

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lextemy 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 25 mg bevasitsumabia*.
Jokainen 4 ml:n injektiopullo sisältää bevasitsumabia 100 mg.
Jokainen 16 ml:n injektiopullo sisältää bevasitsumabia 400 mg.
Laimennus- ja muut käsittelyohjeet, ks. kohta 6.6.

*Bevasitsumabi on rekombinantti humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu kiinankääpiöhamsterin munasarjasoluissa DNA-tekniikalla.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen 4 ml:n injektiopullo sisältää 4,196 mg natriumia
Jokainen 16 ml:n injektiopullo sisältää 16,784 mg natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleanruskea neste, jonka pH on 5,70 – 6,40 ja osmolaliteetti 0,251 – 0,311 Osm/kg, ei näkyviä hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lextemy on tarkoitettu metastasoitunutta paksu- tai peräsuolisyöpää sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon yhdessä fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa.

Lextemy on tarkoitettu metastasoitunutta rintasyöpää sairastavien aikuisten potilaiden ensilinjan hoitoon yhdessä paklitakselin kanssa. Lisätietoa ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2:sta (HER2) on annettu kohdassa 5.1.

Lextemy yhdessä kapesitabiinin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoitoon niille metastasoitunutta rintasyöpää sairastaville aikuisille potilaille, joille muu solunsalpaajahoido, mukaan lukien taksaanit tai antrasykliinit, ei sovellu. Lextemyä yhdessä kapesitabiinin kanssa ei pidä antaa potilaille, jotka ovat saaneet taksaania tai antrasykliiniä sisältävää adjuvanttihoitoa viimeisen 12 kuukauden aikana. Lisätietoa HER2:sta on annettu kohdassa 5.1.

Lextemy on tarkoitettu leikkaukseen soveltumatonta edennyt, metastasoitunutta tai uusiutunutta ei-pienisoluista keuhkasyöpää (muu kuin levyepiteelikarsinooma hallitsevana tyyppinä) sairastavien aikuisten potilaiden ensilinjan hoitoon yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa.

Lextemy yhdessä erlotinibin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoitoon niille leikkaukseen soveltumatonta, edennyttä, metastasoitunutta tai uusiutunutta ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluisia keuhkosyöpää sairastaville aikuisille potilaille, joiden syöpäsoluissa on epidermaalisen kasvutekijäreseptorin aktivoiva mutaatio (EGFR-mutaatiopositiivisuus) (ks. kohta 5.1).

Lextemy on tarkoitettu edennyttä ja/tai metastasoitunutta munuaissyöpää sairastavien aikuisten potilaiden ensilinjan hoitoon yhdessä interferoni alfa-2a:n kanssa.

Lextemy on tarkoitettu aikuisten potilaiden edenneen (FIGO-luokat IIIB, IIIC ja IV, International Federation of Gynecology and Obstetrics) epiteliaalisen munasarjasyövän, munanjohdinten syövän ja primaarin peritoneaalisen syövän ensilinjan hoitoon yhdessä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa (ks. kohta 5.1).

Lextemy yhdistettynä paklitakseliin ja sisplatiiniin tai vaihtoehtoisesti paklitakseliin ja topotekaaniin, jos potilaalle ei voi antaa platinahoitoa, on tarkoitettu aikuisille potilaille, joilla on persistoiva, uusiutunut tai metastasoitunut kohdunkaulan syöpä (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Lextemy on annettava syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Metastasoitunut paksu- tai peräsuolisyöpä (mCRC)

Lextemyn suositeltu annos on joko 5 mg/kg tai 10 mg/kg 2 viikon välein tai 7,5 mg/kg tai 15 mg/kg 3 viikon välein infuusiona laskimoon.

Hoitoa tulisi jatkaa sairauden etenemiseen asti tai kunnes ilmaantuu kohtuutonta toksisuutta.

Metastasoitunut rintasyöpä (mBC)

Lextemyn suositeltu annos on 10 mg/kg 2 viikon välein tai 15 mg/kg 3 viikon välein infuusiona laskimoon.

Hoitoa tulisi jatkaa sairauden etenemiseen asti tai kunnes ilmaantuu kohtuutonta toksisuutta.

Ei-pienisoluisen keuhkosyöpä (NSCLC)

Ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoito yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa

Lextemy annetaan yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa kuuden hoitosyklin ajan. Tämän jälkeen Lextemyä annetaan yksinään taudin etenemiseen asti.

Lextemyn suositeltu annos on 7,5 mg/kg tai 15 mg/kg 3 viikon välein infuusiona laskimoon.

Hoidon kliininen hyöty ei-pienisoluisesta keuhkosyöpää sairastavilla potilailla on osoitettu sekä 7,5 mg/kg että 15 mg/kg annoksilla (ks. kohta 5.1).

Hoitoa tulisi jatkaa sairauden etenemiseen asti tai kunnes ilmaantuu kohtuutonta toksisuutta.

EGFR-mutaatiopositiivisen (aktivoiva mutaatio) ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoito yhdessä erlotinibin kanssa

Ennen kuin hoito Lextemyn ja erlotinibin yhdistelmällä aloitetaan, potilaalta on testattava EGFR-mutaatio. On tärkeää valita hyvin validoitu ja vakaa menetelmä, jotta vältetään virheellisesti negatiiviset tai virheellisesti positiiviset määrittä tulokset.

Kun Lextemyä käytetään yhdessä erlotinibin kanssa, Lextemyn suositeltu annos on 15 mg/kg 3 viikon välein infuusiona laskimoon.

Lextemyn käyttöä yhdessä erlotinibin kanssa suositellaan jatkettavan, kunnes tauti etenee.

Erlotinibin annostus ja antotapa, ks. erlotinibin valmisteyhteenveto.

Edennyt ja/tai metastasoitunut munuaissyöpä (mRCC)

Lextemyn suositeltu annos on 10 mg/kg 2 viikon välein infuusiona laskimoon.

Hoitoa tulisi jatkaa sairauden etenemiseen asti tai kunnes ilmaantuu kohtuutonta toksisuutta.

Epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohdinten syöpä ja primaari peritoneaalinen syöpä

Ensilinjan hoito

Lextemy annetaan yhdessä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa kuuden hoitosyklin ajan. Tämän jälkeen Lextemyä annetaan yksinään taudin etenemiseen asti tai korkeintaan 15 kuukauden ajan tai kunnes ilmaantuu kohtuutonta toksisuutta riippuen siitä, mikä vaihtoehto tulee aikaisemmin.

Lextemyn suositeltu annos on 15 mg/kg 3 viikon välein infuusiona laskimoon.

Kohdunkaulan syöpä

Lextemy annostellaan yhdessä jommankumman solunsalpaajayhdistelmän kanssa: paklitakseli ja sisplatiini tai paklitakseli ja topotekaani.

Lextemyn suositeltu annos on 15 mg/kg, 3 viikon välein infuusiona laskimoon.

Hoitoa suositellaan jatkettavan kunnes tauti etenee tai ilmaantuu kohtuutonta toksisuutta (ks. kohta 5.1).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita hoidettaessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Bevasitsumabin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annostuksesta ei voida antaa suosituksia.

Bevasitsumabia ei ole asianmukaista käyttää pediatrien potilaiden paksusuoli-, peräsuoli-, rinta-, keuhko-, munasarja-, munanjohdin-, vatsakalvo-, kohdunkaula- ja munuaissyövän hoitoon.

Antotapa

Lextemy on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön. Aloitusannos annetaan 90 minuutin infuusiona laskimoon. Jos potilas sietää ensimmäisen infuusion hyvin, toinen infuusio voidaan antaa 60 minuutissa. Jos potilas sietää 60 minuutin infuusion hyvin, kaikki myöhemmät infuusiot voidaan antaa 30 minuutissa.

Valmistetta ei saa antaa nopeana eikä hitaana injektiona (boluksena) laskimoon.

Annostuksen pienentämistä haittavaikutusten vuoksi ei suositella. Tarvittaessa hoito on joko lopetettava tai keskeytettävä kohdassa 4.4 kuvatulla tavalla.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa. Lextemy-infuusioita ei saa antaa samanaikaisesti glukosiliuosten kanssa eikä sekoittaa niihin. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys kiinankääpiöhamsterin munasarjasoluissa (CHO) tuotetuille aineille tai muille yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotetuille ihmisen vasta-aineille (tai humanisoiduille vasta-aineille).
- Raskaus (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteen nimi ja eränumero on dokumentoitava selkeästi.

Maha-suolikanavan perforaatiot ja fistelit (ks. kohta 4.8)

Bevasitsumabilla hoidettavilla potilailla on suurentunut ruoansulatuskanavan ja sappirakon perforaatioiden vaara. Vatsaontelon sisäinen tulehdusprosessi saattaa olla riskitekijä ruoansulatuskanavan perforaatioille potilailla, joilla on metastasoitunut paksu- tai peräsuolisyöpä, ja siksi varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita. Bevasitsumabia persistoivan, uusiutuneen tai metastasoituneen kohdunkaulan syövän hoitoon saavilla potilailla maha-suolikanavan perforaatioiden riskitekijänä on aiemmin annettu sädehoito. Kaikki potilaat, joille maha-suolikanavan perforaatio kehittyi, olivat saaneet aiemmin sädehoitoa. Hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy ruoansulatuskanavan perforaatio.

Maha-suolikanavan ja emättimen väliset fistelit tutkimuksessa GOG-0240

Bevasitsumabia persistoivan, uusiutuneen tai metastasoituneen kohdunkaulan syövän hoitoon saavilla potilailla on emättimen ja maha-suolikanavan välille muodostuvien fistelien lisääntynyt riski (suoli-emätnifistelit). Suoli-emätnifistelien kehittymisen merkittävä riskitekijä on aiemmin annettu sädehoito. Kaikki potilaat, joille suoli-emätnifisteli kehittyi, olivat saaneet aiemmin sädehoitoa. Syövän uusiutuminen aiemmin sädehoidetulla alueella on suoli-emätnifistelien kehittymisen riskiä merkittävästi lisäävä tekijä.

Fistelit muualla kuin maha-suolikanavassa (ks. kohta 4.8)

Bevasitsumabilla hoidetuilla potilailla saattaa olla suurentunut fisteiden muodostumisen riski. Lopeta bevasitsumabihoito pysyvästi potilailla, joilla ilmenee trakeo-esophageaalinen (TE) fisteli tai muu asteen 4 fisteli [USA:n kansallisen syöpäinstituutin yleisten haittavaikutusten luokitus NCI-CTCAE, (versio 3.0)]. Tietoa bevasitsumabin käytön jatkamisesta potilailla, joilla on muita fisteileitä, on rajallisesti saatavana. Bevasitsumabin käytön lopettamista on harkittava myös, jos potilaalla on sisäinen fisteli muualla kuin maha-suolikanavan alueella.

Haavakomplikaatiot (ks. kohta 4.8)

Bevasitsumabi saattaa hidastaa haavojen paranemista. Vakavia haavojen paranemiseen liittyviä komplikaatioita, mukaan lukien anastomoosikomplikaatioita on raportoitu, jotkut näistä ovat olleet kuolemaan johtavia. Hoito tulisi aloittaa aikaisintaan 28 päivän kuluttua suuresta leikkauksesta tai vasta leikkaushaavan parannuttua täysin. Jos potilaalla esiintyy haavan paranemiseen liittyviä komplikaatioita hoidon aikana, lääkitys pitäisi keskeyttää, kunnes haava on täysin parantunut. Hoidosta tulisi pidättäytyä elektiivisen leikkauksen yli.

Nekrotisoivaa faskiittia, joskus jopa kuolemaan johtavia tapauksia, on raportoitu harvoin bevasitsumabihoitoa saavilla potilailla. Tila liittyy yleensä haavakomplikaatioihin, ruoansulatuskanavan perforaatioon tai fisteiden muodostumiseen. Bevasitsumabihoito pitää keskeyttää, jos potilaalle kehittyy nekrotisoiva faskiitti, ja asianmukainen hoito on aloitettava viipymättä.

