel, kes said bevatsizumabi kombinatsioonis keemiaraviga, kui ainult keemiaravi saanud patsientidel.

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

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

Venoosne trombemboolia (vt lõik 4.8)

Bevatsizumabravi 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 venoossete trombemboolsete seisundite tekkerisk suurem.

Zirabeviga ravi tuleb alaliseks lõpetada patsientidel, kellel tekivad eluohtlikud (4. astme) trombemboolsed seisundid, sh kopsuemboolia (NCI-CTCAE v.3). ≤ 3. astme (NCI-CTCAE v.3) trombemboolsete seisunditega patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Verejooks

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

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

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

Kopsuverejooks/veriköha

Bevatsizumabiga ravi saavad mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel võib esineda risk tõsise ja mõnel juhul surmaga lõppeva pulmonaalse kopsuverejooks/veriköha tekkeks. Hiljuti esinenud kopsuverejooksu/veriköha (> 2,5 ml helepunast verd) patsiente ei tohi Zirabeviga ravida.

Südame paispuudulikkus (vt lõik 4.8)

Kliinilistes uuringutes teatati südame paispuudulikkuse nähtude ja sümptomitega kokkulangevatest seisunditest. 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 Zirabeviga.

Enamikel patsientidel, kellel tekkis südame paispuudulikkus, esines metastaatiline rinnanäärmevähk ja nad olid saanud eelnevat ravi antratsükliinidega, eelnevat kiiritusravi vasakpoolsele rindkereseinale või neil esinesid südame paispuudulikkuse teised riskitegurid.

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

Neutropeenia ja infektsioonid (vt lõik 4.8)

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

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

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

Patsiendid võivad olla ohustatud infusiooniga seotud / ülitundlikkusreaktsioonide (sh anafülaktiline šokk) tekkest. Nagu kõigi terapeutiliste, inimesele omaseks muudetud monoklonaalsete antikehade infusiooni puhul, on soovitatav patsiendi hoolikas jälgimine bevatsizumabi manustamise ajal ja pärast seda. Reaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon lõpetada ja kasutusele võtta nõuetekohased ravimeetmed. Süstemaatiline premedikatsioon ei ole vajalik.

Lõualuu osteonekroos (vt lõik 4.8)

Lõualuu osteonekroosi juhtudest on teatatud bevatsizumabiga ravitud vähihaigetel, kellest enamik oli saanud eelnevalt või sai samaaegselt ravi intravenoossete bisfosfonaatidega, mille puhul on tuvastatud lõualuu osteonekroosi tekkerisk. Zirabevi ja intravenoossete bisfosfonaatide samaaegsel või järjekorras manustamisel peab olema ettevaatlik.

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

Intravitreaalne kasutamine

Zirabevi ravimvorm ei ole mõeldud intravitreaalseks kasutamiseks.

Silma kahjustused

Teatatud on tõsistest silma kahjustustest nii üksikjuhtudena kui ka rühmiti pärast bevatsizumabi heaks kiitmata intravitreaalset kasutamist (liitkoostisosana); ravim pärines vähihaigetele intravenoosseks manustamiseks heaks kiidetud viaalidest. Nendeks kahjustusteks olid muuhulgas infektsioosne endoftalmiit, silmasisene põletik (nt steriilne endoftalmiit, uveit ja vitriit), võrkkesta irdumine, võrkkesta pigmentepiteeli rebend, intraokulaarse rõhu tõus, silmasisene verejooks (nt klaaskeha verejooks või võrkkesta verejooks ja konjunktivi verejooks). Mõned neist kahjustustest on põhjustanud erineva raskusega nägemiskahjustusi, kaasa arvatud püsivat pimedaksjäämist.

Süsteemsed toimed pärast intravitreaalset kasutamist

Intravitreaalse VEGF-vastase ravi järgselt on leidnud tõestust tsirkuleeriva VEGF-i kontsentratsiooni vähenemine. VEGF-i inhibiitorite intravitreaalse süstimise järgselt on teatatud süsteemsetest kõrvaltoimetest, sh mitteokulaarsetest hemorraagiatest ja arteriaalsetest trombemboolsetest kõrvaltoimetest.

Munasarjade puudulikkus / fertiilsus

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

Teave abiaine kohta

Ravim sisaldab 3,0 mg naatriumi ühes 4 ml viaalis, mis on võrdne 0,15%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab 12,1 mg naatriumi ühes 16 ml viaalis, mis on võrdne 0,61%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antineoplastiliste ravimite toime bevatsizumabi farmakokineetikale

Populatsiooni farmakokineetika analüüside tulemuste põhjal ei täheldatud samaaegselt manustatud keemiaravi kliiniliselt olulist toimet bevatsizumabi farmakokineetikale. Bevatsizumabi monoterapiat saanud patsientidel ei erinenud bevatsizumabi kliirens statistiliselt ega kliiniliselt olulisel määral kliirensist patsientidel, kes said bevatsizumabi kombinatsioonis alfa-2a-interferooni, erlotiniibi või keemiaraviga (IFL, 5-FU/LV, karboplatiin/paklitakseel, kapetsitabiin, doksorubiin või tsisplatiin/gemtsitabiin).

Bevatsizumabi toime teiste antineoplastiliste ravimite farmakokineetikale

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

Bevatsizumabi ja sunitiniibmalaadi kombinatsioon

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

MAHA on hemolüütiline häire, mis võib avalduda erütrotsüütide fragmentatsiooni, aneemia ja trombotsütopeeniana. Lisaks täheldati mõnel neist patsientidest hüpertensiooni (sh hüpertensiivne kriis), kreatiniinisalduse suurenemist ja neuroloogilisi sümptomeid. Kõik nimetatud leiud olid pöörduvad pärast bevatsizumabi ja sunitiniibmalaadi manustamise lõpetamist (vt „Hüpertensioon“, „Proteinuuria“, „PRES“ lõigus 4.4).

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

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

Kiiritusravi

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

EGFR monoklonaalsed antikehad kombinatsioonis bevatsizumabi keemiaravi skeemidega

Koostoimeid ei ole uuritud. EGFR-i monoklonaalseid antikehi ei tohi manustada käärsoole ega pärasoole metastaatilise kartsinoomi raviks kombinatsioonis bevatsizumabi sisaldava keemiaraviga. Käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientidel tehtud randomiseeritud III faasi uuringute PACCE ja CAIRO-2 tulemused viitavad sellele, et EGFR-i monoklonaalsete antikehade panitumumabi ja tsetuksimabi kasutamine kombinatsioonis bevatsizumab + keemiaravi on seotud progressioonivaba elulemuse (*progression-free survival*, PFS) ja/või üldise elulemuse (*overall survival*, OS) vähenemisega ning suurenenud toksilisusega võrreldes ainult bevatsizumabi + keemiaravi 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 kliiniliste uuringute andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sh väärengute teket (vt lõik 5.3). Teadaolevalt läbivad IgG-d platsentaarbarjääri ja eeldatakse, et bevatsizumab inhibeerib loote angiogeneesi ja võib raseduse ajal manustatuna põhjustada tõsiseid sünnidefekte. Naistel, kes said ravi ainult bevatsizumabiga või kombinatsioonis teadaolevalt embrüotoksiliste kemoterapeutikumidega, on turuletulekujärgselt täheldatud loote väärengute juhte (vt lõik 4.8). Bevatsizumab on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

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

Fertiilsus

Korduvtoksilisuse loomkatsed on näidanud, et bevatsizumabil võib olla negatiivne toime naiste fertiilsusele (vt lõik 5.3). Käärsoolevähiga patsientide adjuvantravi III faasi uuringu premenopausis naistel tehtud lisauuring näitas munasarjade puudulikkuse uute juhtude esinemissageduse suurenemist bevatsizumabi rühmas võrreldes kontrollrühmaga. Pärast ravi lõpetamist bevatsizumabiga taastus enamikul patsientidest munasarjade funktsioon. Bevatsizumabiga ravi pikaajaline toime fertiilsusele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bevatsizumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski on bevatsizumabi kasutamisel teatatud somnolentsusest ja süngoobist (vt tabel 1 lõigus 4.8). Kui patsiendil esinevad sümptomid, mis kahjustavad nägemist või keskendumisvõimet või vähendavad reaktsioonikiirust, on soovitatav loobuda autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest kuni sümptomite taandumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Bevatsizumabi üldise ohutusprofiili aluseks on andmed üle 5700 erinevate pahaloomuliste kasvajatega patsiendilt, kes said kliinilistes uuringutes peamiselt bevatsizumabiga ravi kombinatsioonis keemiaraviga.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid:

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

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

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

Kõrvaltoimete koondtabel

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

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

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

- kliiniliste uuringute ravirühmades teatatud esinemissageduste võrdlemisel (vähemalt 10% erinevus võrreldes kontrollrühmaga NCI-CTCAE 1...5. raskusastme kõrvaltoimete puhul või vähemalt 2% erinevus võrreldes kontrollrühmaga NCI-CTCAE 3...5. raskusastme kõrvaltoimete puhul),
- müügiloo saamise järgsetel ohutusuuringutel,
- spontaansel teavitamisel,
- epidemioloogilistel uuringutel / mittesekkuvatel või vaatlusuuringutel
- või üksikute haigusjuhtude hindamisel.

Tabelis 2 on esitatud tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Tõsisteks kõrvaltoimeteks määratletakse need kõrvaltoimed, mille puhul NCI-CTCAE 3...5. raskusastme esinemissagedus kliinilistes uuringutes erineb vähemalt 2% kontrollrühma omast. Tabelis 2 on loetletud ka kõrvaltoimed, mis on müügiloo hoidja hinnangul kliiniliselt olulised või tõsised.

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

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

Kõrvaltoimed on esitatud igas esinemissageduse kategoorias tõsiduse vähenemise järjekorras.

Mõned kõrvaltoimeid on sellised, mida täheldatakse keemiaravi korral sageli, kuid koos kemoterapeutikumidega manustamisel võib bevatsizumab neid kõrvaltoimeid raskendada. Sellised kõrvaltoimed on nt palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom manustamisel koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini või kapetsitabiiniga, perifeerne sensoorne neuropaatia koos paklitakseeli või oksaliplatiiniga manustamisel, küünne kahjustused või alopeetsia koos paklitakseeliga manustamisel ja paronühhia koos erlotiniibiga manustamisel.

Tabel 1. Kõrvaltoimed esinemissageduse järgi

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Esinemis-sagedus teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Sepsis, abstsess ^{b, d} , tselluliit, infektsioon, kuseteede infektsioon		Nekrotiseeri v fastsiit ^a		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia, leukopeenia, neutropeenia ^b , trombotsütopeenia	Aneemia, lümfopeenia				
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus, infusiooniga seotud reaktsioonid ^{a, b, d}		Anafülaktiline šokk ^{a, d}		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia, hüpomagneemia, hüponatreemia	Dehüdratsioon				
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia ^b , düsartria, peavalu, düsgeusia	Tserebrovaskulaarne sündmus, minestus, somnolentsus		Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom ^{a, b, d}	Hüpertensiivne entsefalopaatia ^a	
Silma kahjustused	Silma kahjustus, suurenenud pisaravool					
Südame häired		Südame paispuudulikkus ^{b, d} , supraventrikulaarne tahhükardia				
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon ^{b, d} , trombemboolia (venoosne) ^{b, d}	Trombemboolia (arteriaalne) ^{b, d} , verejooks ^{b, d} , süvaveeni tromboos				Aneurüsmid ja arteridissektsioonid, renaalne trombootiline mikroangiopaatia ^{a, b}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe, riniit, epistaksis, köha	Kopsuverejooks/veriköha ^{b, d} , kopsuemboolia, hüpoksia, düsfoonia ^a				Pulmonaalne hüpertensioon ^a , minavahe-seina perforatsioon ^a
Seedetrakti häired	Pärasoole verejooks, stomatiit, kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu	Seedetrakti perforatsioon ^{b, d} , soole perforatsioon, iileus, sooleobstruktsioon, rektovaginaalsed fistulid ^{d, e} , seedetrakti häire, proktalgia				Seedetrakti haavand ^a
Maksa ja sapiteede häired						Sapipõie perforatsioon ^{a, b}

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Esinemissagedus teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Haavade paranemise tüsistused ^{b, d} , eksfoliatiivne dermatiit, kuiv nahk, naha värvuse muutus	Palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom				
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia, müalgia	Fistul ^{b, d} , lihasenõrkus, seljavalu				Lõualuu osteonekroos ^{a, b} , mittemandibulaarne 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, püreksia, valu, limaskestapõletik	Letargia				
Uuringud	Kehakaalu langus					

Kui mõned kõrvaltoimed märgiti kliinilistes uuringutes nii kõigi raskusastmete kui ka 3...5. raskusastme kõrvaltoimetena, siis esitatud on patsientidel täheldatud suurim esinemissagedus. Andmeid ei ole kohandatud ravi kestuse erinevuste järgi.