Hypertensio (ks. kohta 4.8)

Bevasitsumabihoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt keskimääräistä enemmän hypertensiota. Kliiniset tiedot hoidon turvallisuudesta viittaavat siihen, että hypertensio ilmaantuminen on todennäköisesti annoksesta riippuvaista. Aikaisemmin todettu hypertensio tulee saada riittävästi hallintaan ennen bevasitsumabihoitoa aloittamista. Bevasitsumabin vaikutuksia ei ole tutkittu tapauksissa, joissa potilaalla on hoitamaton hypertensio hoitoa aloitettaessa. Verenpaineen seuranta suositellaan yleisesti hoidon aikana.

Useimmissa tapauksissa hypertensio on saatu riittävästi hallintaan käyttämällä kunkin potilaan tilanteeseen sopivaa (normaalia) verenpainelääkitystä. Sisplatiinipohjaista solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla ei suositella diureettien käyttöä verenpaineen hoidossa. Bevasitsumabi on lopetettava kokonaan, jos lääketieteellisesti merkittävää hypertensiota ei saada verenpainelääkityksellä riittävästi hallintaan tai, jos potilaalle kehittyy hypertensiivinen kriisi tai hypertensiivinen enkefalopatia.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) (ks. kohta 4.8)

Bevasitsumabilla hoidetuilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu tunnusmerkkejä ja oireita, jotka vastaavat PRES:ää. Tämä on harvinainen neurologinen häiriö, jonka yhteydessä voi esiintyä mm. seuraavia tunnusmerkkejä ja oireita: kouristuskohauksia, pääsärkyä, mielialan muutoksia, näköhäiriöitä tai kortikaalista sokeutta, johon saattaa liittyä hypertensiota. PRES-diagnoosi on varmennettava aivojen kuvantamisella – mieluiten magneettikuvauksella (MRI). Potilaille, joille kehittyy PRES, suositellaan erityisoireiden (myös hypertension) hoitoa sekä bevasitsumabihoitoa keskeyttämistä. Uudelleen aloitettavan bevasitsumabihoitoa turvallisuutta ei tunneta potilailla, joilla on aikaisemmin ollut PRES.

Proteinuria (ks. kohta 4.8)

Aikaisempi hypertensio saattaa lisätä proteinurian vaaraa bevasitsumabihoitoa aikana. Tutkimustulokset viittaavat siihen, että proteinuriat asteesta riippumatta saattavat olla yhteydessä annokseen (USA:n kansallisen syöpäinstituutin yleisten haittavaikutusten luokitus [NCI-CTCAE v. 3]). Proteinurian havaitsemiseksi on syytä tehdä virtsan liuskakoe ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Asteen 4 proteinuriaa (nefroottinen oireyhtymä) on havaittu enimmillään 1,4 %:lla bevasitsumabilla hoidetuista potilaista. Bevasitsumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy nefroottinen oireyhtymä (NCI-CTCAE v.3).

Valtimotukos (ks. kohta 4.8)

Kliinisissä tutkimuksissa valtimotukokseen liittyvät reaktiot, joita olivat aivohalvaukset, ohimenevät iskeemiset kohtaukset (TIA) ja sydäninfarktit, olivat yleisempiä bevasitsumabia ja solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla kuin pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneilla.

Bevasitsumabia ja solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut valtimotukoksia, tai jotka sairastavat diabetesta tai ovat yli 65-vuotiaita, on lisääntynyt riski valtimotukoksien ilmaantumiseen hoidon aikana. Varovaisuutta on noudatettava, kun näille potilaille annetaan bevasitsumabia.

Hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy valtimotukokseen liittyviä reaktioita.

Laskimotukos (ks. kohta 4.8)

Bevasitsumabia saavilla potilailla saattaa olla riski saada laskimotukoksia, mukaan lukien keuhkoembolia.

Potilailla, jotka ovat saaneet bevasitsumabia persistoivan, uusiutuneen tai metastasoituneen kohdunkaulan syövän hoitoon yhdistelmänä paklitakselin ja sisplatiinin kanssa, saattaa olla laskimotukosten lisääntynyt riski.

Bevasitsumabin käyttö on lopetettava potilailla, joilla ilmenee henkeä uhkaava (asteen 4) tromboembolinen reaktio, mukaan lukien keuhkoembolia (NCI-CTCAE v.3). Potilaita, joilla on asteen ≤ 3 tromboembolisia reaktioita, on seurattava tarkasti (NCI-CTCAE v.3).

Verenvuoto

Bevasitsumabi-potilailla on suurentunut verenvuotojen, erityisesti kasvaimeen liittyvien verenvuotojen, riski. Bevasitsumabi on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on asteen 3 tai 4 verenvuoto bevasitsumabihoidon aikana (NCI-CTCAE v.3), ks. kohta 4.8.

Potilaat, joilla oli kuvantamisen tai löydöksiä ja oireiden perusteella hoitamattomia keskushermostometastaaseja, poissuljettiin bevasitsumabilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista. Sen vuoksi keskushermostoverenvuotojen riskiä ei ole näillä potilailla prospektiivisesti arvioitu satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Potilaiden keskushermostoverenvuotoon viittaavia löydöksiä ja oireita on seurattava. Bevasitsumabihoito on keskeytettävä, jos kallonsisäisiä verenvuotoja ilmenee.

Bevasitsumabin turvallisuusprofiilia ei tunneta potilailla, joilla on synnynnäinen verenvuotoalttius tai hankinnainen vuotosairaus tai jotka saavat antikoagulantteja hoitoannoksina tromboembolian hoitoon ennen bevasitsumabihoidon aloittamista, sillä tällaisia potilaita ei otettu mukaan klinisiin tutkimuksiin. Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa hoito tällaisille potilaille. Asteen ≥ 3 verenvuotojen määrä ei kuitenkaan ole näyttänyt lisääntyvän, kun potilaille, joille kehittyi laskimotromboosi hoidon aikana, on annettu hoitoannoksina varfariinia samanaikaisesti bevasitsumabin kanssa (NCI-CTCAE v.3).

Keuhkoverenvuoto/veriyskä

Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla bevasitsumabi-potilailla saattaa olla riski vakavaan, joissakin tapauksissa kuolemaan johtavaan keuhkoverenvuotoon/veriyskään. Potilaita, joilla on äskettäin ilmennyt keuhkoverenvuotoa/veriyskää ($> 2,5$ ml verta), ei pidä hoitaa bevasitsumabilla.

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen bevasitsumabihoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

Sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.8)

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu sydämen vajaatoimintaan viittaavia reaktioita. Löydösten vakavuus vaihteli oireettomasta vasemman kammion ejektiofraktion laskusta sairaalahoitoa tai lääkitystä vaativaan oireelliseen sydämen vajaatoimintaan. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa bevasitsumabilla potilaita, joilla on kliinisesti merkittävä kardiovaskulaarinen sairaus, kuten aikaisemmin todettu sepelvaltimotauti tai sydämen vajaatoiminta.

Useimmilla potilailla, joilla ilmeni sydämen vajaatoimintaa, oli metastasoitunut rintasyöpä, ja he olivat saaneet aiemmin antrasykliinihoitoa tai sädehoitoa rintakehän seinämän vasemmalle puolelle, tai heillä oli muita sydämen vajaatoiminnan riskitekijöitä.

Tutkimuksessa AVF3694g sydämen vajaatoiminnan (kaikki asteet) esiintyvyys ei lisääntynyt antrasykliini-bevasitsumabi-haarassa pelkästään antrasykliinillä hoidettaviin verrattuna potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antrasykliiniä. Solunsalpaajan ja bevasitsumabin yhdistelmähoidossa asteen ≥ 3 sydämen vajaatoimintaa esiintyi jonkin verran useammin kuin pelkässä solunsalpaajahoidossa. Tämä on yhdenmukainen tulos muiden metastaattisten rintasyöpätutkimusten kanssa potilailla, jotka eivät olleet saaneet samanaikaisesti antrasykliiniä (NCI-CTCAE v.3) (ks. kohta 4.8).

Neutropenia ja infektiot (ks. kohta 4.8)

Myelotoksisilla solunsalpaajahoidoilla ja bevasitsumabilla hoidetuilla potilailla on havaittu pelkkää solunsalpaajahoidoa saaneisiin potilaisiin verrattuna enemmän vaikeaa neutropeniaa, kuumeista

neutropeniaa ja infektioita, joihin voi liittyä vakavaa neutropeniaa (mukaan lukien muutama kuolemaan johtanut tapaus). Näitä on pääasiassa esiintynyt yhdistelmähoidoissa, joissa on käytetty platina- tai taksaanipohjaista hoitoa ei-pienisoluisen keuhkosityövän tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon, sekä yhdistelmähoidoissa paklitakselin ja topotekaanin kanssa persistoivan, uusiutuneen tai metastasoituneen kohdunkaulan syövän hoitoon.

Yliherkkyyshäiriöt ja infuusioon liittyvät häiriöt (ks. kohta 4.8)

Potilailla saattaa olla suurentunut riski saada infuusioon liittyviä häiriöitä tai yliherkkyyshäiriöitä. Potilasta tulisi seurata tarkoin infuusion aikana ja sen jälkeen, kuten muillakin terapeuttisilla humanisoituilla monoklonaalisilla vasta-aineilla. Jos häiriö ilmenee, infuusio on keskeytettävä ja annettava asianmukaista hoitoa. Systemaattinen esilääkitys ei ole tarpeen.

Leukaluun osteonekroosi (ks. kohta 4.8)

Bevasitsumabihoitoa saaneilla syöpäpotilailla on raportoitu leukaluun osteonekroosia. Suurin osa tapauksista ilmeni potilailla, jotka olivat saaneet edeltävää tai samanaikaista laskimonsisäistä bisfosfonaattilääkitystä. Bisfosfonaattien laskimonsisäiseen käyttöön tiedetään liittyvän leukaluun osteonekroosin riski. Varovaisuutta on noudatettava, kun bevasitsumabia ja laskimonsisäisiä bisfosfonaatteja käytetään joko samanaikaisesti tai peräkkäin.

Invasiiviset hammastoimenpiteet on myös tunnistettu riskitekijäksi. Ennen bevasitsumabihoidon aloittamista on harkittava hampaiden kunnon tarkistamista ja tarkoituksenmukaista ehkäisevää hammashoitoa. Invasiivisia hammastoimenpiteitä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä, jos potilas on saanut aiemmin tai saa parhaillaan bisfosfonaatteja laskimonsisäisesti.

Silmänsisäinen käyttö

Bevasitsumabia ei ole kehitetty silmänsisäiseen käyttöön.

Silmät

Silmänsisäisestä annostelusta (käyttöaiheen ulkopuolinen käyttö) on raportoitu vakavia silmän haittavaikutuksia sekä yksittäistapauksina että rykelminä. Näissä tapauksissa on käytetty syövän hoitoon laskimonsisäisesti hyväksyttyä bevasitsumabia, joka oli uudelleenpakattu silmäkäyttöön. Näitä haittavaikutuksia ovat tarttuva endoftalmiitti, silmänsisäinen tulehdus esim. steriili endoftalmiitti, uveitti ja vitriitti; verkkokalvon irtauma, verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeäminen, kohonnut silmänpaine, silmänsisäinen verenvuoto esim. lasiaisverenvuoto tai verkkokalvoverenvuoto ja sidekalvoverenvuoto. Osasta näistä haittavaikutuksista on seurannut eriasteista näön heikkenemistä mukaan lukien pysyvää sokeutumista.

Silmänsisäisen annostelun aiheuttamat systeemiset vaikutukset

Kiertävien VEGF:n määrien on osoitettu alenevan silmänsisäisesti annetun anti-VEGF-hoidon seurauksena. Silmänsisäisten anti-VEGF -hoitojen on raportoitu aiheuttavan systeemisiä haittavaikutuksia mukaan lukien verenvuodot muualla kuin silmässä ja valtimon tromboemboliset häiriöt.

Munasarjojen toimintavajaus / hedelmällisyys

Bevasitsumabi saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 4.8). Sen vuoksi hedelmällisyyden säilyttämissuunnitelmasta on keskusteltava hedelmällisessä iässä olevien naisten kanssa ennen bevasitsumabihoidon aloittamista.

Lextemy sisältää natriumia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 4,196 mg natriumia per 4 ml:n injektioampulli, joka vastaa 0,21% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäisaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 16,784 mg natriumia per 16 ml:n injektioampulli, joka vastaa 0,84 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäisaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antineoplastisten aineiden vaikutus bevasitsumabin farmakokinetiikkaan

Populaatiofarmakokineettisten analyysien tulosten perusteella samanaikaisesti käytetyillä solunsalpaajilla ei ollut kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta bevasitsumabin farmakokinetiikkaan. Bevasitsumabin puhdistumassa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eikä kliinisesti oleellista eroa potilasryhmissä, jotka saivat bevasitsumabia monoterapiana tai yhdessä interferonialfa-2a:n, erlotinibin tai solusalpaajien (IFL, 5-FU/LV, karboplatiini/paklitakseli, kapesitabiini, doksorubisiini tai sisplatiini/gemsitabiini) kanssa.

Bevasitsumabin vaikutus muiden antineoplastisten aineiden farmakokinetiikkaan

Bevasitsumabilla ei havaittu kliinisesti oleellista yhteisvaikutusta samanaikaisesti käytetyn interferonialfa-2a:n, erlotinibin (ja sen aktiivisen metaboliitin OSI-420:n) eikä solunsalpaajien irinotekaanin (ja sen aktiivisen metaboliitin SN38:n), kapesitabiinin, oksaliplatiinin (määritettynä vapaan ja kokonaisplatinamäärän mittauksella) ja sisplatiinin farmakokinetiikkaan. Bevasitsumabin vaikutuksesta gemsitabiinin farmakokinetiikkaan ei voida tehdä päätelmiä.

Bevasitsumabin ja sunitinibimaleaatin yhteiskäyttö

Kahdessa kliinisessä mRCC-tutkimuksessa raportoitiin mikroangiopaattista hemolyyttistä anemiasia (MAHA) 7 potilaalla 19:stä, joille annettiin yhdistelmähoitona bevasitsumabia (10 mg/kg 2 viikon välein) ja sunitinibimaleaattia (50 mg päivässä).

MAHA on hemolyyttinen sairaus, jossa voi esiintyä punasolujen pirstoutumista, anemiasia ja trombosytopeniasia. Muutamalla potilaalla havaittiin lisäksi kohonnutta verenpainetta (mukaan lukien hypertensiivinen kriisi), seerumin kreatiniinitason nousua ja neurologisia oireita. Kaikki nämä löydökset palautuivat normaaliksi bevasitsumabi- ja sunitinibimaleaattilääkitysten lopettamisen jälkeen (ks. verenpaine, proteinuria ja PRES kohdassa 4.4).

Platina- tai taksaanipohjainen yhdistelmähoito (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)

Vaikeiden neutropenioiden, kuumeisten neutropenioiden ja sellaisten infektioiden, joihin voi liittyä vaikeaa neutropeniasia (mukaan lukien muutama kuolemaan johtanut tapaus), esiintyvyys on lisääntynyt. Näitä on pääasiassa esiintynyt yhdistelmähoidoissa, joissa on käytetty platina- tai taksaanipohjaista hoitoa ei-pienisoluisen keuhkosityövän tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon.

Sädehoito

Bevasitsumabin kanssa samanaikaisesti annetun sädehoidon turvallisuutta ja tehoa ei tunneta.

Monoklonaalisen EGFR vasta-aineen ja bevasitsumabia sisältävän solunsalpaajahoidon yhteiskäyttö

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Monoklonaalista EGFR vasta-ainetta ei pidä antaa yhdessä bevasitsumabia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa metastasoituneeseen paksu- ja peräsuolisyöpään. Satunnaistettujen faasi III tutkimusten (PACCE ja CAIRO-2) tulokset viittaavat, että monoklonaalisten EGFR vasta-aineiden (panitumumabi ja setuksimabi) lisääminen bevasitsumabia sisältävään solunsalpaajahoittoon lyhentää taudin etenemisvapaata aikaa ja/tai kokonaiselinaikaa sekä lisää toksisuutta verrattuna potilaisiin, jotka saavat pelkästään bevasitsumabia sisältävää solunsalpaajahoidoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta hoidon jälkeen.

Raskaus

Bevasitsumabin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tutkimustietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, kuten epämuodostumia (ks. kohta 5.3). IgG-vasta-aineiden tiedetään läpäisevän istukan, ja bevasitsumabin arvellaan estävän angiogeneesiä sikiössä ja näin ollen sen epäillään aiheuttavan vakavia syntymävaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Valmisteen markkinoille

tulon jälkeen on havaittu sikiön kehityshäiriöitä, kun äiti on saanut pelkästään bevasitsumabihoitoa tai bevasitsumabia yhdistelmänä tunnetusti sikiötoksisten solunsalpaajien kanssa (ks. kohta 4.8). Bevasitsumabille on vasta-aihe raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö bevasitsumabi ihmisen rintamaitoon. Koska äidin IgG erittyy maitoon, ja bevasitsumabi saattaa vahingoittaa sikiön kasvua ja kehitystä (ks. kohta 5.3), imettäminen on keskeytettävä hoidon ajaksi ja imettämistä ei saa aloittaa ennen kuin aikaisintaan kuuden kuukauden kuluttua viimeisestä bevasitsumabiannoksesta.

Hedelmällisyys

Toistuvilla annoksilla tehdyt toksisuuskokeet eläimillä osoittavat, että bevasitsumabilla saattaa olla haitallisia vaikutuksia naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Faasin III alatutkimuksessa, jossa potilaat saivat liitännäishoitoa paksusuolisyöpään, premenopausaalisilla naisilla uusien munasarjojen toimintavajaustapausten määrä lisääntyi bevasitsumabiryhmässä plaseboryhmään verrattuna. Bevasitsumabihoidon keskeyttämisen jälkeen munasarjojen toiminta parani suurimmalla osalla potilaista. Bevasitsumabin pitkäaikaisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Bevasitsumabilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Bevasitsumabin käytön yhteydessä on kuitenkin raportoitu uneliaisuutta ja synkopeeta (ks. kohta 4.8, taulukko 1). Jos potilaalla on näkö- tai keskittymiskykyyn tai reaktiokykyyn vaikuttavia oireita, potilasta on neuvottava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita niin kauan kunnes tällaiset oireet häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Bevasitsumabin yleinen turvallisuusprofiili perustuu kliinisissä tutkimuksissa saatuihin tietoihin yli 5 700 potilaasta, joilla oli erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, ja joita hoidettiin pääasiassa bevasitsumabin ja solunsalpaajien yhdistelmähoidoilla.

Vakavimmat haittavaikutukset olivat

- ruoansulatuskanavan perforaatiot (ks. kohta 4.4)
- verenvuoto, mukaan lukien keuhkoverenvuoto/veriyskä, joka on yleisempää ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4)
- valtimotukos (ks. kohta 4.4).

Yleisimmin todetut haittavaikutukset bevasitsumabia kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla olivat hypertensio, uupumus tai voimattomuus, ripuli ja vatsakipu.

Kliinisten turvallisuustietojen analyysit viittaavat siihen, että hypertension ja proteinurian esiintyminen bevasitsumabihoidon yhteydessä on todennäköisesti annoksesta riippuvaista.

Haittavaikutustaulukko

Tässä osiossa käytetään seuraavia yleisyyssluokkia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyssluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukoissa 1 ja 2 on esitetty haittavaikutukset, jotka liittyvät bevasitsumabin käyttöön yhdessä erilaisten solunsalpaajahoitojen kanssa useissa eri käyttöaiheissa perustuen MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) -termistöön.

Taulukossa 1 esitetään yleisyysluokan mukaan kaikki haittavaikutukset, joilla todettiin syy-yhteys bevasitsumabihoitoon

- vertailemalla ilmaantuvuutta kliinisten tutkimusten hoitohaarojen välillä (eron verrokkiryhmään nähden oli oltava NCI-CTCAE-vaikeusasteen 1–5 haittavaikutusten osalta vähintään 10 % ja NCI-CTCAE-vaikeusasteen 3–5 haittavaikutusten osalta vähintään 2 %)
- arvioimalla myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä turvallisuustutkimuksia
- spontaaniraportoinnissa
- epidemiologisissa tutkimuksissa, non-interventiotutkimuksissa tai havainnoivissa tutkimuksissa
- yksittäisten tapauselostusten arvioinnin perusteella.

Taulukossa 2 esitetään vaikea-asteisten haittavaikutusten esiintyvyys. Vaikea-asteiset reaktiot määriteltiin haittatapahtumiksi, jos ero verrokkiryhmään nähden oli NCI-CTCAE-vaikeusasteen 3–5 haittatapahtumien osalta vähintään 2 %. Taulukossa 2 esitetään myös haittavaikutukset, jotka myyntiluvanhaltija katsoo kliinisesti merkittäviksi tai vaikea-asteisiksi.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeiset haittavaikutukset esitetään soveltuvien osien sekä taulukossa 1 että 2. Tarkempaa tietoa näistä valmisteen markkinoille tulon jälkeisistä haittavaikutuksista esitetään taulukossa 3.

Haittavaikutukset on listattu yleisyysluokittain alla olevissa taulukoissa käyttäen suurinta esiintymistiheyttä mistä tahansa käyttöaiheesta.

Osa haittavaikutuksista on solunsalpaajahoidon yhteydessä yleisesti esiintyviä reaktioita. Bevasitsumabi saattaa voimistaa näitä reaktioita, jos sitä käytetään yhdistelmänä solunsalpaajien kanssa. Mahdollisia reaktioita ovat pegyloituun liposomaaliseen doksorubisiiniin tai kapesitabiiniin liittyvä käsi- jalkaoireyhtymä, paklitakseliiniin tai oksaliplatiiniin liittyvä perifeerinen sensorinen neuropatia, paklitakseliiniin liittyvät kynsitoksisuudet tai alopesia ja erlotinibiiniin liittyvä paronykia.

Taulukko 1: Haittavaikutukset yleisyysluokan mukaan

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Infektiot		Sepsis Absessi ^{b,d} Selluliitti Infektio Virtsatieinfektio	Nekrotisoiva faskiitti ^a		
Veri ja imukudos	Kuumeinen neutropenia Leukopenia Neutropenia ^b Trombosytopenia	Anemia Lymfopenia			
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys Infuusioon liittyvät reaktiot ^{a,b,d}			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia Hypomagnesiemia Hyponatremia	Elimistön kuivuminen			
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia ^b Dysartria Päänsärky Makuhäiriö	Aivohalvaus Synkopee Uneliaisuus	Posteriorinen reversiibeli enkefalopatia aoireyhtymä ^{a,b,d}	Hypertensiivinen enkefalopatia ^a	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Silmät	Silmäsairaus Lisääntynyt kyynelnesteen eritys				
Sydän		Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ^{b,d} Supraventrikulaarinen takykardia			
Verisuonisto	Hypertensio ^{b,d} Tromboembolia (laskimoiden) ^{b,d}	Tromboembolia (valtimossa) ^{b,d} Verenvuoto ^{b,d} Syvä laskimotromboosi			Renaalinen tromboottinen mikroangiopatia ^{a,b} Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dyspnea Riniitti Nenäverenvuoto Yskä	Keuhkoverenvuoto / veriyskä ^{b,d} Keuhkoembolia Hypoksia Dysfonia ^a			Pulmonaalihypertensio ^a Nenän väliseinän perforaatio ^a
Ruoansulatuselimistö	Peräsuolen verenvuoto Suutulehdus Ummetus Ripuli Pahoinvointi Oksentelu Vatsakipu	Mahasuolikanavan perforaatio ^{b,d} Suolen perforaatio Ileus Suolitukos Rektovaginaaliset fistelit ^{d,e} Maha-suolikanavan häiriöt Proktalgia			Maha-suolikanavan haavaumat ^a
Maksa ja sappi					Sappirakon perforaatio ^{a,b}
Iho ja ihonalainen kudος	Haavakomplikaatiot ^{b,d} Eksfoliativinen dermatiitti Ihon kuivuus Ihon värimuutokset	Käsi- jalkaoireyhtymä			
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu Lihassärky	Fisteli ^{b,d} Lihas- heikkous Selkäkipu			Leukaluun osteonekroosi ^{a,b} Ei alaleukaluuhun liittyvä osteonekroosi ^{a,f}
Munuaiset ja virtsatiet	Proteinuria ^{b,d}				

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Sukupuolieliimet ja rinnat	Munasarjojen toimintavajaus ^{b, c, d}	Lantiokipu			
Synnynäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt					Sikiön kehityshäiriöt ^{a, b}
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus Uupumus Kuume Kipu Limakalvotulehdus	Letargia			
Tutkimukset	Painon lasku				

Kun haittavaikutus havaittiin kliinisissä tutkimuksissa sekä kaikkina vaikeusasteina että vaikeusasteen 3–5 haittavaikutuksena, esiintyvyys on ilmoitettu suurimman esiintyvyyden mukaan. Tietoja ei ole korjattu eripituisten hoitoaikojen suhteen.