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

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

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

^d Täiendav teave vt lõik „Valitud tõsiste kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool.

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

^f Täheldati ainult lastel.

Tabel 2. Tõsised kõrvaltoimed esinemissageduse järgi

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Esinemis-sagedus teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Sepsis, tselluliit, abstsess ^{a, b} , infektsioon, kuseteede infektsioon				Nekrotiseeriv fastsiit ^c
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia, leukopeenia, neutropeenia ^a , trombotsütopeenia	Aneemia, lümfopeenia				
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus, infusiooniga seotud reaktsioonid ^{a, b, c}		Anafülaktiline šokk ^{b, c}		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Dehüdratsioon, hüponatreemia				
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia ^a	Tserebrovaskulaarne sündmus, süngoop, somnolentsus, peavalu				Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom ^{a, b, c} , hüpertensiivne entsefalopaatia ^c
Südame häired		Südame paispuudulikkus ^{a, b} , supraventrikulaarne tahhükardia				
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon ^{a, b}	Arteriaalne trombemboolia ^{a, b} , verejooks ^{a, b} , trombemboolia (venoosne) ^{a, b} , süvaveeni tromboos				Aneurüsmid ja arteridissektsioonid, renaalne trombootiline mikroangiopaatia ^{b, c}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Kopsuverejooks/veriköha ^{a, b} , kopsuemboolia, epistaksis, düspnoe, hüpoksia				Pulmonaalne hüpertensioon ^c , ninavaheseina perforatsioon ^c
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu	Soole perforatsioon, iileus, soole obstruktsioon, 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 tüsistused ^{a, b} , palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom				

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Esinemissagedus teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Fistul ^{a, b} , müalgia, artralgia, lihasenõrkus, seljavalu				Lõualuu osteonekroos ^{b, c}
Neerude ja kuseteede häired		Proteinuuria ^{a, b}				
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Vaagnavalu				Munasarjade puudulikkus ^{a, b}
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired						Loote väärarengud ^{a, c}
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia, väsimus	Valu, letargia, limaskestapõletik				

Tabelis 2 on esitatud tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Tõsisteks kõrvaltoimeteks määratletakse need kõrvaltoimed, mille puhul NCI-CTCAE 3...5. raskusastme esinemissagedus kliinilistes uuringutes erineb vähemalt 2% kontrollrühma omast. Tabelis 2 on loetletud ka kõrvaltoimed, mis on müügiloo hoidja hinnangul kliiniliselt olulised või tõsised. Neist kliiniliselt olulistest kõrvaltoimetest teatati kliinilistes uuringutes, kuid 3...5. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus ei ületanud vähemalt 2% erinevuse piiri võrreldes kontrollrühmaga. Tabelis 2 on loetletud ka kliiniliselt olulised kõrvaltoimed, mida täheldati ainult turuletulekujärgselt, seetõttu ei ole esinemissagedus ja NCI-CTCAE raskusaste teada. Need kliiniliselt olulised kõrvaltoimed on seetõttu lisatud tabelis 2 veergu pealkirjaga „Esinemissagedus teadmata“.

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

^b Täiendav teave vt lõik „Valitud tõsiste kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool.

^c Lisateave vt tabel 3 „Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed“.

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

Valitud tõsiste kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakti perforatsioonid ja fistulid (vt lõik 4.4)

Bevatsizumabi on seostatud tõsiste seedetrakti perforatsiooni juhtudega.

Kliinilistes uuringutes on seedetrakti perforatsioonide esinemisest teatatud alla 1% mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidest, kuni 1,3% metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidest, kuni 2,0% metastaatilise neerurakulise vähiga patsientidest või munasarjavähiga patsientidest ja kuni 2,7% metastaatilise kolorektaalse vähiga (sh seedetrakti fistul ja abstsess) patsientidest. Püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientide kliinilises uuringus (uuring GOG-0240) teatati seedetrakti perforatsioonidest (kõik raskusastmed) 3,2% patsientidest, kellel kõigil oli anamneesis vaagnapiirkonna kiiritusravi. Need juhud erinesid tüübi ja raskuse poolest, ulatudes kõhupiirkonna röntgenülesvõttel nähtavast vabast gaasist, mis taandus ilma ravita, kuni soole perforatsioonini, millega kaasnes kõhuõõne abstsess ja mis lõppes surmaga. Mõnel patsiendil esines põhihaigusena intraabdominaalne põletik, mis oli põhjustatud kas maohaavandtõvest, tuumori nekroosist, divertikuliidist või keemiaraviga seotud koliidist.

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

Bevatsizumabi kliinilistes uuringutes on seedetrakti fistulite (kõik raskusastmed) esinemisest teatatud kuni 2% metastaatilise kolorektaalse vähiga ja munasarjavähiga patsientidest, kuid neist

teatati ka teiste vähitüüpidega patsientidel, ehkki harvem.

Seedetrakti-tupe fistulid uuringus GOG-0240

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

Seedetraktiga mitteseotud fistulid (vt lõik 4.4)

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

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

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

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

Haavade paranemine (vt lõik 4.4)

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

Käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomi kliinilistes uuringutes ei täheldatud postoperatiivse verejooksu või haavade paranemise tüsistuste riski suurenemist patsientidel, kellele tehti suur operatsioon 28...60 päeva enne bevatsizumabravi alustamist. Postoperatiivse verejooksu või haavade paranemise tüsistuste 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).

Teatatud on tõsistest haavade paranemise tüsistustest, sh anastomoosiga seotud tüsistused, millest mõned lõppesid surmaga.

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

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

Hüpertensioon (vt lõik 4.4)

Kliinilistes uuringutes (v.a uuring JO25567) oli hüpertensiooni (kõik raskusastmed) üldine

esinemissagedus bevatsizumabi rühmades kuni 42,1% võrreldes kuni 14%-ga kontrollrühmades. NCI-CTC 3. ja 4. astme hüpertensiooni üldine esinemissagedus jäi bevatsizumabi saanud patsientidel vahemikku 0,4...17,9%. 4. astme hüpertensioon (hüpertensiivne kriis) tekkis kuni 1,0% bevatsizumabi ja keemiaravi ravitud patsientidest võrreldes kuni 0,2%-ga ainult sama keemiaravi saanutest.

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

Üldjuhul allus hüpertensioon piisaval määral ravile selliste suukaudsete hüpertensioonivastaste ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, diureetikumid ja kaltsiumikanali blokaatorid. Hüpertensioon põhjustas harva bevatsizumabi ravi lõpetamist või hospitaliseerimist.

Väga harva on teatatud hüpertensiivse entsefalopaatia juhtudest, millest mõned lõppesid surmaga.

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

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (vt lõik 4.4)

Bevatsizumabiga ravitud patsientidel on harva teatatud nähtude ja sümptomite tekkest, mis on iseloomulikud harvaesinevale neuroloogilisele häirele PRES-ile. PRES võib avalduda järgmiste sümptomitega: krambihood, peavalu, vaimse seisundi muutused, nägemishäired või kortikaalne pimesus koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES-i kliiniline avaldumine on sageli mittespetsiifiline ja seetõttu peab PRES-i diagnoosi kinnitama aju piltuuring, eelistatavalt MRT.

Patsientidel, kellel tekib PRES, on lisaks bevatsizumabi ravi lõpetamisele soovitatav sümptomite varajane tuvastamine koos spetsiifiliste sümptomite kohese raviga, sh hüpertensioonivastane ravi (kui kaasneb raske, ravile allutamata hüpertensioon). Sümptomid taanduvad või paranevad tavaliselt päevade jooksul pärast ravi lõpetamist, kuigi mõnel patsiendil on tekkinud mõningaid neuroloogilisi jääknähte. Bevatsizumabiga ravi taasalustamise ohutus PRES-i anamneesiga patsientidel ei ole teada.

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

Proteinuuria (vt kõik 4.4)

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

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

Verejooks (vt lõik 4.4)

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

Püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientide kliinilises uuringus (uuring GOG-0240) teatati 3...5. astme verejooksudest kuni 8,3%-l bevatsizumabi kombinatsioonis paklitakseeli ja topotekaaniga saanud patsientidest võrreldes kuni 4,6%-ga paklitakseeli ja topotekaaniga ravitud patsientidest.

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

Kasvajaga seotud verejooks (vt lõik 4.4)

Suurt või massiivset kopsuverejooksu/veriköha on täheldatud peamiselt mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidega läbiviidud uuringutes. Võimalikud riskitegurid on lamerakuline histoloogia, ravi reumavastaste/põletikuvastaste ainetega, antikoagulantravi, eelnev kiiritusravi, bevatsizumabravi, ateroskleroos anamneesis, kasvaja lokaliseerumine rindkere keskosas ja tuumorite kavitatsioon enne ravi või ravi ajal. Ainsad muutujad, mille puhul ilmnis statistiliselt oluline korrelatsioon verejooksuga, olid bevatsizumabiga ravi ja lamerakuline histoloogia. Järgnevatest III faasi uuringutest jäeti välja teadaolevalt lamerakulise histoloogiaga või segatüüpi, valdavalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid, samas kui teadmata histoloogiaga kasvajaga patsiendid kaasati uuringutesse.

Mitteväikerakk-kopsuvähiga (v.a peamiselt lamerakulise histoloogiaga) patsientidel täheldati kõigi raskusastmetega kõrvaltoimeid, mille esinemissagedus oli bevatsizumabi kasutamisel koos keemiaraviga kuni 9,3% võrreldes 5%-ga patsientidel, kes said ainult keemiaravi. 3...5. astme kõrvaltoimeid on täheldatud kuni 2,3% bevatsizumabi pluss keemiaraviga ravitud patsientidest võrreldes < 1%-ga patsientidel, kes said ainult keemiaravi (NCI-CTCAE v.3). Suur või massiivne kopsuverejooks/veriköha võib tekkida järsku ja kuni kaks kolmandikku tõsisest kopsuverejooksudest lõppesid surmaga.

Kolorektaalse vähiga patsientidel on teatatud seedetrakti verejooksudest, sh pärasoole verejooksud ja meleena (veriroe), ja neid on hinnatud kasvajaga seotud verejooksudeks.

Kasvajaga seotud verejooksu täheldati harva ka muud tüüpi kasvajate ja muude lokaliseerimiste korral, sh KNS-i verejooksu juhul KNS-i metastaasidega patsientidel (vt lõik 4.4).

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

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

Harvem on täheldatud kergelt limaskesta-naha verejooksu ka muudes lokaliseerimistes, nt igemete veritsus või vaginaalne verejooks.

Trombemboolia (vt lõik 4.4)

Arteriaalne trombemboolia

Erinevatel näidustustel bevatsizumabi ravi saanud patsientidel täheldati arteriaalsete

trombembolsete kõrvaltoimete (sh tserebrovaskulaarsed sündmused, müokardiinfarkt, transitoorsed isheemilised atakid ja teised arteriaalsed trombemboolsed kõrvaltoimed) esinemissageduse suurenemist.

Kliinilistes uuringutes oli arteriaalsete trombembolsete seisundite üldine esinemissagedus bevatsizumabi rühmades kuni 3,8% ja keemiaravi kontrollrühmades kuni 2,1%. Surmaga lõppenud juhtudest teatati 0,8% bevatsizumabi saanud patsientidest võrreldes 0,5%-ga ainult keemiaravi saanud patsientidest. Tserebrovaskulaarsetest sündmustest (sh transitoorsed isheemilised atakid) teatati kuni 2,7% patsientidest, kes said bevatsizumabi kombinatsioonis keemiaraviga, võrreldes kuni 0,5%-ga patsientidest, kes said ainult keemiaravi. Müokardiinfarktist teatati kuni 1,4% bevatsizumabi kombinatsioonis keemiaravi saanud patsientidest võrreldes kuni 0,7%-ga ainult keemiaravi saanud patsientidest.

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

Venoosne trombemboolia

Kliinilistes uuringutes oli venoossete trombembolsete seisundite esinemissagedus sarnane nii bevatsizumabi + keemiaravi kui ka ainult keemiaravi kontrollrühma patsientidel. Venoossed trombemboolsed seisundid on muu hulgas süvaveeni tromboos, kopsuemboolia ja tromboflebiit.

Kliinilistes uuringutes oli venoossete trombembolsete seisundite üldine esinemissagedus kõigi näidustuste korral 2,8...17,3% bevatsizumabiga ravitud patsientidest võrreldes 3,2...15,6%-ga kontrollrühma patsientidest.

3...5. astme (NCI-CTCAE v.3) venoossetest trombembolsetest seisunditest on teatatud kuni 7,8% keemiaravi pluss bevatsizumabi saanud patsientidest võrreldes kuni 4,9%-ga ainult keemiaravi saanud patsientidest (kõigi näidustuste korral, v.a arvatud püsiv, retsidiveerunud või metastaatiline emakaelavähk).

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

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

Südame paispuudulikkus

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

Enamikul patsientidest, kellel tekkis südame paispuudulikkus metastaatilise rinnanäärmevähi

uuringute ajal, paranesid sümptomid ja/või vasaku vatsakese funktsioon pärast nõuetekohast ravi.

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

Eelnev antratsükliinravi ja/või eelnev rindkereseina kiiritusravi võivad olla südame paispuudulikkuse tekke võimalikud riskitegurid.

Südame paispuudulikkuse suuremat esinemissagedust on täheldatud kliinilises uuringus difuusse B-suurrakkloomiga patsientidel, kes said bevatsizumabi koos doksorubitsiini kumulatiivse annusega üle 300 mg/m². Selles III faasi kliinilises uuringus võrreldi rituksimabi/tsüklofosfamiidi/doksorubitsiini/vinkristiini/prednisooni (R-CHOP) pluss bevatsizumabi ja R-CHOP-i raviskeemi ilma bevatsizumabita. Kuigi südame paispuudulikkuse esinemissagedus oli mõlemas rühmas suurem kui varem doksorubitsiinravi puhul täheldatu, esines seda sagedamini R-CHOP-i + bevatsizumabi rühmas. Need tulemused viitavad sellele, et kombineerimisel bevatsizumabiga tuleb kaaluda doksorubitsiini kumulatiivses annuses üle 300 mg/m² saavate patsientide hoolikat kliinilist jälgimist koos südamefunktsiooni hindamisega.

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

Mõnes kliinilises uuringus teatati anafülaktilistest ja anafülaktoidsetest reaktsioonidest sagedamini patsientidel, kes said bevatsizumabi kombinatsioonis keemiaraviga, kui ainult keemiaravi saanud patsientidel. Nende reaktsioonide esinemissagedus on mõnes kliinilises bevatsizumabi uuringus olnud sage (kuni 5% bevatsizumabiga ravitud patsientidest).

Infektsioonid

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

Munasarjade puudulikkus / fertiilsus (vt lõigud 4.4 ja 4.6)

III faasi uuringus NSABP C-08, kus bevatsizumabi kasutati adjuvantravis käärsoolevähiga patsientidel, hinnati munasarjade puudulikkuse (mida määratleti järgmiselt: 3 või enam kuud kestnud amenorröa, FSH sisaldus ≥ 30 mRÜ/ml ja seerumi β -hCG rasedustest negatiivne) uute juhtude esinemissagedust 295 menopausieelsel naisel. Munasarjade puudulikkuse uutest juhtudest teatati 2,6% patsientidest mFOLFOX-6 rühmas võrreldes 39%-ga mFOLFOX-6 + bevatsizumabi rühmas. Pärast bevatsizumabravi lõpetamist taastus munasarjade funktsioon 86,2% hindamiskriteeriumitele vastanud naistest. Bevatsizumabravi pikaajaline toime fertiilsusele ei ole teada.

Laboratoorsed kõrvalekalded

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

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

Kliinilised uuringud on näidanud, et bevatsizumabi kasutamisega on seotud seerumi

kreatiniinisalduse mööduv suurenemine (vahemikus 1,5...1,9 korda võrreldes ravieelsega) koos proteinuuriaga või ilma. Täheldatud seerumi kreatiniinisalduse suurenemine ei olnud seotud neerukahjustuse kliinilise avaldumise suurema esinemissagedusega bevatsizumabiga ravitud patsientide seas.

Patsientide teised erirühmad

Eakad

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

Eakatel (> 65 aasta) ei täheldatud muude kõrvaltoimete (sh seedetrakti perforatsioon, haavade paranemise tüsistused, südame paispuudulikkus ja verejooks) esinemissageduse suurenemist võrreldes ≤ 65-aastaste bevatsizumabiga ravitud patsientidega.

Lapsed

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

Uuringus BO25041, kus bevatsizumab lisati postoperatiivsele kiiritusravile ja samaaegsele adjuvantravile temosolomiidiga esmakordselt diagnoositud supratentoriaalse, infratentoriaalse, tserebellaarse või pedunkulaarse kõrgelt diferentseerunud glioomiga lastel, oli ohutusprofiil sarnane bevatsizumabravi saanud muud tüüpi kasvajatega täiskasvanutel täheldatuga.

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

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

Tabel 3. Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed (esinemissagedus*)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Nekrotiseeriv fastsiit, mis tekib tavaliselt haavade paranemise tüsistuste, seedetrakti perforatsiooni või fistuli moodustumise tüsistusena (harv) (vt ka lõik 4.4).
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid ja infusiooniga seotud reaktsioonid (sage) järgmiste võimalike kaasuvate ilmingutega: düspnoe/hingamisraskus, õhetus/punetus/lööve, hüpotensioon või hüpertensioon, hapniku desaturatsioon, rindkerevalu, ägedad külmavärinad ja iiveldus/oksendamine (vt ka lõik 4.4 ja lõik „Ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktiline šokk) / infusiooniga seotud reaktsioonid“ eespool). Anafülaktiline šokk (harv) (vt ka lõik 4.4).
Närvisüsteemi häired	Hüpertensiivne entsefalopaatia (väga harv) (vt ka lõik 4.4 ja „Hüpertensioon“ lõigus 4.8) Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES) (harv) (vt ka lõik 4.4)
Vaskulaarsed häired	Renaalne trombootiline mikroangiopaatia, mis võib kliiniliselt avalduda proteinuuriانا (teadmata), sunitiniibi samaaegsel kasutamisel või ilma. Lisateave proteinuuria kohta vt lõik 4.4 ja „Proteinuuria“ lõigus 4.8.
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninavaheseina perforatsioon (teadmata) Pulmonaalne hüpertensioon (teadmata) Düsfoonia (sage)
Seedetrakti häired	Seedetrakti haavand (teadmata)
Maksa ja sapiteede häired	Sapipõie perforatsioon (teadmata)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Bevatsizumabiga ravitud patsientidel on teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest; enamasti esinesid need patsientidel, kellel olid lõualuu osteonekroosi tuvastatud riskitegurid, eriti kokkupuude intravenoossete bisfosfonaatidega ja/või anamneesis invasiivseid hambaraviprotseduure nõudev hambahaigus (vt ka lõik 4.4).
	Bevatsizumabiga ravitud lastel on täheldatud mittemandibulaarse osteonekroosi juhte (vt lõik 4.8, „Lapsed“).
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired	Naistel, kes said ravi ainult bevatsizumabiga või kombinatsioonis teadaolevalt embrüotoksiliste kemoterapeutikumidega (vt lõik 4.6), on täheldatud loote väärarenguid.

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Suurimat inimestel katsetatud annust (20 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt iga 2 nädala järel) seostati mitmel patsiendil raske migreeniga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakavastased ja immunomoduleerivad ained, kasvajakavastased ained, teised kasvajakavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01FG01

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

Toimemehhanism

Bevatsizumab seondub vaskulaarse endoteeli kasvufaktoriga (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), mis on põhiline vaskulogeneesi ja angiogeneesi vallandaja, takistades VEGF-i seondumist oma Flt-1 (VEGFR-1) ja KDR (VEGFR2) retseptoritega endoteelirakkude pinnal. VEGF-i bioloogilise aktiivsuse neutraliseerimine põhjustab tuumorite vaskularisatsiooni regressiooni, normaliseerib tuumori allesjäänud vaskulatuuri ja inhibeerib tuumoris uue vaskulatuuri tekkimist, inhibeerides nii tuumori kasvu.

Farmakodünaamilised toimed

Bevatsizumabi või selle inimesele omaseks muutmata hiire antikeha manustamine vähi ksenotransplantaadiga karvututele laborihiirtele põhjustas ulatusliku kasvajakavastase aktiivsuse inimese vähkides, sh käärsoole, rinnanäärme, pankrease ja eesnäärme vähkides. Metastaatilise haiguse progresseerumine inhibeerus ja vähenes mikrovaskulaarne permeaablus.

Kliiniline efektiivsus

Käärsoole või pärasoole metastaatiline kartsinoom

Soovitatava annuse (5 mg/kg kehakaalu kohta iga kahe nädala järel) ohutust ja efektiivsust käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientidel hinnati kolmes randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimi kontrolliga kliinilises uuringus kombinatsioonis fluoropürimidiinil põhineva esmavaliku keemiaraviga. Bevatsizumabi kombineeriti kahe keemiaravi skeemiga.

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

Käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientidel on bevatsizumabiga tehtud kolm lisauuringut: esmavaliku ravi (NO16966), teise valiku ravi ilma eelneva bevatsizumabi ravita (E3200) ja teise valiku ravi varem bevatsizumabi saanud patsientidel pärast haiguse progresseerumist esmavaliku ravi järel (ML18147). Neis uuringutes manustati bevatsizumabi järgmiste manustamisskeemide järgi kombinatsioonis FOLFOX-4 (5-FU/LV/oksaliplatiin), XELOX'i (kapetsitabiin/oksaliplatiin) ning fluoropürimidiini/irinotekaani ja fluoropürimidiini/oksaliplatiiniga.

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

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

AVF2107g

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

Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus. IFLile bevatsizumabi lisamise tulemusel pikenesid statistiliselt oluliselt üldine elulemus, progressioonivaba elulemus ja suurenes üldise ravivastuse määr (vt tabel 4). Kliinilist efektiivsust, mida mõõdeti üldise elulemusega, täheldati kõigis eelnevalt (sh vanuse, soo, sooritusvõime, esmase kasvaja paiknemise, haaratud elundite arvu ja metastaatilise haiguse kestuse järgi) määratletud patsientide alamrühmades.