^a Lisätietoja on taulukossa 3. Raportoidut haittavaikutukset markkinoille tulon jälkeen.

^b Termit edustavat yhdistettyjä haittatapahtumia, jotka kuvaavat lääketieteellisiä käsitteitä eivätkä niinkään yhtä sairautta tai MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) termiä. Tähän ryhmään kuuluvia termejä voi yhdistää sama taustalla oleva patofysiologia (esim. yhdistetyt tiedot valtimoperäisistä tromboembolisista tapahtumista sisältävät aivoverenkierron häiriön, sydäninfarktin, ohimenevän aivoverenkierron häiriön ja muut valtimotukokset).

^c Perustuu tutkimuksen NSABP C-08 alatutkimukseen, jossa oli 295 potilasta.

^d Lisätietoja on jäljempänä kohdassa Lisätietoja valikoiduista vakavista haittavaikutuksista.

^e Rektovaginaaliset fistelit ovat yleisin tyyppi maha-suolikanavan ja emättimen välisistä fisteleistä.

^f Havaittu ainoastaan pediatriassa populaatiossa.

Taulukko 2: Vaikea-asteiset haittavaikutukset yleisyyden mukaan

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Tuntematon
Infektiot		Sepsis Selluliitti Absessi ^{a, b} Infektio Virtsatieinfektio	Nekrotisoiva faskiitti ^c
Veri ja imukudos	Kuumeinen neutropenia Leukopenia Neutropenia ^a Trombosytopenia	Anemia Lymfopenia	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys Infuusioreaktiot ^{a, b, c}
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Kuivuminen Hyponatremia	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Tuntematon
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia ^a	Aivoverenkiertohäiriö Synkopee Uneliaisuus Päänsärky	Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä ^{a,b,c} Hypertensiivinen enkefalopatia ^c
Sydän		Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ^{a,b} Supraventrikulaarinen takykardia	
Verisuonisto	Hypertensio ^{a,b}	Tromboembolia (valtimoiden) ^{a,b} Verenvuoto ^{a,b} Tromboembolia (laskimoiden) ^{a,b} Syvä laskimotromboosi	Renaalinen tromboottinen mikroangiopatia ^{b,c} Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Keuhkoverenvuoto/veriyskä ^{a,b} Keuhkoembolia Nenäverenvuoto Dyspnea Hypoksia	Keuhkoverenpainetauti ^c Nenän väliseinän perforaatio ^c
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Pahoinvointi Oksentelu Vatsakipu	Suoliperforaatio Sykkyräsuolitukos Suolitukos Rektovaginaaliset fistelit ^{c,d} Ruoansulatuskanavan häiriö Suutulehdus Proktalgia	Maha-suolikanavan perforaatio ^{a,b} Maha-suolikanavan haavaumat ^c Peräsuolen verenvuoto
Maksa ja sappi			Sappirakon perforaatio ^{b,c}
Iho ja ihonalainen kudος		Haavakomplikaatiot ^{a,b} Käsi-jalkaoireyhtymä (kämmenien ja jalkapohjien erytrodysestesia)	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Fisteli ^{a,b} Lihaskipu Nivelkipu Lihashyökkös Selkäkipu	Leukaluun osteonekroosi ^{b,c}
Munuaiset ja virtsatiet		Proteinuria ^{a,b}	
Sukupuolielimet ja rinnat		Lantiokipu	Munasarjojen toimintavajaus ^{a,b}
Synnytykselliset ja perinnölliset/geeneettiset häiriöt			Sikiön kehityshäiriöt ^{a,c}
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus Uupumus	Kipu Letargia Limakalvotulehdus	

Taulukossa 2 esitetään vaikea-asteisten haittavaikutusten esiintyvyys. Vaikea-asteiset reaktiot tarkoittavat tässä NCI-CTCAE-luokituksen mukaisia asteen 3–5 haittatapahtumia, joiden esiintyvyydessä oli kliinisten tutkimusten verrokkiryhmään verrattuna vähintään 2 %:n ero. Taulukossa 2 esitetään myös haittavaikutukset, joiden myyntiluvan haltija katsoo olevan kliinisesti merkittäviä tai vaikea-asteisia. Näitä kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa, mutta vaikeusasteen 3–5 reaktioissa ei todettu vähintään 2 % eroa verrokkiryhmään verrattuna. Taulukossa 2 esitetään myös vain valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut kliinisesti merkittävät haittavaikutukset, joiden esiintyvyys ja NCI-CTCAE-luokituksen mukainen vaikeusaste ovat tuntemattomat. Nämä kliinisesti merkittävät reaktiot on siksi mainittu taulukon 2 sarakkeessa, jonka otsikko on Yleisyys tuntematon.

^a Termit edustavat yhdistettyjä haittatapahtumia, jotka kuvaavat lääketieteellisiä käsitteitä eivätkä niinkään yhtä sairautta. Tähän ryhmään kuuluvia termejä voi yhdistää sama taustalla oleva patofysiologia (esim. tiedot valtimoperäisistä tromboembolisista tapahtumista, joita olivat aivoverenkierron häiriö, sydäninfarkti, ohimenevä aivoverenkierron häiriö ja muut valtimotukokset).

^b Lisätietoja on jäljempänä kohdassa Lisätietoja valikoiduista vakavista haittavaikutuksista.

^c Lisätietoja on Taulukossa 3. Raportoidut haittavaikutukset markkinoille tulon jälkeen.

^d Rektovaginaaliset fistelit ovat yleisin tyyppi maha-suolikanavan ja emättimen välisistä fisteleistä.

Valikoitujen vakavien haittavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuskanavan perforaatiot ja fistelit (ks. kohta 4.4)

Bevasitsumabihoitoon on liittynyt vakavia ruoansulatuskanavan perforaatiotapauksia.

Ruoansulatuskanavan perforaatioiden esiintymistiheydeksi on raportoitu ei-pienisoluisen keuhkosityövän (muu kuin levyepiteelikarsinooma hallitsevana tyyppinä) kliinisissä tutkimuksissa alle 1 %, metastoituneen rintasyövän tutkimuksissa enimmillään 1,3 %, metastasoituneen munuaissyövän tai munasarjasyövän tutkimuksissa enimmillään 2 % ja metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän (maha-suolikanavan fistelit ja absessit mukaan lukien) tutkimuksissa enimmillään 2,7 %. Kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus GOG-0240) maha-suolikanavan perforaatioita (kaikkia vaikeusasteita) raportoitiin persistoivaa, uusiutunutta tai metastasoitunutta kohdunkaulan syöpää sairastaneilla potilailla 3,2 %:lla potilaista. Näistä kaikki potilaat olivat aiemmin saaneet lantion alueen sädehoitoa.

Näiden tapahtumien tyyppi ja vakavuus vaihtelivat: lievin tapahtuma oli vatsan natiivikuvassa havaittu vapaa ilma, joka hävisi ilman hoitoa, ja vaikein oli kuolemaan johtanut suoliperforaatio, johon liittyi vatsaontelon absessi. Joissakin tapauksissa taustalla oli piilevä vatsaontelonsisäinen tulehdus, jonka aiheuttaja oli joko mahahaava, kasvaimen nekroosi, divertikuliitti tai solunsalpaajahoitoon liittynyt koliitti.

Noin kolmanneksen vakavista maha-suolikanavan perforaatioista raportoitiin johtaneen potilaan kuolemaan, mikä vastaa 0,2–1 % kaikista bevasitsumabihoitoa saaneista potilaista.

Maha-suolikanavan fisteileitä (kaikkia vaikeusasteita) on raportoitu bevasitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa enimmillään 2 %:lla metastasoitunutta paksu- tai peräsuolisyöpää ja munasarjasyöpää sairastavista potilaista, mutta niitä raportoitiin harvinaisempina tapauksina myös muuntyyppistä syöpää sairastavilla potilailla.

Maha-suolikanavan ja emättimen väliset fistelit tutkimuksessa GOG-0240

Suoli-emätfisteleiden ilmaantuvuus oli persistoivaa, uusiutunutta tai metastasoitunutta kohdunkaulan syöpää sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa 8,3 % bevasitsumabihoitoa saaneilla potilailla ja 0,9 % verrokkipotilailla. Näistä kaikki potilaat olivat aiemmin saaneet lantion alueen sädehoitoa. Suoli-emätfisteileitä esiintyi bevasitsumabia ja solunsalpaajahoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä yleisemmin niillä potilailla, joilla syöpä oli uusiutunut sädehoidetulla alueella (16,7 %), verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet aiemmin sädehoitoa ja/tai joilla syöpä ei ollut uusiutunut aiemmin sädehoidetulla alueella (3,6 %). Pelkästään solunsalpaajahoitoa saaneen vertailuryhmän potilaiden vastaavat esiintyvyydet olivat 1,1 % ja 0,8 %. Potilailla, joille suoli-emätfisteli kehittyi, saattoi olla myös kirurgista hoitoa vaativia suolitukoksia sekä suoliavanne.

Muut kuin maha-suolikanavan fistelit (ks. kohta 4.4)

Bevasitsumabin käyttöön on liittynyt vakavia, myös kuolemaan johtaneita, fistelitapauksia.

Persistoivaa, uusiutunutta tai mestastasoitunutta kohdunkaulan syöpää sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (GOG-240) 1,8 %:lla bevasitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 1,4 %:lla verrokkipotilaista raportoitiin muu kuin maha-suolikanavan fisteli. Näitä olivat emätin-, virtsarakko- tai naisen sukuelinfistelit.

Muualla kuin maha-suolikanavan alueella esiintyviä (esim. bronkopleuraalisia ja biliaarisia) fisteleitä on raportoitu melko harvoin ($\geq 0,1\%$ - $<1\%$) eri käyttöaiheissa. Fisteleitä on raportoitu myös myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä haittavaikutusseurannassa.

Tapahtumat raportoitiin hoidon eri vaiheissa (yhdestä viikosta yli yhteen vuoteen bevasitsumabihoidon aloittamisesta), kuitenkin useimmat tapaukset ilmenivät hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana.

Haavojen paraneminen (ks. kohta 4.4)

Koska bevasitsumabi saattaa hidastaa haavojen paranemista, suljettiin faasi III kliinisistä tutkimuksista pois ne potilaat, joille oli tehty suuri leikkaus tutkimusta edeltäneiden 28 vuorokauden aikana.

Metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla, joille oli tehty suuri leikkaus 28–60 vuorokautta ennen bevasitsumabihoidon aloittamista, ei havaittu leikkauksen jälkeisten verenvuotojen tai haavakomplikaatioiden suurentunutta riskiä. Leikkauksen jälkeistä verenvuotoa tai haavakomplikaatioita 60 päivän sisällä suuresta leikkauksesta esiintyi enemmän, jos potilas oli bevasitsumabihoidossa leikkauksen aikana. Esiintymistiheys vaihteli 10 %:n (4/40) ja 20 %:n (3/15) välillä.

Vakavia haavojen paranemiseen liittyviä komplikaatioita, mukaan lukien anastomoosikomplikaatioita on raportoitu, jotkut näistä ovat olleet kuolemaan johtavia.