Bevatsizumabi ja IFL-i keemiaravi kombinatsiooni efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Uuringu AVF2107g efektiivsuse tulemused

	AVF2107g	
	1. rühm IFL + platseebo	2. rühm IFL + bevatsizumab ^a
Patsientide arv	411	402
Üldine elulemus		
Aja mediaan (kuud)	15,6	20,3
95% usaldusintervall	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 määr		
Sagedus (%)	34,8	44,8
	(p-väärtus = 0,0036)	

^a 5 mg/kg iga 2 nädala järel

^b Võrreldes kontrollrühmaga

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

AVF2192g

See oli II faasi randomiseeritud topeltpime, aktiivse võrdlusravimi kontrolliga kliiniline uuring, kus hinnati bevatsizumabi ja 5-FU/FA kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust metastaatilise kolorektaalse vähi esmavaliku ravina patsientidel, kellele esmavaliku irinotekaanravi ei olnud kõige sobivam. 105 patsienti randomiseeriti 5-FU/FA + platseebo rühma ja 104 patsienti 5-FU/FA + bevatsizumabi (5 mg/kg iga 2 nädala järel) rühma. Kõigi raviskeemidega jätkati kuni haiguse progresseerumiseni. 5-FU/FA ravile bevatsizumabi (5 mg/kg iga kahe nädala järel) lisamise tulemusel suurenesid objektiivse ravivastuse määrad, pikenes oluliselt progressioonivaba elulemus ja tekkis soodumus pikemaks elulemuseks võrreldes ainult 5-FU/FA keemiaraviga.

AVF0780g

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

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

Tabel 5. Uuringute AVF0780g ja AVF2192g efektiivsuse tulemused

	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% usaldusintervall				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					
Sagedus (protsent)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95% usaldusintervall	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 Võrreldes kontrollrühmaga

NR = ei saavutatud (*not reached*)

NO16966

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

Uuringu II osas randomiseeriti igasse 4 ravirühma ligikaudu 350 patsienti.

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

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

Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemuse kestus. Selles uuringus seati kaks esmast eesmärki: demonstreerida, et XELOX on samaväärne FOLFOX-4-ga ja et bevatsizumab kombinatsioonis FOLFOX-4 või XELOX'i keemiaraviga on efektiivsem kui ainult keemiaravi. Mõlemad esmased eesmärgid saavutati.

- Üldises võrdluses leidis sobivas protokollkohases populatsioonis kinnitust XELOX'it hõlmavate raviskeemide mittehalmvõrdelises võrreldes FOLFOX-4 hõlmavate raviskeemidega progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse osas.
- Üldises võrdluses leidis kinnitust bevatsizumabi hõlmavate raviskeemidega rühmade paremus võrreldes ainult keemiaravi saavate rühmadega ravikavatsusliku (*intention-to-treat*, ITT) populatsiooni progressioonivaba elulemuse osas (tabel 7).

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

Tabel 7. Paremus analüüsi peamised efektiivsuse tulemused (ITT-populatsioon, uuring NO16966)

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

* Üldise elulemuse analüüs riskirühma piiiril 31. jaanuari 2007 seisuga

** Esmane analüüs riskirühma piiiril 31. jaanuari 2006 seisuga

^a Võrreldes kontrollrühmaga

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

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

ECOG E3200

See oli III faasi randomiseeritud, aktiivse võrdlusravi kontrolliga avatud uuring, milles eelnevalt ravitud kaugelarenenud kolorektaalse vähiga patsientidel uuriti (teise valiku ravina) 10 mg/kg bevatsizumabi ja leukovoriini ja 5-fluorouratsiili booluse ja seejärel 5-fluorouratsiili infusiooni kombinatsiooni ning intravenoosse oksaliplatiini (FOLFOX-4) kasutamist 2-nädalase raviskeemi järgi. Keemiaravi rühmades kasutati FOLFOX-4 raviskeemi puhul samu annuseid ja ajakava, nagu on esitatud tabelis 6 uuringu NO16966 puhul.

Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus, mida määratleti ajana randomiseerimisest kuni surmani mis tahes põhjusel. Randomiseeriti kaheksasada kakskümmend üheksa patsienti (292 FOLFOX-4, 293 bevatsizumabi + FOLFOX-4 ja 244 bevatsizumabi monoterapia rühma). FOLFOX-4 ravile bevatsizumabi lisamise tulemusel pikenes elulemus statistiliselt olulisel määral. Täheledata 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% usaldusintervall	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 Võrreldes kontrollrühmaga

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

ML18147

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

Histoloogiliselt kinnitatud käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomi ja progresseerunud haigusega patsiendid randomiseeriti 3 kuu jooksul pärast bevatsizumabi esmavaliku ravi lõpetamist saama suhtes 1 : 1 kas fluoropürimidiini-/oksaliplatiini- või fluoropürimidiini-/irinotekaani sisaldavat keemiaravi (keemiaravi vahetus toimus esmavaliku keemiaravi järgi) koos bevatsizumabiga või ilma. Ravi kestis kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus, mida määratleti ajana randomiseerimisest kuni surmani mis tahes põhjusel.

Kokku randomiseeriti 820 patsienti. Fluoropürimidiini sisaldavale keemiaravile bevatsizumabi lisamise tulemusel pikenes elulemus statistiliselt oluliselt neil käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud bevatsizumabi hõlmava esmavaliku raviskeemi kasutamise ajal (ITT = 819) (vt tabel 9).

Tabel 9. Efektiivsuse tulemused uuringus ML18147 (ITTpopulatsioon)

	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 patsientide arv	406	404
Sagedus	3,9%	5,4%
	(p-väärtus = 0,3113)	

^a 5,0 mg/kg iga 2 nädala järel või 7,5 mg/kg iga 3 nädala järel

Täheldati ka progressioonivaba elulemuse statistiliselt olulist paranemist. Objektiivse ravivastuse määr oli väike mõlemas ravirühmas ja erinevus ei olnud oluline.

Uuringus E3200 kasutati varem bevatsizumabi mittesaanud patsientidel annusega 5 mg/kg nädalas võrdväärset bevatsizumabi annust; uuringus ML18147 kasutati varem bevatsizumabravi saanud patsientidel annusega 2,5 mg/kg nädalas võrdväärset bevatsizumabi annust. Kõigi uuringute efektiivsus- ja ohutusandmeid saab omavahel võrrelda vaid piiratud ulatuses, sest uuringud erinevad üksteisest eelkõige patsiendipopulatsioonide, bevatsizumabi eelneva kasutamise ja keemiaravi skeemide osas. Annustega 5 mg/kg nädalas ja 2,5 mg/kg nädalas võrdväärset bevatsizumabi annused parandasid statistiliselt oluliselt üldist elulemust (uuringus E3200 oli HR 0,751; uuringus ML18147 oli HR 0,81) ja progressioonivaba elulemust (uuringus E3200 oli HR 0,518; uuringus ML18147 oli HR 0,68). Ohutuse osas oli 3...5. astme kõrvaltoimete üldine esinemissagedus suurem uuringus E3200 kui uuringus ML18147.

Metastaatiline rinnaväärmevähk

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

- Uuring E2100 (paklitakseel)
 - Keskmise progressioonivaba elulemuse pikenemine 5,6 kuud, riskitiheduste suhe [HR] 0,421 (p < 0,0001, 95% CI 0,343; 0,516)
- Uuring AVF3694g (kapetsitabiin)
 - Keskmise 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 ravis patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud keemiaravi lokaalselt retsidiveerunud ja metastaatilise haiguse vastu. Patsiendid randomiseeriti saama ainult paklitakseeli (90 mg/m² intravenoosselt 1 tunni jooksul üks kord nädalas kolmel nädalal neljast) või kombinatsioonis bevatsizumabiga (10 mg/kg intravenoosse infusioonina iga kahe nädala järel). Metastaatilise haiguse eelnev hormoonravi oli lubatud. Adjuvantravi taksaaniga oli lubatud vaid juhul, kui see oli lõppenud vähemalt 12 kuud enne uuringuga liitumist. Uuringus osalenud 722 patsiendist enamikul oli HER2negatiivne haigus (90%) ning väikesel osal teadmata (8%) või kindlaks tehtud HER2-positiivne haigus (2%), kes olid eelnevalt saanud ravi trastuzumabiga või kelle jaoks oli seda ravi peetud ebasobivaks. Lisaks oli 65% patsientidest saanud adjuvantset keemiaravi, sh 19% eelnevat taksaanravi ja 49% eelnevat antratsükliinravi. Uuringusse ei kaasatud patsiente KNS-i metastaasidega (sh varem ravitud või kirurgiliselt eemaldatud haiguskolded ajus).

Uuringus E2100 raviti patsiente kuni haiguse progresseerumiseni. Olukordades, kus osutus vajalikuks keemiaravi enneaegne lõpetamine, jätkati bevatsizumabi monoterapiaga kuni haiguse progresseerumiseni. Patsientide karakteristikud olid uuringu kõigis rühmades sarnased. Selle uuringu esmane tulemusnäitaja oli PFS, mis põhines uuringuarstide antud hinnangul haiguse progresseerumise kohta. Lisaks viidi läbi ka esmase tulemusnäitaja sõltumatu hindamine. Selle uuringu tulemused on esitatud tabelis 10.

Tabel 10. Uuringu E2100 efektiivsuse tulemused

Progressioonivaba elulemus				
	Uuringuarsti hinnang*		Sõltumatu teadusuuringute foorumi (Independent Research Forum, IRF) hinnang	
	Paklitakseel (n = 354)	Paklitakseel/ bevatsizumab (n = 368)	Paklitakseel (n = 354)	Paklitakseel/ bevatsizumab (n = 368)
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud)	5,8	11,4	5,8	11,3
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	
Ravivastuse määr (mõõdetava haiguskoldega patsientidel)				
	Uuringuarsti hinnang		IRFi hinnang	
	Paklitakseel (n = 273)	Paklitakseel/ bevatsizumab (n = 252)	Paklitakseel (n = 243)	Paklitakseel/ bevatsizumab (n = 229)
Objektiivse ravivastusega patsientide %	23,4	48,0	22,2	49,8
p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	

* Esmase analüüs

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

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

AVF3694g

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

Keemiaravi valiti uuringuarsti äranägemisel enne randomiseerimist, mille käigus määrati uuritavad vahetult 2:1 saama kas keemiaravi pluss bevatsizumab või keemiaravi pluss platseebot. Keemiaravi 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 keemiaravi ja ravimit (bevatsizumab või platseebot) 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 ravi kasutati taksaanidel või antratsükliinidel põhinevaid keemiaravi skeme koos bevatsizumabi või platseeboga. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus uurija hinnangul. Lisaks sellele hindas esmast tulemusnäitajat veel sõltumatu hindamiskomitee.

Tabelis 11 on esitatud antud uuringu andmed lõpp-protokollis defineeritud 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 + platseebot haru ja 49,9% kapetsitabiini + bevatsizumabi haru.

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

Progressioonivaba elulemus ^b				
	Uuringuarsti hinnang		Sõltumatu hindamiskomisjoni hinnang	
	Cap + PI (n = 206)	Cap + bevatsizumab (n = 409)	Cap + PI (n = 206)	Cap + bevatsizumab (n = 409)
Keskmine progressioonivaba elulemus (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 + PI (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

Mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi kombinatsioonis platinapreparaati sisaldava keemiaraviga

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

E4599

E4599 oli avatud, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravi kontrolliga mitmekeskuseline kliiniline uuring, kus hinnati bevatsizumabi kasutamist lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium maliigse pleuraefusiooniga), metastaatilise või retsidiveerunud, muu kui valdavalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravis.

Patsiendid randomiseeriti saama platinapreparaati sisaldavat keemiaravi (paklitakseel 200 mg/m² ja

karboplatiin AUC = 6,0, mõlemad intravenoosse infusiooni teel) (PC) iga 3-nädalase tsükli 1. päeval kuni 6 tsükli jooksul või PC-d kombinatsioonis bevatsizumabiga annuses 15 mg/kg intravenoosse infusiooni teel iga 3-nädalase tsükli 1. päeval. Pärast karboplatiini-paklitakseeli keemiaravi kuue tsükli lõpetamist või keemiaravi enneaegsel katkestamisel jätkus bevatsizumabi + karboplatiini-paklitakseeli rühma patsientide ravi bevatsizumabi monoteeraapiaga iga 3 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni. 878 patsienti randomiseeriti kahte rühma.

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

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

Tabel 12. Uuringu E4599 efektiivsuse tulemused

	1. rühm	2. rühm
	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% usaldusintervall (0,69; 0,93)	
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan (kuud)	4,8	6,4
Riskitiheduste suhe	0,65 (p < 0,0001) 95% usaldusintervall (0,56; 0,76)	
Üldine ravivastuse määr		
Sagedus (protsenti)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

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

BO17704

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

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

Efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 13.