Paikallisesti uusiutuneen ja metastasoituneen rintasyövän kliinisessä tutkimuksessa asteiden 3–5 haavojen paranemiseen liittyviä komplikaatioita havaittiin korkeintaan 1,1 %:lla bevasitsumabia saaneista potilaista. Vastaavasti kontrolliryhmän potilailla komplikaatioita esiintyi jopa 0,9 %:lla potilaista (NCI-CTCAE v.3).

Munasarjasyövän kliinisissä tutkimuksissa asteiden 3–5 haavojen paranemiseen liittyviä komplikaatioita havaittiin korkeintaan 1,8 %:lla potilaista bevasitsumabihaarassa ja 0,1 %:lla kontrollihaarassa (NCI-CTCAE v.3).

Hypertensio (ks. kohta 4.4)

Kliinisissä tutkimuksissa, tutkimusta JO25567 lukuun ottamatta, hypertension kokonaisilmaantuvuus oli bevasitsumabihoitoa saaneissa ryhmissä enintään 42,1 % (kaikki vaikeusasteet), kun taas vertailuryhmissä hypertensiota raportoitiin enimmillään 14 %:lla potilaista. NCI-CTC-asteiden 3–4 hypertensiota esiintyi kaikkiaan 0,4–17,9 %:lla bevasitsumabia saaneista potilaista. Bevasitsumabilla ja solunsalpaajilla hoidetuilla potilailla asteen 4 hypertensiota (hypertensiivinen kriisi) esiintyi enintään 1,0 %:lla potilaista. Samaa solunsalpaajahoitoa ilman bevasitsumabia saaneilla potilailla luku oli enintään 0,2 %.

Tutkimuksessa JO25567 minkä tahansa asteista hypertensiota havaittiin 77,3 %:lla potilaista, jotka saivat bevasitsumabia yhdistelmänä erlotinibin kanssa EGFR-mutaatiopositiivisen (aktivoiva mutaatio) ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitona, verrattuna 14,3 %:iin potilaista, joita hoidettiin pelkästään erlotinibillä. Asteen 3 hypertensiota esiintyi 60,0 %:lla bevasitsumabihoitoa yhdistelmänä erlotinibin kanssa saaneista potilaista verrattuna 11,7 %:iin potilaista, jotka saivat hoitoa pelkästään erlotinibillä. Asteen 4 tai asteen 5 hypertensiota ei esiintynyt.

Hypertensio saatiin yleensä hallintaan oraalisilla verenpainelääkkeillä, kuten ACE:n estäjillä, diureeteilla ja kalsiuminestäjillä. Se johti harvoin bevasitsumabihoidon keskeyttämiseen tai sairaalahoitoon.

Hypertensiivistä enkefalopatiaa on raportoitu hyvin harvoin ja muutama tapaus on ollut kuolemaan johtava.

Bevasitsumabihoitoon liittyvän hypertension riski ei ollut sidoksissa potilaiden alkutilannetta kuvaaviin muuttujiin, taustalla olevaan sairauteen eikä samanaikaiseen hoitoon.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (ks. kohta 4.4)

Bevasitsumabilla hoidetuilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu tunnusmerkkejä ja oireita, jotka vastaavat PRES:ä, joka on harvinainen neurologinen häiriö. Se saattaa ilmentyä kouristuskohdauksina, päänsärkinä, mielialan muutoksina, näköhäiriöinä tai kortikaalisena sokeutena, joihin saattaa liittyä lisäksi hypertensiota. PRES:n kliininen ilmiö on usein epäspesifinen ja siksi PRES-diagnoosi vaatii varmentamisen aivojen kuvantamisella – mieluiten magneettikuvauksella (MRI).

Potilaille, joille kehittyy PRES, suositellaan oireiden varhaista tunnistamista ja nopeaa erityisoireiden hoitoa mukaan lukien verenpaineen hallinta (jos vaikea hallitsematon verenpaine) sekä lisäksi bevasitsumabi-hoidon keskeyttämistä. Oireet tavallisesti häviävät tai lieventyvät muutamassa päivässä hoidon keskeyttämisen jälkeen, vaikka erällä potilailla ilmenee joitakin neurologisia jälkitiloja. Uudelleen aloitettavan bevasitsumabihoitoon turvallisuutta ei tunneta potilailla, joilla on aikaisemmin ollut PRES.

PRES:ä on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa yhteensä kahdeksan tapausta, joista kahdessa tapauksessa radiologista varmennusta ei ole tehty magneettikuvauksella.

Proteinuria (ks. kohta 4.4)

Kliinisissä tutkimuksissa proteinuriaa on raportoitu 0,7–54,7 %:lla bevasitsumabia saaneista potilaista.

Proteinurian vakavuus vaihteli kliinisesti oireettomasta, ohimenevästä ja tuskin havaittavasta proteinuriasta nefrootiseen oireyhtymään. Valtaosassa tapauksista kyseessä oli asteen 1 proteinuria (NCI-CTCAE v.3). Asteen 3 proteinuriaa raportoitiin korkeintaan 10,9 %:lla hoidetuista potilaista. Asteen 4 proteinuriaa (nefrootinen oireyhtymä) esiintyi enintään 1,4 %:lla hoidetuista potilaista. Virtsan proteiinimääritystä suositellaan ennen bevasitsumabihoitoon aloittamista. Useimmissa kliinisissä tutkimuksissa bevasitsumabihoitoa ei aloitettu/jatkettu, jos virtsan proteiinimäärä oli ≥ 2 g/24 h, vaan odotettiin, kunnes se palautui alle 2 g:aan/24 h.

Verenvuoto (ks. kohta 4.4)

Kaikkia käyttöaiheita koskevissa kliinisissä tutkimuksissa NCI-CTCAE v.3 -luokituksen asteiden 3–5 verenvuototapahtumien kokonaisesiintyvyys vaihteli 0,4 %:sta 6,9 %:iin bevasitsumabihoitoa saaneilla potilailla verrattuna korkeintaan 4,5 %:iin solunsalpaajakontrolliryhmän potilailla.

Asteen 3–5 verenvuotoja raportoitiin persistoivaa, uusiutunutta tai metastasoitunutta kohdunkaulan syöpää sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus GOG-0240) enimmillään 8,3 %:lla bevasitsumabia paklitakselin ja topotekaanin kanssa yhdistelmänä saaneista potilaista verrattuna enintään 4,6 %:iin paklitakseli- ja topotekaanihoitoa saaneista potilaista.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut verenvuototapahtumat olivat pääasiassa kasvaimen liittyneitä verenvuotoja (ks. jäljempänä) sekä lieviä iho- ja limakalvoverenvuotoja (esim. nenäverenvuoto).

Kasvaimen liittyvät verenvuodot (ks. kohta 4.4)

Runsasta tai massiivista keuhkoverenvuotoa/veriyskää on havaittu pääasiassa ei-pienisoluista keuhkosityöpää koskevissa tutkimuksissa. Mahdollisia verenvuodon riskitekijöitä ovat levyepiteelikarsinooma, hoito antireumaattisilla/tulehduskipulääkkeillä, verenohennuslääkitys, aikaisempi sädehoito, bevasitsumabihoito, aikaisemmin todettu ateroskleroosi, kasvaimen keskeinen sijainti ja kasvaimen kavitaatio ennen hoitoa tai sen aikana. Ainoat tekijät, joilla oli tilastollisesti merkitsevä korrelaatio verenvuodon kanssa, olivat bevasitsumabihoito ja levyepiteelikarsinooma. Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia potilaita, joiden syöpä oli levyepiteelikarsinoomaa tai

sekasoluista tyyppiä (levyepiteelikarsinoma hallitsevana tyyppinä), ei otettu mukaan faasi III jatkotutkimuksiin. Potilaat, joiden kasvaimen histologia ei ollut tiedossa, otettiin mukaan tutkimuksiin.

Ei-pienisoluista keuhkosityöpää (muu kuin levyepiteelikarsinoma hallitsevana tyyppinä) sairastavilla potilailla, joita hoidettiin bevasitsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmällä, kaikkien asteiden haittavaikutuksia esiintyi enintään 9,3 %. Pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla esiintyvyys oli enintään 5 %. Asteiden 3–5 haittavaikutuksia on esiintynyt enintään 2,3 %:lla bevasitsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmää saaneista potilaista. Pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla esiintyvyys oli < 1 % (NCI-CTCAE v.3). Runsas tai massiivinen keuhkoverenvuoto/veriyskä voi ilmaantua äkillisesti. Enintään 2/3 vakavista keuhkoverenvuototapauksista johti kuolemaan.

Ruoansulatuskanavan verenvuotoja, mukaan lukien peräsuolen verenvuotoa ja meleenaa, on raportoitu paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavilla potilailla. Nämä on arvioitu kasvaimen liittyneiksi verenvuodoiksi.

Kasvaimen liittyneitä verenvuotoja on havaittu harvoin myös muissa kasvaintyypeissä ja muilla alueilla mukaan luettuina keskushermostoverenvuodot potilailla, joilla oli keskushermostometastaaseja (ks. kohta 4.4).

Keskushermostoverenvuotojen esiintyvyyttä ei ole prospektiivisesti arvioitu satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla on ollut hoitamattomia keskushermostometastaaseja ja joita on hoidettu bevasitsumabilla. Eksploratiivisessa ja retrospektiivisessä analyysissä analysoitiin 13 satunnaistettua päättynyttä tutkimusta, joissa hoidetuilla potilailla oli eri kasvaintyyppisiä. Kolmella potilaalla 91:stä (3,3 %) esiintyi keskushermostoverenvuotoa (kaikki astetta 4) bevasitsumabihaaroissa. Vastaavasti yhdellä potilaalla 96:sta (1 %) esiintyi keskushermostoverenvuotoa (aste 5) tutkimushaaroissa, joissa potilaat eivät saaneet bevasitsumabia. Kahdessa myöhäisemmässä tutkimuksessa oli noin 800 potilasta, joilla oli aivometastaaseja. Yhdellä bevasitsumabilla hoidetuista potilaista 83:sta raportoitiin asteen 2 keskushermostoverenvuoto (1,2 %) turvallisuuskatsauksen välianalyysiin mennessä (NCI-CTCAE v.3).

Iho- ja limakalvoverenvuotoja on esiintynyt korkeintaan 50 %:lla bevasitsumabia saaneista potilaista kaikissa kliinisissä tutkimuksissa. Nämä olivat useimmiten NCI-CTCAE v.3 -kriteerien mukaisia asteen 1 nenäverenvuotoja, jotka kestivät alle 5 minuuttia, loppuivat ilman lääketieteellistä hoitoa eivätkä vaatineet bevasitsumabihoidon muuttamista. Kliinisistä tutkimuksista saadut turvallisuustiedot osoittavat, että vähäisten iho- ja limakalvoverenvuotojen (esim. nenäverenvuodon) esiintymistiheys saattaa olla annoksesta riippuvaa.

Harvinaisempia haittavaikutuksia ovat olleet muiden alueiden lievät iho- tai limakalvoverenvuodot, kuten emätin- tai ienverenvuodot.

Tromboembolia (ks. kohta 4.4)

Valtimotukos

Bevasitsumabilla hoidetuilla potilailla havaittiin kaikissa käyttöaiheissa valtimotukostapausten (mukaan lukien aivoverenkierron häiriöt, sydäninfarkti, ohimenevä aivoverenkierron häiriö ja muut valtimotukokset) lisääntymistä.

Kliinisissä tutkimuksissa valtimotukostapausten kokonaisilmaantuvuus oli bevasitsumabipotilailla enintään 3,8 %. Solunsalpaajahoitoa saaneilla vertailuryhmien potilailla luku oli enintään 2,1 %. Kuolemaan johtaneita tapauksista oli 0,8 % bevasitsumabipotilailla ja 0,5 % pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla. Aivoverenkierron häiriöitä (mukaan lukien ohimenevät aivoverenkierron häiriöt) raportoitiin enintään 2,7 %:lla bevasitsumabin ja solunsalpaajien yhdistelmähoitoa saaneista potilaista ja enintään 0,5 %:lla pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista. Sydäninfarkti raportoitiin enintään 1,4 %:lla bevasitsumabin ja solunsalpaajien yhdistelmähoitoa saaneista ja enintään 0,7 %:lla pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista.