Tabel 13. Uuringu BO17704 efektiivsuse tulemused

	Tsisplatiin/gemtsitabiin + platseebo	Tsisplatiin/gemtsitabiin + bevatsizumab 7,5 mg/kg iga 3 nädala järel	Tsisplatiin/gemtsitabiin + 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)

^a Uuringueelselt mõõdetava haiguskoldega patsiendid

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]

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

JO25567

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

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus sõltumatu hinnangu põhjal. Teisesed 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 sama 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 esitatud tabelis 14.

Tabel 14. Uuringu JO25567 efektiivsuse tulemused

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

[#] Kokku randomiseeriti 154 patsienti (ECOG-i sooritusvõime skoor 0 või 1). Kaks randomiseeritud patsienti lahkusid uuringust enne mis tahes uuringuravi saamist.

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

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

CI = usaldusintervall (*confidence interval*); riskitiheduste suhe Coxi regressioonanalüüsi põhjal;

NR = saavutamata.

Kaugelearenenud ja/või metastaatiline neerurakuline vähk

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

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

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

Efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 15.

Tabel 15. Uuringu BO17705 efektiivsuse tulemused

	BO17705	
	Platseebo + IFNa	Bvb + IFNa
Patsientide arv	322	327
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan (kuud)	5,4	10,2
Riskitiheduste suhe	0,63	
95% usaldusintervall	0,52; 0,75	
	(p-väärtus < 0,0001)	
Objektiivse ravivastuse määr (%) mõõdetava haiguskoldega patsientidel		
N	289	306
Ravivastuse määr	12,8%	31,4%
	(p-väärtus < 0,0001)	

^a Alfa-2a-interferoon 9 MRÜ 3 korda nädalas

^b Bevatsizumab 10 mg/kg iga 2 nädala järel

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

Retrospektiivse valikuga esmane mitmemõõtmeline Coxi regressioonimudel näitas, et elulemusega olid olulisel määral ravist olenemata seotud järgmised ravieelsed prognostilised tegurid: sugu, leukotsüütide arv, trombotsüütide arv, kehakaalu langus 6 kuu jooksul enne uuringuga liitumist, metastaatiliste kollete arv, sihtlesioonide pikimate läbimõõtude summa, Motzeri skoor. Nende ravieelsete tegurite korrigeerimise tulemusel kujunes ravi riskitiheduste suhteks 0,78 (95% usaldusintervall [0,63; 0,96], $p = 0,0219$), mis näitas surmariski 22% vähenemist bevatsizumabi + alfa-2a-INF-i rühmas võrreldes alfa-2a-INF-i rühmaga.

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

AVF2938

See oli randomiseeritud topeltpime II faasi kliiniline uuring, milles uuriti bevatsizumabi annust 10 mg/kg iga 2 nädala järel ja bevatsizumabi sama annuse ja erlotiniibi annuse 150 mg ööpäevas kombinatsiooni metastaatilise heledarakulise neerurakulise vähiga patsientidel. Selles uuringus randomiseeriti ravi saama kokku 104 patsienti, 53 patsienti määrati saama bevatsizumabi annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel pluss platseebo ja 51 patsienti määrati saama bevatsizumabi annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel pluss erlotiniibi 150 mg ööpäevas. Esmase tulemusnäitaja analüüs ei näidanud erinevust bevatsizumabi + platseebo ja bevatsizumabi + erlotiniibi rühma vahel (keskmise progressioonivaba elulemus 8,5 vs. 9,9 kuud). Objektiivne ravivastus tekkis seitsmel patsiendil kummaski rühmas. Erlotiniibi lisamisel bevatsizumabile ei paranenud OS (HR = 1,764; $p = 0,1789$), ei pikenenud objektiivse ravivastuse kestus (6,7 vs. 9,1 kuud) ega sümptomite progresseerumiseni kulunud aeg (HR = 1,172; $p = 0,5076$).

AVF0890

See oli randomiseeritud II faasi uuring bevatsizumabi ja platseebo efektiivsuse ja ohutuse võrdlemiseks. Kokku randomiseeriti 116 patsienti saama kas bevatsizumabi annuses 3 mg/kg iga

2 nädala järel (n = 39), 10 mg/kg iga 2 nädala järel (n = 37) või platseebot (n = 40). Vaheanalüüs näitas, et 10 mg/kg rühmas oli aeg haiguse progresseerumiseni oluliselt pikem kui platseeborühmas (riskitiheduste suhe 2,55; $p < 0,001$). Haiguse progresseerumiseni kulunud aja osas täheldati väikest erinevust (piiripealne olulisus) 3 mg/kg rühma ja platseeborühma vahel (riskitiheduste suhe 1,26; $p = 0,053$). Neljal patsiendil tekkis objektiivne (osaline) ravivastus ning kõik nad olid saanud bevatsizumabi annuses 10 mg/kg; ORR oli 10 mg/kg annuse puhul 10%.

Epiteliaalne munasarja-, munajuha- ja primaarne kõhukelmevähk

Munasarjavähi esmavaliku ravi

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

GOG-0218

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

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

Järgmisesse kolme rühma randomiseeriti võrdsetes osades kokku 1873 patsienti:

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

Enamus uuringusse kaasatud patsientidest olid valge rassi esindajad (87% kõigis kolmes rühmas); mediaanne 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 epiteliaalset munasarjavähki (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 cm) FIGO III staadiumi kasvaja, 40%-l patsientidest suboptimaalselt eemaldatud (jääkkasvaja > 1 cm) III staadiumi kasvaja ning 26% olid IV staadiumi patsiendid.

Esmase 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 keemiaravi (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 keemiaraviga ning jätkasid ravi ainult bevatsizumabiga (CPB15+).

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

Selle uuringu tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 16.

Tabel 16. Efektiivsuse tulemused uuringust GOG-0218

Progressioonivaba elulemus ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Keskmine progressioonivaba elulemus (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 määr ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15 + (n = 403)
Objektiivse ravivastusega patsientide %	63,4	66,2	66,0
p-väärtus		0,2341	0,2041
Üldine elulemus ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15 + (n = 623)
Keskmine üldine elulemus (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 riskitiheduste suhe.

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 riskitiheduste suhet 0,71 (95% CI: 0,61...0,83, ühepoolne logaritmiline astak-p-väärtus < 0,0001), kui CPB15+ võrreldakse CPP-ga; keskmine progressioonivaba elulemus CPP grupis on 10,4 kuud ja CPB15+ grupis 14,1 kuud.
- Uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elulemuse esmane analüüs (arvestab CA-125 progressiooni ja uuringuplaani välist ravi) näitab stratifitseeritud riskitiheduste suhet 0,62 (95% CI: 0,52...0,75, ühepoolne logaritmiline astak-p-väärtus < 0,0001), kui CPB15+ võrreldakse CPP-ga; keskmine progressioonivaba elulemus CPP grupis on 12,0 kuud ja CPB15+ grupis

18,2 kuud.

- Sõltumatu hindamiskomisjoni poolt määratud progressioonivaba elulemuse analüüs (arvestab uuringuplaani välist ravi) näitab stratifitseeritud riskitiheduste suhet 0,62 (95% CI: 0,50...0,77, ühepoolne logaritmiline astak-p-väärtus < 0,0001), kui CPB15+ võrreldakse CPP-ga; keskmine progressioonivaba elulemus CPP grupis on 13,1 kuud ja CPB15+ grupis 19,1 kuud.

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

Tabel 17. Progressioonivaba 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)
Keskmine progressioonivaba elulemus (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)
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud)	10,1	10,9	13,9
Riskitiheduste suhe (95% CI) ⁴		0,93 (0,77, 1,14)	0,78 (0,63, 0,96)
Randomised patients with stage IV disease			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Keskmine progressioonivaba elulemus (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 keemiaravi, 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 keemiaravi 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%); mediaanne vanus mõlemas ravirühmas oli 57 aastat, 25% kummagi ravirühma patsientidest olid üle 65-aastased ning ligikaudu 50%-l patsientidest olid ECOG sooritusvõime (PS) 1; 7%-l kummagi ravirühma patsientidest olid ECOG PS 2. Enamikel patsientidel esines epiteliaalne munasarjavähk (87,7%), millele järgnesid primaarne kõhukelmevähk (6,9%) ja munajuhavähk (3,7%) või segu kolme päritolu vähist (1,7%). Enamikel patsientidel oli FIGO III staadium (mõlemad 68%), millele järgnesid FIGO IV staadium (13% ja 14%), FIGO II staadium (10% ja 11%) ning FIGO I staadium (9% ja 7%). Enamikel mõlema ravirühma patsientidel (74% ja 71%) oli uuringueelselt madalalt diferentseerunud (3. aste) primaarne kasvaja. Epiteliaalse munasarjavähi iga histoloogilise alamtüübi esinemissagedus oli ravirühmades sarnane; 69%-l mõlema ravirühma patsientidest oli vähi histoloogiliseks tüübiks adenokartsinoom.

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

Uuring saavutas esmase eesmärgi, milleks oli progressioonivaba elulemuse pikenemine. Võrreldes esmavaliku raviks ainult keemiaravi (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 keemiaraviga 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		
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud) ² Riskitiheduste suhe [95% CI] ²	CP (n = 764) 16,9	CPB7.5+ (n = 764) 19,3
	0,86 [0,75; 0,98] (p-väärtus = 0,0185)	
Objektiivse ravivastuse määr ¹		
Ravivastuse määr	CP (n = 277) 54,9%	CPB7.5+ (n = 272) 64,7%
	(p-väärtus = 0,0188)	
Üldine elulemus ³		
Keskmine (kuud) Riskitiheduste suhe [95% CI]	CP (n = 764) 58,0	CPB7.5+ (n = 764) 57,4
	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 (31. märts 2013 seisuga)

vaheandmete põhjal).

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

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

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

Optimaalselt eemaldatud III staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid ^{2,3}		
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud)	CP (n = 368) 17,7	CPB7.5+ (n = 383) 19,3
Riskitiheduste suhe (95% CI) ⁴		0,89 (0,74, 1,07)
Suboptimaalselt eemaldatud III staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid ³		
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud)	CP (n = 154) 10,1	CPB7.5+ (n = 140) 16,9
Riskitiheduste suhe (95% CI) ⁴		0,67 (0,52, 0,87)
IV staadiumi vähiga randomiseeritud patsiendid		
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud)	CP (n = 97) 10,1	CPB7.5+ (n = 104) 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 Jääkkasvajaga 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 monoteraapia, 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 monoterapia, platinapreparaadile tundliku korduva epiteeliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmehähi ravis.
- Uuringus MO22224 hinnati bevatsizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis paklitakseeli, topotekaani või pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga platinapreparaadi suhtes resistentse korduva epiteeliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmehähi ravis.

AVF4095g

III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (AVF4095g) hinnati bevatsizumabi ohutust ja efektiivsust platinapreparaadi suhtes tundliku, retsidiiveerunud epiteeliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmehähi patsientidel, kes ei olnud retsidiivi raviks eelnevalt saanud keemiaravi ega ravi bevatsizumabiga. Uuringus võrreldi bevatsizumabi lisamist karboplatiini ja gemtsitabiini keemiaravile ja kuni progresseerumiseni bevatsizumabi monoterapia 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 platseebot iga 3 nädala järel 6 ja kuni 10 ravitsükli jooksul, millele järgnes ainult platseebot 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.

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

Selle uuringu tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 20.

Tabel 20. Uuringu AVF4095 efektiivsuse tulemused

Progressioonivaba elulemus				
	Urija 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>				
Keskmine progressioonivaba elulemus (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>				
Keskmine progressioonivaba elulemus (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	
Objektiivse ravivastuse määr				
	Urija 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	
Üldine elulemus				
	Platseebo + C/G (n = 242)		Bevatsizumab + C/G (n = 242)	
Keskmine üldine elulemus (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 platinapreparaati sisaldavat ravi.

Tabel 21. Progressioonivaba elulemus viimasest platinapreparaati sisaldavast ravist kuni retsidiivi tekkeni kulunud aja järgi

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

GOG-0213

III faasi randomiseeritud, avatud, kontrollliga uuringus GOG-0213 hinnati bevatsizumabi ohutust ja

efektiivsust platinapreparaadile tundliku korduva epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi ravis patsientidel, kes ei olnud retsidiivi raviks eelnevalt keemiaravi saanud. Eelnev antiangiogeenne ravi ei olnud uuringust väljajätmise kriteeriumiks. Uuringus hinnati bevatsizumabi karboplatiini + paklitakseeli 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. Mediaanne vanus 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. Põhiline teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus. Tulemused on toodud tabelis 22.

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

Esmane tulemusnäitaja		
Üldine elulemus	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Keskmine üldine elulemus (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)
Keskmine progressioonivaba elulemus (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 Riskitiheduste suhte leidmiseks kasutati Coxi võrdeliste riskide mudeleid, stratifitseerituna platinapreparaati sisaldava ravi vaba perioodi kestuse järgi enne sellesse uuringusse kaasamist elektrooniliste osaleja andmekoordinaatide (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 bevatsizumabi 15 mg/kg iga 3 nädala järel kombinatsioonis keemiaraviga (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 plaatinapreparaadi suhtes resistentse korduva epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi keemiaraviga. See uuring kavandati avatud, randomiseeritud, kahe uuringurühmaga III faasi uuringuna, võrdlemaks bevatsizumabi pluss keemiaravi (KT+BV) kasutamist ainult keemiaraviga (KT).

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

- KT rühm (ainult keemiaravi):
 - Paklitakseel 80 mg/m² üks tund kestva intravenoosse infusioonina päevadel 1, 8, 15 ja 22 iga 4 nädala järel.
 - Topotekaan 4 mg/m² 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina 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 intravenoosse infusioonina ainult 1. päeval iga 4 nädala järel. Pärast esimest tsüklit võis ravimit manustada 1 tund kestva infusioonina.
- KT+BV rühm (keemiaravi pluss bevatsizumab):
 - Valitud keemiaravi manustati kombinatsioonis bevatsizumabiga annuses 10 mg/kg intravenoosse infusioonina 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 plaatinapreparaati sisaldavat ravi, 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 mediaanne vanus oli 61,0 (vahemik: 25...84) aastat. Kokku 16 patsienti (4,4%) olid > 75 -aastased. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise üldine määr oli 8,8% KT rühmas ja 43,6% KT+BV rühmas (enamasti 2...3. raskusastme kõrvaltoimete tõttu) ning ravi katkestamiseni kulunud mediaanne aeg 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 riskitiheduste suhe 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	
Teised tulemusnäitajad		
Objektiivse ravivastuse määr**		
	KT (n = 144)	KT+BV (n = 142)
Objektiivse ravivastusega patsientide %	18 (12,5%)	40 (28,2%)
p-väärtus	0,0007	
Üldine elulemus (lõplik analüüs)***		
	KT (n = 182)	KT+BV (n = 179)
Keskmine üldine elulemus (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 14.11.2011. seisuga saadud vaheandmetega.

** Randomiseeritud patsiendid, kellel oli ravieelselt mõõdetav haigus.

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

Uuring saavutas esmase eesmärgi, milleks oli progressioonivaba elulemise pikenemine. Võrreldes platinapreparaadi suhtes resistentse retsidiivi raviks ainult keemiaravi (paklitakseel, topotekaan või PLD) saanud patsientidega, täheldati progressioonivaba elulemise 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 elulemise ja üldise elulemise uurivad analüüsid keemiaravi kohordi järgi (paklitakseel, topotekaan ja PLD) on kokku võetud tabelis 24.

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

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

Emakakaelavähk

GOG-0240

Bevatsizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis keemiaraviga (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 randomiseeriti 452 patsienti saama kas:

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

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

Uuringusse kaasamiseks sobivatel patsientidel oli püsiv, retsidiveerunud või metastaatiline emakakaela lamerakk-kartsinoom, adenoskvamöosne kartsinoom või adenokartsinoom, mis ei allunud kuratiivsele kirurgilisele ja/või kiiritusravile ning nad ei olnud saanud eelnevat ravi bevatsizumabi ega muude VEGF-i inhibiitorite või VEGF-i retseptoritele suunatud ravimitega.

Mediaanne vanus oli monokeemiaravi rühmas 46,0 aastat (vahemik 20...83 aastat) ja keemiaravi + bevatsizumabi rühmas 48,0 aastat (vahemik 22...85 aastat); üle 65-aastaseid patsiente oli monokeemiaravi rühmas 9,3% ja keemiaravi + bevatsizumabi rühmas 7,5%.

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

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid muu hulgas progressioonivaba elulemus ja objektiivse ravivastuse määr. Esmase analüüsi ja järelkontrolli analüüsi tulemused bevatsizumabravi ja uuringuravi alusel on esitatud vastavalt tabelites 25 ja 26.

Tabel 25. Efektiivsuse tulemused uuringus GOG-0240 bevatsizumabravi alusel

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

¹ Kaplani-Meieri hinnangud

² Patsiendid ja parima üldise ravivastuse saavutanud patsientide osakaal (kinnitatud täielik või osaline ravivastus); protsendi arvutamisel lähtuti ravieelselt mõõdetava haiguskoldega patsientidest

³ Ühe valimi binoomjaotuse 95% usaldusintervall Pearsoni-Clopperi meetodil

⁴ Kahe määra erinevuse ligikaudne 95% usaldusintervall Haucki-Andersoni meetodil

⁵ Logaritmiline astaktest (stratifitseeritud)

⁶ Esmase analüüsi tegemiseks kasutati vaheandmeid seisuga 12. detsember 2012 ja seda peetakse lõppanalüüsiks

⁷ Järelkontrolli tegemiseks kasutati vaheandmeid seisuga 7. märts 2014

⁸ p-väärtus on esitatud ainult kirjeldaval eesmärgil

Tabel 26. Üldise elulemuse tulemused uuringus GOG-0240 uuringuravi alusel

Ravide võrdlus	Muud tegurid	Üldine elulemus – esmane analüüs ¹ Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall)	Üldine elulemus – järelkontrolli analüüs ² Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall)
bevatsizumabiga vs. bevatsizumabita	tsisplatiin + paklitakseel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 vs. 14,3 kuud; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 vs. 15,0 kuud; p = 0,0584)
topotekaan + paklitakseel vs. bevatsizumabiga	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	bevatsizumabiga	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 vs. 17,5 kuud; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 vs. 17,5 kuud; p = 0,3769)
	bevatsizumabita	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 vs. 14,3 kuud; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 vs. 15,0 kuud; p = 0,6267)

¹ Esmase analüüsi tegemiseks kasutati vaheandmeid seisuga 12. detsember 2012 ja seda peetakse lõppanalüüsiks

² Järelkontrolli analüüsi tegemiseks kasutati vaheandmeid seisuga 7. märts 2014; kõik p-väärtused on esitatud ainult kirjeldaval eesmärgil

Lapsed

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

Kõrge maliigsusega glioom

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

- Ühe rühmaga uuringus (PBTC-022) said 18 retsidiveerunud või progresseeruva, silda mittehõlmava kõrge maliigsusega glioomiga last (sh 8 glioblastoomiga [WHO IV aste], 9 anaplastilise astrotsütoomiga [III aste] last ja 1 anaplastilise oligodendroglioomiga [III aste] laps) ravi bevatsizumabiga (10 mg/kg) kahenädalase intervalliga ja seejärel bevatsizumabi kombinatsioonis CPT-11-ga (125...350 mg/m²) üks kord iga kahe nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni. Puudusid objektiivsed (osalised või täielikud) radioloogilise uuringuga kinnitatud ravivastused (MacDonaldi kriteeriumid). Toksilisus ja kõrvaltoimed avaldusid muu hulgas arteriaalse hüpertensiooni ja väsimusena, samuti KNS-i isheemiana koos ägeda neuroloogilise defitsiidiga.

- Ühes raviasutuses tehtud retrospektiivses uuringute sarjas raviti järjestikku (2005...2008) 12 retsidiiveerunud või progresseerunud kõrge maliigsusega gliomiga last (3-l oli WHO IV aste, 9-l III aste) bevatsizumabi (10 mg/kg) ja irinotekaaniga (125 mg/m²) iga 2 nädala järel. Täielikku ravivastust ei saavutanud ükski ja osalise ravivastuse saavutas 2 patsienti (MacDonaldi kriteeriumid).

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

Uuringus ei saavutatud esmase tulemusnäitaja, haigusjuhtudeta elulemuse (*event-free survival, EFS*) olulist paranemist (hindaja oli keskne radioloogilise hindamise komitee [Central Radiology Review Committee, CRRC]) olulist paranemist KR-i/T rühmas bevatsizumabi lisamisel võrreldes ainult KR-i/T ravi saanud rühmaga (HR = 1,44; 95% usaldusintervall: 0,90; 2,30). Need tulemused langesid kokku erinevatest sensitiivsusanalüüsides ja kliiniliselt olulistest alamrühmadest saadud tulemustega. Samuti ei ilmnenud mitte ühegi teisese tulemusnäitaja (uuringuarsti hinnatud EFS ning ORR ja OS) osas KR-i/T rühmas bevatsizumabi lisamisega seotud paranemine võrreldes ainult KR-i/T-ga.

Uuringus BO25041, milles hinnati 60 esmaselt diagnoositud supratentoriaalse või infratentoriaalse tserebellaarse või pedunkulaarse kõrge maliigsusega gliomiga, hindamiskriteeriumitele vastavat last, ei täheldatud kliinilist kasu bevatsizumabi lisamisel KR-ile/T-le (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Pehmete kudede sarkoom

Randomiseeritud II faasi uuringus (BO20924) said kokku 154 patsienti vanuses ≥ 6 kuud... < 18 aastat, kellel oli esmaselt diagnoositud metastaatiline rabdomüosarkoom või pehmete kudede sarkoom (mitterabdomüosarkoom), kokku ligikaudu 18 kuud kestnud ravi vältel standardravi (induktsioonravina IVADO/IVA +/- lokaalne ravi, millele järgnes säilitusravi vinorelbini ja tsüklofosfamiidiga) kas koos bevatsizumabiga (2,5 mg/kg nädalas) või ilma. Sõltumatu keske hinnangu kohaselt ei täheldatud lõpliku esmase analüüsi ajal esmase tulemusnäitaja EFS-i osas statistiliselt olulist erinevust kahe ravirühma vahel: HR = 0,93 (95% usaldusintervall: 0,61; 1,41; p-väärtus = 0,72).

Sõltumatu keske hinnangu kohaselt oli kahes ravirühmas ORR-i erinevus 18% (usaldusintervall: 0,6%; 35,3%) neil vähestel patsientidel, kellel oli ravi alguses hinnatav tuumor ja kinnitatud ravivastus enne mis tahes lokaalse ravi saamist: 27 patsienti 75-st (36,0%; 95% usaldusintervall: 25,2%; 47,9%) keemiaravi rühmas ja 34 patsienti 63-st (54,0%; 95% usaldusintervall: 40,9%; 66,6%) bevatsizumabi + keemiaravi rühmas. Üldise elulemuse (OS) lõppanalüüs ei näidanud märkimisväärset kliinilist kasu bevatsizumabi lisamisel keemiaravile selles patsiendirühmas.