Metastasoitunutta paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavat potilaat, joille irinotekaanihoito ei soveltunut, otettiin mukaan AVF2192g-tutkimukseen, jossa arvioitiin bevasitsumabin yhdistelmähoitoa 5-fluorourasiilin ja foolihapon kanssa. Tässä tutkimuksessa valtimotukostapauksia havaittiin 11 %:lla (11/100) potilaista verrattuna 5,8 %:iin (6/104) kontrollihaaran solunsalpaajia saaneista potilaista.

Laskimotukos

Kliinisissä tutkimuksissa laskimotukostapausten ilmaantuvuus oli samanlainen potilailla, jotka saivat bevasitsumabia yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa kuin niillä, jotka saivat vertailuhaarassa pelkkää solunsalpaajahoidoa. Laskimotukoksiin laskettiin kuuluvaksi syvät laskimotromboosit, keuhkoemboliat ja tromboflebiittit.

Kaikkia käyttöaiheita koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa laskimotukoksiin liittyvien tapahtumien kokonaisilmaantuvuus oli bevasitsumabipotilailla 2,8–17,3 %, kun taas kontrollihaarassa ilmaantuvuus oli 3,2–15,6 %.

Asteiden 3–5 (NCI-CTCAE v.3) laskimotukostapahtumia on raportoitu enintään 7,8 %:lla solunsalpaajahoidon ja bevasitsumabia saaneilla potilailla, kun vastaava luku ainoastaan solunsalpaajahoidon saaneilla potilailla oli enintään 4,9 % (koskee kaikkia käyttöaiheita persistoivaa, uusiutunutta tai metastasoitunutta kohdunkaulan syöpää lukuun ottamatta).

Asteiden 3–5 laskimotukostapahtumia on raportoitu persistoivaa, uusiutunutta tai metastasoitunutta kohdunkaulan syöpää sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus GOG-0240) enimmillään 15,6 %:lla bevasitsumabia paklitakselin ja sisplatiinin kanssa yhdistelmänä saaneista potilaista verrattuna enintään 7,0 %:iin paklitakselia ja sisplatiinia saaneista potilaista.

Laskimotukostapahtumia kokeneilla potilailla saattaa olla suurempi riski tapahtumien uusiutumiseen, jos he saavat bevasitsumabia yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa verrattuna pelkän solunsalpaajahoidon käyttöön.

Sydämen vajaatoiminta

Bevasitsumabin kliinisissä tutkimuksissa sydämen vajaatoimintaa todettiin kaikissa tähän asti tutkituissa käyttöaiheissa, mutta pääasiassa potilailla, joilla oli metastasoitunut rintasyöpä. Neljässä faasin III tutkimuksessa (AVF2119g, E2100, BO17708 ja AVF3694g) asteen ≥ 3 sydämen vajaatoimintaa (NCI-CTCAE v.3) esiintyi enintään 3,5 %:lla metastasoitunutta rintasyöpää sairastavista potilaista, joita hoidettiin bevasitsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoidolla. Vastaavasti kontrolliryhmässä esiintyvyys oli enintään 0,9 %. Tutkimuksessa AVF3694g asteen ≥ 3 sydämen vajaatoiminnan esiintyvyydet bevasitsumabihaarassa ja kontrollihaarassa olivat vastaavat kuin muissa metastaattisen rintasyövän tutkimuksissa: 2,9 % antrasykliini–bevasitsumabihaarassa ja 0 % antrasykliini–plasebohaarassa. Lisäksi tutkimuksessa AVF3694g sydämen vajaatoiminnan (kaikki asteet) esiintyvyydet olivat vastaavat antrasykliini–bevasitsumabihaaran (6,2 %) ja antrasykliini–plasebohaaran (6,0 %) välillä.

Useimpien potilaiden, joille ilmaantui sydämen vajaatoiminta mBC tutkimuksien aikana, oireet lievittyivät ja/tai vasemman kammion toiminta parani asianmukaisella lääkehoidolla.

Useimmista bevasitsumabitutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli NYHA-luokituksen II–IV (New York Heart Association) mukaista sydämen vajaatoimintaa, joten saatavilla ei ole tietoa sydämen vajaatoiminnan riskistä näillä potilailla.

Edeltävä antrasykliinihoito ja/tai edeltävä sädehoito rintakehän seinämään saattavat olla mahdollisia riskitekijöitä sydämen vajaatoiminnan kehittymiselle.

Kliinisessä tutkimuksessa sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys lisääntyi diffuusia suurisoluista B-solulymfomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet sekä bevasitsumabia että kumulatiivisesti doksorubisiinia yli 300 mg/m². Tässä faasin III tutkimuksessa verrattiin R-CHOP-hoitoa (rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoni) ja bevasitsumabia saaneita potilaita pelkästään R-CHOP-hoitoa (ei bevasitsumabia) saaneisiin potilaisiin. Vaikka sydämen vajaatoimintaa esiintyi

molemmissa tutkimushaaroissa enemmän kuin mitä aiemmin on havaittu doksorubisiinihoidossa, esiintyvyys oli kuitenkin korkeampi R-CHOP/bevasitsumabihaarassa. Näiden tulosten perusteella tarkempi kliininen arviointi sisältäen soveltuvan sydämen arvioinnin pitäisi tehdä potilaalle, jolle annetaan sekä bevasitsumabia että kumulatiivisesti doksorubisiinia yli 300 mg/m².

Yliherkkyyshäiriöt ja infuusioon liittyvät reaktiot (ks. kohta 4.4 ja alla mainitut markkinoille tulon jälkeiset häiritsevät vaikutukset)

Muutamissa kliinisissä tutkimuksissa anafylaktisia ja anafylaktoidin kaltaisia reaktioita raportoitiin useammin potilailla, jotka saivat bevasitsumabia yhdessä solunsalpaajan kanssa, kuin pelkkää solunsalpaajaa saavilla potilailla. Näitä reaktioita esiintyi yleisesti muutamissa kliinisissä tutkimuksissa (korkeintaan 5 %:lla bevasitsumabia saaneista potilaista).

Infektio

Asteiden 3–5 infektiota raportoitiin persistoivaa, uusiutunutta tai metastasoitunutta kohdunkaulan syöpää sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus GOG-0240) enimmillään 24 %:lla bevasitsumabia paklitakselin ja topotekaanin kanssa yhdistelmänä saaneista potilaista verrattuna enintään 13 %:iin paklitakselia ja topotekaania saaneista potilaista.

Munasarjojen vajaatoiminta / hedelmällisyys (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)

Faasin III tutkimuksessa NSABP C-08 bevasitsumabia annettiin liitännäishoitona potilaille, joilla oli paksusuolisyöpä. Tutkimuksessa olleen 295 premenopausaalisen naisen perusteella arvioitiin esiintyvyys uusille munasarjojen vajaatoimintatapauksille. Munasarjojen vajaatoiminnan kriteerinä oli vähintään 3 kk:ta kestävä kuukautisten puuttuminen, FSH-pitoisuus ≥ 30 mIU/ml, ja negatiivinen seerumin β -HCG raskaustesti. Uusia munasarjan vajaatoimintatapauksia raportoitiin 2,6 %:lla mFOLFOX-6-haarassa ja 39 %:lla mFOLFOX-6 + bevasitsumabihaarassa. Bevasitsumabihoidon keskeyttämisen jälkeen munasarjojen toiminta parani 86,2 %:lla näistä naisista. Bevasitsumabihoidon pitkäaikaisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei tiedetä.

Laboratorioarvojen muutokset

Bevasitsumabihoitoon voi liittyä neutrofiili- ja leukosyyttiarvojen laskua sekä proteinuriaa.

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa seuraavia vaikeusasteiden 3–4 (NCI-CTCAE v.3) laboratorioarvojen muutoksia esiintyi enemmän bevasitsumabilla hoidetuilla potilailla verrattuna kontrolliryhmien potilaisiin (ero oli vähintään 2 %): hyperglykemia, hemoglobiiniarvon lasku, hypokalemia, hyponatremia, veren leukosyyttiarvon lasku, INR-arvon kasvu.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet että sekä proteinurian kanssa että ilman esiintyneet ohimenevät seerumin kreatiniinipitoisuuksien nousut (1,5–1,9 kertaa yli perustason) liittyivät bevasitsumabin käyttöön. Havaitut seerumin kreatiniinipitoisuuksien nousut eivät liittyneet munuaisen vajaatoiminnan kliinisten oireiden suurentuneeseen esiintymistiheyteen bevasitsumabihoitoa saaneilla potilailla.

Muut erityispopulaatioryhmät

Ikäkkäät potilaat

Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa yli 65-vuotiaiden potilaiden bevasitsumabihoitoon liittyi suurentunut valtimoiden tromboembolisten reaktioiden (aivoverenkierron häiriöiden, ohimenevien aivoverenkierron häiriöiden ja sydäninfarktin) riski. Muita häiritseviä vaikutuksia, joita esiintyi enemmän yli 65-vuotiailla potilailla, olivat asteiden 3–4 leukopenia ja trombositopenia (NCI-CTCAE v.3) sekä kaikkien asteiden neutropenia, ripuli, pahoinvointi, päänsärky ja uupumus verrattuna ≤ 65 -vuotiaisiin bevasitsumabilla hoidettuihin potilaisiin (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 *Tromboembolia*). Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa asteiden 3–4 verenpaineen esiintyvyys oli yli 65-vuotiailla potilailla kaksinkertainen alle 65-vuotiaiden populaatioon verrattuna. Uusiutunutta platinaresistenttiä munasarjasyöpää sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa raportoitiin myös alopesiaa, limakalvotulehduksia, perifeeristä sensorista neuropatiaa, proteinuriaa ja hypertensiota, joita ilmaantui vähintään 5 % yleisemmin CT + BV-haarassa vähintään 65-vuotiailla potilailla verrattuna bevasitsumabihoitoa saaneisiin enintään 65-vuotiaisiin potilaisiin.

Bevasitsumabihoitoon liittyneiden muiden tapahtumien, kuten ruoansulatuskanavan perforaation, haavakomplikaation, sydämen vajaatoiminnan ja verenvuodon, ilmaantuvuus ei ollut suurentunut iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) bevasitsumabilla hoidetuilla potilailla verrattuna ≤ 65 -vuotiaisiin potilaisiin.

Pediatriset potilaat

Bevasitsumabin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tutkimuksessa BO25041 oli mukana pediatria potilaita, joilla oli äskettäin diagnosoitu pedunkulaarinen tai pikkuaivojen supratentoriaalinen tai infratentoriaalinen korkea-asteinen gliooma. Bevasitsumabi lisättiin näiden potilaiden leikkauksen jälkeiseen sädehoitoon, ja samanaikaisesti annettiin adjuvanttihoitona temotsolomidia. Turvallisuusprofiili oli verrannollinen bevasitsumabihoitoa muuntyyppisten kasvainten hoitoon saaneiden aikuisten turvallisuusprofiiliin.

Bevasitsumabilla tehdyssä tutkimuksessa BO20294, jossa käytettiin nykyistä tavanomaista hoitoa metastasoituneeseen raskasmetastatomaan tai muuhun pehmytkudossarkoomaan, bevasitsumabihoitoa saaneiden lasten turvallisuusprofiili oli verrannollinen bevasitsumabihoitoa saaneiden aikuisten turvallisuusprofiiliin.

Bevasitsumabia ei ole hyväksytty alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon. Julkaistuissa kirjallisuuskatsauksissa on havaittu ei alaleukaluuhun liittyvää osteonekroosia bevasitsumabihoitoa saaneilla alle 18-vuotiailla potilailla.

Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset

Taulukko 3: Raportoidut haittavaikutukset markkinoille tulon jälkeen

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset (esiintyvyys*)
Infektiot	Nekrotisoiva faskiitti, joka on yleensä liittynyt haavakomplikaatioihin, ruoansulatuskanavan perforaatioon tai fisteiden muodostumiseen (harvinainen) (ks. myös kohta 4.4)
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyyssreaktiot ja infuusioon liittyvät reaktiot (tuntematon), jotka esiintyvät mahdollisesti seuraavien oireiden kanssa: hengenahdistus/hengitysvaikeudet, punastuminen/punoitus/ihottuma, hypotensio tai hypertensio, happidesaturatio, rintakipu, vilunväreet ja pahoinvointi/oksentaminen (ks. myös kohta 4.4 ja <i>Yliherkkyyssreaktiot ja infuusioon liittyvät reaktiot</i> yllä).
Hermosto	Hypertensiivinen enkefalopatia (hyvin harvinainen) (ks. myös kohta 4.4 ja <i>Verenpaine</i> kohdassa 4.8) Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (harvinainen) (ks. myös kohta 4.4)
Verisuonisto	Renaalinen tromboottinen mikroangiopatia, joka saattaa kliinisesti ilmentyä proteinuriana (tuntematon) joko samanaikaisesti annetun sunitinibin kanssa tai ilman. Lisätietoa proteinuriasta kohdassa 4.4 ja <i>Proteinuria</i> kohdassa 4.8.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenän väliseinän perforaatio (tuntematon) Keuhkojen hypertensio (tuntematon) Dysfonia (yleinen)
Ruoansulatuselimistö	Maha-suolikanavan haavaumat (tuntematon)
Maksa ja sappi	Sappirakon perforaatio (tuntematon)

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset (esiintyvyys*)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Bevasitsumabihoitoa saaneilla syöpäpotilailla on raportoitu leukaluun osteonekroosia. Suurin osa tapauksista ilmeni potilailla, joilla oli leukaluun osteonekroosin tunnettuja riskitekijöitä, erityisesti altistus laskimonsisäisesti annetuille bisfosfonaateille ja/tai aikaisempia invasiivisia hoitotoimenpiteitä vaatineita hammassairauksia (ks. myös kohta 4.4).
	Ei alaleukaluuhun liittyvää osteonekroosia on havaittu bevasitsumabihoitoa saaneilla alle 18-vuotiailla potilailla (ks. kohta 4.8, Pediatriiset potilaat).
Synnytykselliset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt	Sikiön kehityshäiriöitä on havaittu, kun äiti on saanut pelkästään bevasitsumabihoitoa tai bevasitsumabia yhdistelmänä tunnetusti sikiötoksisten solunsalpaajien kanssa (ks. kohta 4.6).

* Jos ei ole erikseen mainittu, esiintymistiheys on peräisin kliinisistä tutkimuksista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurin ihmisillä käytetty annos (20 mg/kg laskimonsisäisesti 2 viikon välein) aiheutti useille potilaille vaikeaa migreeniä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01X C07

Lextemy on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

Vaikutusmekanismi

Bevasitsumabi sitoutuu verisuonten endoteelikasvutekijään (VEGF), joka on pääasiallinen tekijä vaskulo- ja angiogeneesissä. Bevasitsumabi estää siten VEGF:n kiinnittymisen endoteelisolujen pinnalla sijaitseviin Flt-1 (VEGFR-1) ja KDR (VEGFR-2) -reseptoreihin. VEGF:n biologisen aktiivisuuden estyminen vähentää kasvaimen verisuonitusta, normalisoi jäljellä olevia verisuonia ja estää uusien verisuonien muodostumista, ja estää siten kasvaimen kasvua.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kun bevasitsumabia tai sen esiasteena käytettyä hiiren vasta-ainetta annettiin immuunipuolustuskyvyttömille hiirille syövä ksenotransplantaatiomalleissa, näillä oli erittäin voimakas estävä vaikutus ihmisen eri syöpätyyppeihin, kuten paksusuoli-, rinta-, haima- ja eturauhassyöpiin. Etäpesäkkeiden kehittyminen estyi ja mikrovaskulaarinen läpäisevyys väheni.

Kliininen teho

Metastasoitunut paksu- tai peräsuolisyöpä (mCRC)

Suosittelun annoksen (5 mg painokiloa kohti kahden viikon välein) tehoa ja turvallisuutta metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa yhdistettynä fluoropyrimidiinipohjaiseen ensivaiheen solunsalpaajahoitoon on selvitetty kolmessa satunnaistetussa, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa. Bevasitsumabi yhdistettiin kahteen solunsalpaajahoito-ohjelmaan:

- AVF2107g: Viikoittain irinotekaania sekä 5-fluorourasiili- ja foliinihappobolukset (IFL) yhteensä neljän viikon ajan kunkin kuuden viikon jakson aikana (Saltzin hoito-ohjelma).
- AVF0780g: Yhdistettynä 5-fluorourasiili- ja foliinihappoboluksiin (5-FU/FA) yhteensä kuuden viikon ajan kunkin kahdeksan viikon jakson aikana (Roswell Park -hoito-ohjelma).
- AVF2192g: Yhdistettynä 5-FU- ja FA-boluksiin yhteensä kuuden viikon ajan kunkin kahdeksan viikon jakson aikana (Roswell Park -hoito-ohjelma) potilaille, joille irinotekaani ei ollut suotuisin ensivaiheen hoito.

Metastasoitunutta paksu- tai peräsuolisyöpää sairastavilla potilailla on tehty lisäksi kolme bevasitsumabitutkimusta: ensivaiheen (NO16966) ja toisen vaiheen (E3200) tutkimukset potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet bevasitsumabihoitoa, sekä toisen vaiheen tutkimus (ML18147) potilailla, joiden tauti oli edennyt ensimmäisen vaiheen saadun bevasitsumabihoidon jälkeen. Bevasitsumabia annettiin näissä tutkimuksissa seuraavina hoito-ohjelmoina yhdistettynä FOLFOX-4 (5-fluorourasiili/leukovoriini/oksaliplatiini), XELOX- (kapesitabiini/oksaliplatiini) ja fluoropyrimidiini/irinotekaani- ja fluoropyrimidiini/oksaliplatiinihoitoihin:

- NO16966: Bevasitsumabia 7,5 mg/kg kolmen viikon välein yhdistettynä suun kautta annettavaan kapesitabiiniin ja laskimoon annettavaan oksaliplatiiniin (XELOX) tai bevasitsumabia 5 mg/kg kahden viikon välein yhdistettynä leukovoriiniin ja 5-fluorourasiilibolusinjektioon, minkä jälkeen 5-fluorourasiili-infuusio sekä laskimoon annettava oksaliplatiini (FOLFOX-4).
- E3200: Bevasitsumabia 10 mg/kg kahden viikon välein yhdistettynä leukovoriiniin ja 5-fluorourasiilibolusinjektioon, minkä jälkeen 5-fluorourasiili-infuusio sekä laskimoon annettava oksaliplatiini (FOLFOX-4) bevasitsumabilla aiemmin hoitamattomille potilaille.
- ML18147: Bevasitsumabia 5,0 mg/kg kahden viikon välein tai bevasitsumabia 7,5 mg/kg kolmen viikon välein yhdistettynä fluoropyrimidiini/irinotekaani- tai fluoropyrimidiini/oksaliplatiinihoitoon, kun potilaan tauti oli edennyt ensivaiheessa annetun bevasitsumabihoidon jälkeen. Irinotekaania tai oksaliplatiinia sisältävää hoitoa annettiin vaihtoehtoisesti sen mukaan, oliko potilas saanut ensivaiheessa oksaliplatiinia vai irinotekaania.

AVF2107g

Tämä oli faasi III satunnaistettu, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertaileva, kliininen kaksoissokkotutkimus, jossa bevasitsumabia annettiin IFL-hoitoon yhdistettynä metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän ensivaiheen hoitona. Yhteensä 813 potilasta satunnaistettiin joko saamaan IFL-hoitoa ja plaseboa (haara 1) tai IFL-hoitoa ja bevasitsumabia (bevasitsumabiannostus 5 mg/kg kahden viikon välein; haara 2). Kolmas haara, johon kuului 110 potilasta, sai 5-FU- ja FA-boluksia sekä bevasitsumabia (haara 3). Potilaiden ottaminen haaraan 3 keskeytettiin tutkimussuunnitelman mukaisesti, kun IFL-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmän turvallisuus oli vahvistettu ja hoito katsottiin hyväksyttäväksi. Kaikkia hoitoja jatkettiin taudin etenemiseen asti. Kaikkien potilaiden iän keskiarvo oli 59,4 vuotta; ECOG:n suorituskykyluokituksessa 56,6 % potilaista sai arvon 0, 43 % sai arvon 1 ja 0,4 % arvon 2. Aikaisempaa sädehoitoa oli saanut 15,5 % potilaista ja aikaisempaa solunsalpaajahoitoa 28,4 %.

Kokonaiselinaika (OS) oli tutkimuksen ensisijainen, tehoa mittaava päätetapahtuma. Kun bevasitsumabi lisättiin IFL-hoitoon, kokonaiselinaika ja taudin etenemisvapaa aika (PFS) pitenivät ja kokonaihoitovaste (ORR) parani tilastollisesti merkitsevästi (ks. taulukko 4). Kokonaiselinajan perusteella mitattu hoidon kliininen hyöty tuli esiin kaikissa etukäteen valituissa potilaiden

alaryhmissä, kuten iän, sukupuolen, suorituskykyluokan, primaarikasvaimen sijainnin, metastaasin sisältävien elinten lukumäärän ja metastasoituneen taudin keston mukaan määritellyissä alaryhmissä.

Taulukossa 4 on esitetty tehoa kuvaavat tulokset, kun bevasitsumabi on yhdistetty IFL-solunsalpaajahoitoon.

Taulukko 4: Tehoa kuvaavat tulokset tutkimuksessa AVF2107g

	AVF2107g	
	Haara 1 IFL + plasebo	Haara 2 IFL + bevasitsumabi ^a
Potilaiden lukumäärä	411	402
Kokonaiselinaika		
Mediaaniaika (kk)	15,6	20,3
95 %:n luottamusväli (CI)	14,29–16,99	18,46–24,18
Riskisuhde ^b	0,660 (p-arvo = 0,00004)	
Taudin etenemisvapaa aika		
Mediaaniaika (kk)	6,2	10,6
Riskisuhde	0,54 (p-arvo < 0,0001)	
Kokonaishoitovaste		
Vaste (%)	34,8	44,8
	(p-arvo = 0,0036)	

^a 5 mg/kg joka toinen viikko.

^b Suhteessa vertailuryhmään.

Tutkimushaaraan 3 (5-FU/FA + bevasitsumabi) satunnaistettujen 110 potilaan kokonaiselinajan mediaani ennen ryhmän poistamista tutkimuksesta oli 18,3 kuukautta ja taudin etenemisvapaan ajan mediaani oli 8,8 kuukautta.

AVF2192g

Tämä oli faasi II satunnaistettu, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertaileva kliininen kaksoissokkotutkimus, jossa arvioitiin bevasitsumabin tehoa ja turvallisuutta yhdessä 5-FU/FA-yhdistelmän kanssa metastasoituneen kolorektaalisyövän ensivaiheen hoitona potilailla, joille irinotekaani ei ollut suotuisin ensivaiheen hoito. Yhteensä 105 potilasta satunnaistettiin saamaan 5-FU/FA-yhdistelmää ja plaseboa sekä 104 potilasta saamaan 5-FU/FA-yhdistelmää ja bevasitsumabia (bevasitsumabiannostus 5 mg/kg kahden viikon välein). Kaikkia hoitoja jatkettiin taudin etenemiseen asti. Bevasitsumabin lisääminen 5-FU/FA-hoitoon annostuksella 5 mg/kg joka toinen viikko johti objektiivisen hoitovasteen suurenemiseen, taudin etenemisvapaan ajan merkitsevään pitenemiseen ja kokonaiselinajan pitenemiseen pelkkään 5-FU/FA-solunsalpaajahoitoon verrattuna.