Kliinilises uuringus BO20924 hinnatud 71 hindamiskriteeriumitele vastaval lapsel (vanuses 6 kuud kuni alla 18 aastat), kellel oli metastaatiline rabdomüosarkoom ja pehmete kudede sarkoom (mitterabdomüosarkoom), ei täheldatud standardravile bevatsizumabi lisamisel kliinilist kasu. (Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bevatsizumabi farmakokineetika andmed on saadud kümnest soliidtuumoriga patsiente hindavast kliinilisest uuringust. Kõigis kliinilistes uuringutes manustati bevatsizumabi intravenoosse

infusiooni teel. Infusiooni kiirus sõltus talutavusest, esialgse infusiooni kestus oli 90 minutit. Bevatsumabi farmakokineetika oli lineaarne annusevahemikus 1...10 mg/kg.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Bevatsumabi ainevahetuse hindamine küülikutel pärast ^{125}I -bevatsumabi ühekordset intravenooset manustamist näitas, et selle metaboolne profiil on sarnane sellega, mida eeldatakse VEGF-iga mitteseonduva natiivse IgG-molekuli puhul. Bevatsumabi ainevahetus ja eritumine toimuvad sama moodi nagu endogeensel IgG-l, st peamiselt proteolüütilise katabolismi teel kogu organismis, sh endoteelirakkudes, ning eritumine ei toimu peamiselt neerude ja maksa kaudu. IgG seondumine FcRn-retseptoriga kaitseb rakuainevahetuse eest ja pikendab lõplikku poolväärtusaega.

Eritumine

Keskmine kliirens on nais- ja meespatsientidel vastavalt 0,188 l ja 0,220 l ööpäevas. Pärast kehakaalu järgi kohandamist oli meespatsientidel bevatsumabi kliirens suurem (+ 17%) kui naistel. Kahekambrilise mudeli järgi on eritumise poolväärtusaeg tüüpilisel naispatsiendil 18 päeva ja tüüpilisel meespatsiendil 20 päeva.

Väike albumiinisaldus ja suur kasvajakoomus viitavad tavaliselt haiguse raskusele. Bevatsumabi kliirens oli ligikaudu 30% kiirem seerumi väikese albumiinisaldusega patsientidel ja 7% kiirem suure kasvajakoomusega uuringus osalejatel võrreldes tüüpilise patsiendiga, kelle albumiinisaldus ja kasvajakoomus on mediaanväärtusega.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

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

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole bevatsumabi farmakokineetikat uuritud, sest neerud ei ole põhiline elund bevatsumabi ainevahetuses ega eritumisel.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole bevatsumabi farmakokineetikat uuritud, sest maks ei ole põhiline elund bevatsumabi ainevahetuses ega eritumisel.

Lapsed

Bevatsumabi farmakokineetikat hinnati 152 lapsel, noorukil ja noorel täiskasvanul (vanuses 7 kuud...21 aastat kehakaaluga 5,9...125 kg) 4 kliinilises uuringus, kasutades populatsiooni farmakokineetika mudelit. Farmakokineetika tulemused näitavad, et bevatsumabi kliirens ja jaotusruumala on lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel võrreldavad, kui neid normaliseeritakse kehakaalu järgi, ja väiksema kehakaalu puhul muutub ekspositsioon väiksemaks. Kehakaalu arvesse võtmisel vanust bevatsumabi farmakokineetikaga ei seostatud.

Bevatsizumabi farmakokineetikat iseloomustas hästi laste populatsiooni farmakokineetika mudel 70 patsiendi põhjal (1,4...17,6-aastased kehakaaluga 11,6...77,5 kg) uuringus BO20924 ja 59 patsiendi põhjal (1...17-aastased kehakaaluga 11,2...82,3 kg) uuringus BO25041. Uuringus BO20924 oli bevatsizumabi ekspositsioon üldiselt väiksem kui sama annuse saanud tüüpilisel täiskasvanud patsiendil. Uuringus BO25041 oli bevatsizumabi ekspositsioon sarnane sama annuse saanud tüüpilisel täiskasvanud patsiendil täheldatuga. Mõlemas uuringus vähenes bevatsizumabi ekspositsioon kehakaalu langemisel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuni 26 nädalat kestnud uuringutes Jaava makaakidel täheldati avatud kasvuplaatidega noorloomadel kasvuplaadi düsplaasiat bevatsizumabi selliste keskmiste seerumikontsentratsioonide puhul, mis olid väiksemad kui inimesel eeldatavad keskmised terapeutilised seerumikontsentratsioonid. Küülikutel ilmnas bevatsizumabi haavade paranemist inhibeeriv toime soovitatavast kliinilisest annusest väiksemate annuste korral. Toime haavade paranemisele oli täielikult pöörduv.

Uuringuid bevatsizumabi mutageense ja kartsinogeense toime hindamiseks ei ole tehtud.

Spetsiifilisi loomkatseid fertiilsusele avalduva toime hindamiseks ei ole tehtud. Siiski võib eeldada negatiivset toimet naiste fertiilsusele, sest korduvtoksilisuse loomkatsetes on täheldatud munasarjafolliikulite küpsemise inhibeerimist ja kollaskehade arvu vähenemist / nende puudumist ning sellega seotud munasarjade ja emaka kaalu ning menstruaaltsükli arvu vähenemist.

Küülikutele manustamisel oli bevatsizumab embrüotoksilise ja teratogeense toimega. Täheldatud toimed olid muu hulgas emaslooma ja loote kehakaalu langus, loote resorptsiooni sagenemine ning spetsiifiliste hulgi- ja skeletiväärarengute esinemissageduse suurenemine lootel. Kahjulikke toimeid lootele täheldati kõigi uuritud annuste puhul, millest väikseima annuse manustamise järgselt oli keskmine kontsentratsioon seerumis ligikaudu 3 korda suurem kui inimestel pärast 5 mg/kg annuse manustamist iga 2 nädala järel. Teave turuletulekujärgselt täheldatud loote väärarengute kohta on esitatud lõigus 4.6 „Fertiilsus, rasedus ja imetamine“ ja lõigus 4.8 „Kõrvaltoimed“.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Merevaikhape
Dinaatriumedetaat
Polüsorbaat 80
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
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 Kõlblikusaeg

Viaal (avamata)

3 aastat.

Lahjendatud ravimpreparaat

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 35 päeva jooksul pärast lahjendamist temperatuuril 2 °C...8 °C ja kuni 48 tunni jooksul temperatuuril kuni 30 °C 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuses. 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...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 (butüülkummist) punnkorgiga viaalis (I tüüpi klaas) sisaldab 100 mg bevatsizumabi. 16 ml lahust (butüülkummist) punnkorgiga viaalis (I tüüpi klaas) sisaldab 400 mg bevatsizumabi.

Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ärge loksutage viaali.

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

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

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

Ei ole täheldatud sobimatust Zirabevi ja polüvinüülkloriidist või polüolefiinist kottide või infusioonikomplektide vahel.

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel

Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1344/001	100 mg/4 ml viaal
EU/1/18/1344/002	400 mg/16 ml viaal

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. veebruar 2019
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. november 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, LLC
1 Burt Road
Andover
Massachusetts
01810
Ameerika Ühendriigid

või

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon
Korea Vabariik

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

Zirabev 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
bevatsizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg bevatsizumabi.

3. ABIAINED

Sahharoos, merevaikhape, dinaatriumedetaat, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
Üks 4 ml viaal
100 mg/4 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosseks manustamiseks 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.
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
--

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la laine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1344/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

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

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zirabev 25 mg/ml steriilne kontsentraat
bevatsizumab
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg/4 ml

6. MUU

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

Zirabev 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
bevatsizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 400 mg bevatsizumabi.

3. ABIAINED

Sahharoos, merevaikhape, dinaatriumedetaat, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
Üks 16 ml viaal
400 mg/16 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosseks manustamiseks 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.
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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la laine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1344/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zirabev 25 mg/ml steriilne kontsentraat
bevatsizumab
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

400 mg/16 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zirabev 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat bevatsizumab

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Zirabev ja milleks seda kasutatakse

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

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

Zirabevi kasutatakse ka metastaatilise rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel. Rinnavähiga patsientidel manustatakse seda koos keemiaravi preparaadi paklitakseeli või kapetsitabiiniga.

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

Zirabevi kasutatakse ka kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kui vähirakkudes on spetsiifilised mutatsioonid epidermaalse kasvufaktori retseptoriks (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) nimetatud valgus. Zirabevi manustatakse koos erlotiniibiga.

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

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

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

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

Zirabevi kasutatakse ka püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanud patsientidel. Zirabevi manustatakse kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga või teise võimalusena paklitakseeli ja topotekaaniga patsientidele, kellele ei sobi platinapreparaati sisaldav ravi.

2. Mida on vaja teada enne Zirabevi kasutamist

Zirabevi ei tohi kasutada

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

- Teie arst peab märkima üles ravimi nime ja partii numbri.
- Zirabev võib suurendada sooleseina mulgustuse tekke riski. Kui teil on mõni haigusseisund, mis põhjustab põletikku kõhuõõnes (nt soolesopistise põletik, maohaavandid, keemiaraviga seotud koliit), pidage nõu oma arstiga.
- Zirabev võib suurendada kahe elundi või veresoonte vahelise ebanormaalse ühenduse või uurise tekke riski. Kui teil on püsiv, korduv või metastaatiline emakakaelavähk, võib suureneda riks ühenduste tekkeks tupe ja soolestiku ükskõik millise osa vahel.
- See ravim võib suurendada verejooksuriski 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 teile seda ravimit manustada.
- Zirabev võib suurendada naha või sügavamate nahaaluste kudede tõsiste nakkuste tekke riski, eriti kui teil on tekkinud sooleseina mulgustus või probleemid haavade paranemisega.
- Zirabev võib suurendada kõrge vererõhu esinemissagedust. Kui teil on kõrge vererõhk, mis ei allu hästi vererõhku langetavate ravimite toimele, pidage nõu oma arstiga, sest tähtis on enne ravi alustamist Zirabeviga veenduda, et teie vererõhk oleks ravile allutatud.
- Kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm (veresooneina laienemine ja nõrgenemine) või veresooneina rebend.
- See ravim võib suurendada valgu uriini sattumise riski, eriti kui teil on juba kõrge vererõhk.
- Kui te olete üle 65-aastane, kui teil on suhkurtõbi või kui teil on varem esinenud verehüübeid arterites, võib suurened verehüüvete tekke riski arterites (teatud tüüpi veresooned). Pidage nõu oma arstiga, sest verehüübed võivad põhjustada südamelihaseinfarkti ja insulti.
- Zirabev võib suurendada ka verehüüvete tekke riski veenides (teatud tüüpi veresooned).
- See ravim võib põhjustada verejooksu, eriti kasvajaga seotud verejooksu. Pidage nõu oma

arstiga, kui teil või teie pereliikmetel on soodumus verejooksude tekkeks või kui te mis tahes põhjusel võtate verd vedeldavaid ravimeid.

- Zirabev võib põhjustada verejooksu ajus ja selle ümber. Kui teil on metastaatiline vähk, mille siirded on ajus, siis pidage nõu oma arstiga.
- Zirabev võib suurendada kopsuverejooksu, sh vere köhimise või sülitamise riski. Kui te olete seda varem täheldanud, pidage nõu oma arstiga.
- Zirabev võib suurendada südamelihase nõrgenemise riski. Oluline on arsti teavitada sellest, kui teile on kunagi manustatud antratsükliini (nt doksorubitsiini, mis on spetsiifiline teatud vähitüüpide raviks kasutatav keemiaravi preparaat) või tehtud rindkere kiiritusravi või kui te põete südamehaigust.
- See ravim võib põhjustada nakkuste teket ja neutrofiilide (teatud tüüpi vererakud, mis kaitsevad baktereid eest) arvu vähenemist.
- Zirabev võib põhjustada ülitundlikkust (sh anafülaktilist šokki) ja/või infusiooniga seotud reaktsioone (need on ravimi süstimisega seotud reaktsioonid). Teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde, kui teil on varem esinenud süstimise järgseid probleeme, nt peeringlust/minestustunnet, õhupuudust, paistetust või nahalöövet.
- Bevatsizumabraviga on seostatud harvaesinevat närvisüsteemi kõrvaltoimet, mida nimetatakse posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomiks (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Kui teil tekivad peavalu, nägemishäired, segasus või krampid koos kõrge vererõhuga või ilma, võtke ühendust oma arstiga.

Pidage nõu oma arstiga isegi siis, kui ülaltoodud väited kehtisid teie kohta ainult minevikus.

Enne Zirabevi manustamist või ravi ajal Zirabeviga:

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

Teile võidakse soovitada enne ravi alustamist Zirabeviga lasta oma hambaid kontrollida.

Lapsed ja noorukid

Zirabevi ei ole soovitatav kasutada lastel ega noorukitel vanuses alla 18 aasta, sest ravimi ohutus ja kasu nendes patsiendi erirühmades ei ole tõestatud.

Bevatsizumabiga ravitud alla 18-aastastel patsientidel on teatatud luukoe kärbumisest (osteonekroos) muudes luudes peale lõualuu.

Muud ravimid ja Zirabev

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

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

Teatage oma arstile, kui te saate platinapreparaati või taksaani sisaldavat ravi kopsu- või metastaatilise rinnavähi raviks. Zirabevi kasutamine koos sellise raviga võib suurendada tõsiste kõrvaltoimete tekke riski.

Teatage oma arstile, kui te olete hiljuti saanud või saate kiiritusravi.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Seda ravimit ei tohi raseduse ajal kasutada. Zirabev võib kahjustada loodet, sest võib takistada uute veresoonte moodustumist. Arst annab teile nõu rasestumisvastaste vahendite kohta, mida peate kasutama ravi ajal Zirabeviga ja vähemalt 6 kuud pärast Zirabevi viimase annuse manustamist.

Teatage kohe oma arstile, kui te olete rase, rasestute ravi ajal selle ravimiga või kavatsete lähiajal rasestuda.

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

Zirabev 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 Zirabev vähendaks autojuhtimise või tööriistade või masinate kasutamise võimet. Siiski on Zirabevi kasutamisel teatatud unisusest ja minestamisest. Kui teil tekivad sümptomid, mis mõjutavad nägemist või keskendumisvõimet või reaktsioonikiirust, hoiduge autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest, kuni sümptomid on kadunud.

Zirabev sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 3,0 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 4 ml viaalis. See on võrdne 0,15%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Ravim sisaldab 12,1 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 16 ml viaalis. See on võrdne 0,61%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Sõltuvalt teie kehakaalust ja teie Zirabevi annusest võite te saada mitu viaali. Seda tuleb arvestada, kui te olete madala naatriumisisaldusega dieedil.

3. Kuidas Zirabevi kasutada

Annus ja manustamissagedus

Zirabevi vajaminev annus oleneb 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 Zirabevi annuse. Te saate ravi Zirabeviga üks kord iga 2 või 3 nädala järel. Infusioonide arv oleneb sellest, kuidas te ravile reageerite. Ravi jätkub senikaua, kuni Zirabev ei ole enam võimeline takistama kasvaja kasvu. Arst arutab seda teiega.

Manustamisviis ja -tee

Zirabev on infusioonilahuse kontsentraat. Olenevalt teile määratud annusest lahjendatakse kogu Zirabevi viaali sisu või osa sellest enne manustamist naatriumkloriidi lahusega. Arst või meditsiiniõde manustab teile lahjendatud Zirabevi lahuse intravenoosse infusiooni 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.

Zirabevi manustamine tuleb ajutiselt katkestada

- kui teil tekib väga kõrge vererõhk, mis vajab ravi vererõhku langetavate ravimitega;
- kui teil on probleeme operatsioonijärgse haavade paranemisega;
- kui teile tehakse operatsioon.

Zirabevi manustamine tuleb alatiseks lõpetada, kui teil tekib

- väga kõrge vererõhk, mis ei allu ravile vererõhku langetavate ravimitega, või järsk

- märkimisväärne vererõhu tõus;
- valgu leid uriinis, millega kaasnevad keha tursed;
- sooleseina mulgustus;
- ebatavaline torujas ühendus ehk uuris hingetoru ja söögitoru, siseelundite ja naha, tupe ja soolestiku mis tahes osade või muude kudede vahel, mille vahel normaalselt ühendus puudub (fistul), ja mida arst hindab tõsiseks;
- naha või sügavamate nahaaluste kudede tõsised nakkused;
- verehüüve arterites;
- verehüüve kopsuveresoontes;
- mis tahes tõsine verejooks.

Kui teile manustatakse liiga palju Zirabevi

- võib tekkida tõsine migreen. Sellisel juhul pidage kohe nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui Zirabevi annus jääb manustamata

- otsustab teie arst, millal manustada Zirabevi järgmine annus. Pidage nõu oma arstiga.

Kui te lõpetate ravi Zirabeviga

Zirabev-ravi lõpetamisel võib lõppeda toime kasvaja kasvule. Ärge lõpetage ravi Zirabeviga enne, kui olete oma arstiga nõu pidanud.

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 bevatsizumabi manustamisel koos keemiaraviga. See ei tähenda tingimata seda, et need kõrvaltoimed põhjustas just bevatsizumab.

Allergilised reaktsioonid

Allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb sellest kohe teatada arstile või meditsiinipersonalile. Nähud võivad olla muu hulgas hingamisraskus või valu rinnus. Samuti võivad tekkida naha punetus või õhetus või lööve, külmavärinad ja värisemine, iiveldus või oksendamine, turse, joobnud tunne, kiire südame löögisagedus ja teadvusekaotus.

Mis tahes allpool loetletud kõrvaltoime ilmnemisel vajate te kohest arstiabi.

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

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

Tõsised kõrvaltoimed, mida võib esineda **sageli** (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st), on:

- soolemulgustus;
- verejooks, sh 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 labajalgadel;
- vere punaliblede arvu vähenemine;
- energiapuudus;
- mao- või soolestiku häire;
- lihase- ja liigesevalu, lihasenõrkus;
- suukuivus koos janu ja/või vähenenud uriinierituse või uriini tumenemisega;
- suuõõne ja soolte, kopsude ja hingamisteede, suguelundite ja kuseteede limaskestast põletik;
- haavandid suus ja söögitorus, mis võivad olla valulikud ja põhjustada neelamisraskust;
- valu, sh peavalu, seljavalu ning valu vaagna- ja pärakupiirkonnas;
- piirdunud mäda kolle;
- nakkus, eriti vere- või põienakkus;
- ajuverevarustuse vähenemine või insult;
- unisus;
- ninaverejooks;
- südame löögisageduse (pulss) suurenemine;
- soolesulgus;
- kõrvalekalle uriinianalüüsis (valu leid uriinis);
- õhupuudus või madal vere hapnikusisaldus;
- naha ja sügavamate nahaaluste kudede nakkused;
- fistul: ebataoline torujas ühendus siseelundite ja naha või muude kudede vahel, mille vahel normaalselt ühendus puudub, sh 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 ühel 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:

- naha või sügavamate nahaaluste kudede tõsised nakkused, eriti kui teil on esinenud sooleseina mulgustus või haavade paranemise probleemid;
- negatiivne toime naiste viljastumisvõimele (täiendavad soovitusel vt lõigud pärast kõrvaltoimete loetelu);
- ajuhaigus, mille sümptomid on muuhulgas krampid, peavalu, segasus ja nägemishäired (posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom ehk PRES);
- sümptomid, mis viitavad normaalse ajutalitluse muutustele (peavalud, nägemishäired, segasus või krampid), ja kõrge vererõhk;
- veresoone seinade laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneürüsmid ja arteridissektsioonid);
- väga väikes(t)e veresoone(t)e ummistumine neerus;
- ebataoliselt kõrge vererõhk kopsuveresoontes, millega kaasneb normaalsest suurem koormus paremale südamepoolele;
- ninavaheseina (ninasõõrmeid eraldava kõhrelise seinaga) mulgustus;
- mao või soole mulgustus;
- mao- või peensoole limaskestast haavand või mulgustus (nähud võivad olla kõhuvalu, kõhupuhitus, must tõrvataoline väljaheide või vere esinemine väljaheites või okses);
- verejooks jämesoole alumisest osast;
- igemehaigused koos paljastunud lõualuuga, mis ei parane ja millega võib kaasneda valu ja ümbritseva koe põletik (täiendavad soovitusel vt lõigud pärast kõrvaltoimete loetelu);
- sapipõie mulgustus (sümptomid ja nähud võivad olla kõhuvalu, palavik ja iiveldus/oksendamine).

Mis tahes allpool loetletud kõrvaltoime ilmnemisel peate esimesel võimalusel arstiabi otsima.

Väga sagedased (võivad esineda enam kui ühel kasutajal 10-st) kõrvaltoimed, mis ei olnud tõsised, on:

- kõhukinnisus;
- isukaotus;
- palavik;
- probleemid silmadega (sh suurenenud pisaraeritus);
- muutused kõnes;
- maitsetundlikkuse muutus;
- nohu;
- kuiv nahk, naha ketendus ja põletik, naha värvuse muutus;
- kehakaalu langus;
- ninaverejooksud.

Sagedased (võivad esineda kuni ühel kasutajal 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 südamelihaseinfarkti;
- vere valgeliblede ja verehüübimises osalevate rakkude arvu vähenemine veres;
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- peavalu;
- väsimus;
- kõrge vererõhk.

Zirabev võib põhjustada ka kõrvalkaldeid arsti määratud laborianalüüsides. Need on muuhulgas vere valgeliblede, eriti neutrofiilide (teatud tüüpi vere valgelibled, mis aitavad kaitsta nakkuste eest) arvu vähenemine; valgu leid uriinis; kaaliumi, naatriumi või fosfori (mineraalne) sisalduse vähenemine veres; vere suhkrusisalduse suurenemine; vere alkaalse fosfataasi (ensüüm) aktiivsuse suurenemine; seerumi kreatiniinisalduse suurenemine (kreatiniin on valk, mille mõõtmiseks tehakse vereanalüüs, mis näitab, kui hästi teie neerud töötavad); hemoglobiini (hapnikku transportiv aine, mida leidub vere punalibledes) sisalduse vähenemine, mis võib olla tõsine.

Valu suus, hammastes ja/või lõualuus; turse või haavandid suuõõnes; tuimus või raskustunne lõualuus või hammaste logisemine. Need võivad olla lõualuukahjustuse (osteonekroos) nähud ja sümptomid. Teatage kohe oma arstile ja hambaarstile, kui teil tekib mõni nendest nähtudest või sümptomitest.

Menopausieelses eas naised (naised, kellel on menstruaaltsükkel veel säilinud) võivad märgata, et nende menstruaaltsükkel on muutunud ebakorrapäraseks või on menstruatsioonid ära jäänud ja nende viljakus võib väheneda. Kui kaalute rasestumist, pidage enne ravi alustamist nõu oma arstiga.

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

- silmamuna nakkus 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 Zirabevi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni: / 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...8 °C, välja arvatud juhul, kui infusioonilahuse ettevalmistamine on toimunud steriilses keskkonnas. Kui lahjendamine toimub steriilses keskkonnas, on Zirabev stabiilne kuni 35 päeva jooksul pärast lahjendamist temperatuuril 2 °C...8 °C ja kuni 48 tunni jooksul temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge kasutage Zirabevi, kui täheldate enne manustamist lahuses tahkeid osakesi või selle 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 Zirabev sisaldab

- Toimeaine on bevatsizumab. Üks ml kontsentrati sisaldab 25 mg bevatsizumabi. Üks 4 ml viaal sisaldab 100 mg bevatsizumabi. Üks 16 ml viaal sisaldab 400 mg bevatsizumabi.
- Teised koostisosad on sahharoos, merevaikhape, dinaatriumedetaat, polüsorbaat 80, naatriumhüdrokksiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi (vt lõik 2 „Zirabev sisaldab naatriumi“).

Kuidas Zirabev välja näeb ja pakendi sisu

Zirabev on infusioonilahuse kontsentrati. Kontsentrati on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni helepruun vedelik kummist punnkorgiga klaasviaalis. Üks viaal sisaldab 100 mg bevatsizumabi 4 ml lahuses või 400 mg bevatsizumabi 16 ml lahuses. Ühes Zirabevi pakendis on üks viaal.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgia

Tootja

Pfizer Service Company BV, Hoge Wei 10, Zaventem, 1930, Belgia

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel: +370 5 251 4000

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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