AVF0780g

Tämä oli faasi II satunnaistettu, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertaileva, avoin kliininen tutkimus, jossa arvioitiin bevasitsumabia yhdessä 5-FU/FA-yhdistelmän kanssa metastasoituneen kolorektaalisyövän ensivaiheen hoitona. Potilaiden iän mediaani oli 64 vuotta. Aikaisempaa solunsalpaajahoitoa oli saanut 19 % potilaista ja aikaisempaa sädehoitoa 14 %. Yhteensä 71 potilasta satunnaistettiin saamaan 5-FU- ja FA-boluksia tai 5-FU/FA-yhdistelmää ja bevasitsumabia (bevasitsumabin annostus 5 mg/kg kahden viikon välein). Kolmas ryhmä, johon kuului 33 potilasta, sai 5-FU/FA-yhdistelmää sekä bevasitsumabia (bevasitsumabin annostus 10 mg/kg kahden viikon välein). Potilaat saivat hoitoa taudin etenemiseen asti. Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat objektiivinen hoitovaste ja

taudin etenemisvapaa aika. Bevasitsumabin lisääminen 5-FU/FA-hoitoon annostuksella 5 mg/kg joka toinen viikko johti objektiivisen hoitovasteen paranemiseen, taudin etenemisvapaan ajan pitenemiseen ja kokonaiselinajan pitenemiseen pelkkään 5-FU/FA-solunsalpaajahoitoon verrattuna (ks. taulukko 5). Nämä tehoa mittaavat tulokset olivat yhtäpitäviä tutkimuksen AVF2107g kanssa.

Taulukossa 5 on yhteenveto tutkimusten AVF0780g ja AVF2192g tehoa mittaavista tuloksista, kun bevasitsumabia annettiin yhdessä 5-FU/FA-solunsalpaajahoidon kanssa

Taulukko 5: Tehoa mittaavat tulokset tutkimuksista AVF0780g ja AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevasitsumabi ^a	5-FU/FA + bevasitsumabi ^b	5-FU/FA + plasebo	5-FU/FA + bevasitsumabi
Potilaiden lukumäärä	36	35	33	105	104
Kokonaiselinaika					
Mediaaniaika (kk)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 %:n luottamusväli (CI)				10,35–16,95	13,63–19,32
Riskisuhde	-	0,52	1,01		0,79
p-arvo		0,073	0,978		0,16
Taudin etenemisvapaa aika					
Mediaaniaika (kk)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Riskisuhde		0,44	0,69		0,5
p-arvo	-	0,0049	0,217		0,0002
Kokonaishoitovaste					
Vaste (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95 %:n luottamusväli (CI)	7,0–33,5	24,4–57,8	11,7–42,6	9,2–23,9	18,1–35,6
p-arvo		0,029	0,43		0,055
Vasteen kesto					
Mediaaniaika (kk)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 persentiili (kk)	5,5–NR	6,1–NR	3,8–7,8	5,59–9,17	5,88–13,01

^a 5 mg/kg joka toinen viikko.

^b 10 mg/kg joka toinen viikko.

^c Suhteessa vertailuryhmään.

NR = Ei saavutettu.

NO16966

Tämä oli faasi III satunnaistettu, bevasitsumabin osalta kaksoissokkoutettu kliininen lääketutkimus, jossa selvitettiin bevasitsumabin tehoa yhdistettynä XELOX- tai FOLFOX-4-hoitoon. XELOX-hoitoon yhdistettynä bevasitsumabi annettiin annoksella 7,5 mg/kg suun kautta annetun kapesitabiinin ja laskimoon annetun oksaliplatiinin (XELOX) kanssa. Hoitojakso oli kolmen viikon mittainen. FOLFOX-4-hoitoon yhdistettynä bevasitsumabi annettiin annoksella 5 mg/kg leukovoriinin ja 5-fluorourasiililobusinjektion sekä tämän jälkeen annetun 5-fluororasiili-infuusion ja laskimoon annetun oksaliplatiinin (FOLFOX-4) kanssa. Hoitojakso oli kahden viikon mittainen. Tutkimuksessa oli kaksi vaihetta: ensimmäisessä avoimessa kahden hoitoryhmän vaiheessa (vaihe I) potilaat satunnaistettiin kahteen eri hoitoryhmään (XELOX ja FOLFOX-4) ja toisessa neljän hoitoryhmän vaiheessa (vaihe II) käytettiin 2 x 2-faktorimallia, jossa potilaat satunnaistettiin neljään hoitoryhmään: XELOX + plasebo, FOLFOX-4 + plasebo, XELOX + bevasitsumabi ja FOLFOX-4 + bevasitsumabi. Hoito oli vaiheessa II kaksoissokkoutettu bevasitsumabin osalta.

Tutkimuksen vaiheen II kuhunkin neljään hoitoryhmään satunnaistettiin noin 350 potilasta.

Taulukko 6: Hoito-ohjelmat tutkimuksessa NO16966 (metastaattinen kolorektaalisyöpä)

	Hoito	Aloitusannos	Hoito-ohjelma
FOLFOX-4 tai FOLFOX-4 + bevasitsumabi	Oksaliplatiini	85 mg/m ² 2 tunnin infuusiona laskimoon	Oksaliplatiini päivänä 1
	Leukovoriini	200 mg/m ² 2 tunnin infuusiona laskimoon	Leukovoriini päivinä 1 ja 2
	5-fluorourasiili	400 mg/m ² bolusinjektiona laskimoon, 600 mg/m ² 22 tunnin infuusiona laskimoon	5-fluorourasiili bolusinjektiona/infuusiona laskimoon päivinä 1 ja 2
	Plasebo tai bevasitsumabi	5 mg/kg 30–90 minuutin infuusiona laskimoon	Päivänä 1, ennen FOLFOX-4-hoitoa, 2 viikon välein
XELOX tai XELOX + bevasitsumabi	Oksaliplatiini	130 mg/m ² 2 tunnin infuusiona laskimoon	Oksaliplatiini päivänä 1
	Kapesitabiini	1000 mg/m ² suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa	Kapesitabiini suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan (jonka jälkeen 1 viikon hoitotauko)
	Plasebo tai bevasitsumabi	7,5 mg/kg 30–90 minuutin infuusiona laskimoon	Päivänä 1, ennen XELOX-hoitoa, 3 viikon välein
5-fluorourasiili: bolusinjektio laskimoon heti leukovoriinin jälkeen			

Tutkimuksen ensisijainen tehomuuttuja oli taudin etenemisvapaan ajan kesto. Tässä tutkimuksessa oli kaksi ensisijaista tavoitetta: osoittaa XELOX-hoidon vähintään yhtä hyvä teho verrattuna FOLFOX-4-hoittoon ja osoittaa bevasitsumabi-FOLFOX-4/XELOX-hoidon parempi teho verrattuna FOLFOX-4/XELOX-solunsalpaajahoittoon. Nämä molemmat ensisijaiset tavoitteet toteutuivat:

- Tutkimukseen soveltuvilla potilailla havaittiin kokonaisvertailussa, että XELOX-hoitoa saaneissa hoitohaaroissa taudin etenemisvapaa aika ja kokonaiselinaika olivat vähintään yhtä hyvät kuin FOLFOX-4-hoitoa saaneissa haaroissa.
- Bevasitsumabihoitoa saaneissa hoitohaaroissa teho oli kokonaisvertailussa parempi verrattuna solunsalpaajahoittoa yksinään saaneisiin hoitoryhmiin, mikä osoitettiin taudin etenemisvapaan ajan suhteen intention-to-treat-potilasaineistossa (taulukko 7).

Hoidonaikaisen vasteen arviointiin perustuvat taudin etenemisvapaan ajan toissijaiset analyysit vahvistivat merkittävästi paremman kliinisen hyödyn bevasitsumabihoitoa saaneilla potilailla (analyysit esitetään taulukossa 7), mikä on linjassa yhdistetyssä analyysissä havaitun hoidosta saadun tilastollisesti merkitsevän hyödyn kanssa.

Taulukko 7: Keskeiset tehoa kuvaavat tulokset hoidon paremman tehon osoittavista analyyseista (intention-to-treat-potilasaineisto, tutkimus NO16966)

Päätetapahtuma (kuukautta)	FOLFOX-4 tai XELOX + plasebo (n=701)	FOLFOX-4 tai XELOX + bevasitsumabi (n=699)	p-arvo
Ensisijainen päätetapahtuma			
Taudin etenemisvapaan ajan mediaani**	8,0	9,4	0,0023
Riskisuhde (97,5 %:n luottamusväli) ^a (CI)	0,83 (0,72–0,95)		
Toissijaiset päätetapahtumat			
Taudin etenemisvapaan ajan mediaani (hoidon aikana)**	7,9	10,4	< 0,0001
Riskisuhde (97,5 %:n luottamusväli) (CI)	0,63 (0,52–0,75)		
Vasteen saaneiden potilaiden määrä (tutkijan arvio)**	49,2 %	46,5%	
Kokonaiselinajan mediaani*	19,9	21,2	0,0769
Riskisuhde (97,5 %:n luottamusväli) (CI)	0,89 (0,76–1,03)		

* Kokonaiselinajan analyysi, kliinisten tietojen keruu päättynyt 31.1.2007.

** Ensisijainen analyysi, kliinisten tietojen keruu päättynyt 31.1.2006.

^a verrattuna kontrolliryhmään

Seuraavat tulokset saatiin FOLFOX-hoitohaaaroista: taudin etenemisvapaan ajan mediaani 8,6 kuukautta plaseboa saavilla potilailla ja 9,4 kuukautta bevasitsumabia saaneilla potilailla, riskisuhde = 0,89, 97,5 %:n luottamusväli = [0,73; 1,08], p-arvo = 0,1871. Vastaavat tulokset XELOX-hoitohaaaroista ovat: 7,4 kuukautta (plasebo) ja 9,3 kuukautta (bevasitsumabi), riskisuhde = 0,77, 97,5 %:n luottamusväli = [0,63; 0,94], p-arvo = 0,0026.

Kokonaiselinajan mediaani FOLFOX-hoitohaaaroissa oli 20,3 kuukautta (plasebo) ja 21,2 kuukautta (bevasitsumabi), riskisuhde = 0,94, 97,5 %:n luottamusväli = [0,75; 1,16], p-arvo = 0,4937. Vastaavat tulokset XELOX-hoitohaaaroista ovat: 19,2 kuukautta (plasebo) ja 21,4 kuukautta (bevasitsumabi), riskisuhde = 0,84, 97,5 %:n luottamusväli = [0,68; 1,04], p-arvo = 0,0698.

ECOG E3200

Tämä oli faasi III satunnaistettu vaikuttavalla aineella kontrolloitu, avoin tutkimus, jossa tutkittiin kahden viikon mittaisina hoitjaksoina annetun bevasitsumabin (10 mg/kg) ja FOLFOX-4:n (leukovoriini, 5-fluorourasiilibolusinjektio sekä tämän jälkeen annettu 5-fluorourasiili-infuusio ja laskimoon annettu oksaliplatiini) yhdistelmää toisen linjan hoitona aiemmin hoitoa saaneilla edennyt paksu- tai peräsuolen syöpää sairastavilla potilailla. FOLFOX-4-hoidon annostus ja hoito-ohjelma olivat solunsalpaajahoidon saaneilla hoitoryhmillä samat kuin taulukossa 6 on esitetty tutkimuksen NO16966 yhteydessä.

Tutkimuksen ensisijainen tehon muuttuja oli kokonaiselinaika, joka määriteltiin ajaksi tutkimukseen satunnaistamisesta mistä tahansa syystä tapahtuneeseen kuolemaan. Tutkimuksen hoitoryhmiin satunnaistettiin 829 potilasta (292 FOLFOX-4-hoitoon, 293 bevasitsumabi + FOLFOX-4 -hoitoon ja 244 bevasitsumabimonoterapiahoitoon). Bevasitsumabin lisääminen FOLFOX-4-hoitoon johti tilastollisesti merkitsevään elinajan pitenemiseen. Myös taudin etenemisvapaan ajan havaittiin pidentyneen ja objektiivisen vasteen saaneiden osuuden suurentuneen tilastollisesti merkitsevästi (ks. taulukko 8).

Taulukko 8: Tehoa mittaavat tulokset tutkimuksessa E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevasitsumabi ^a
Potilaiden lukumäärä	292	293
Kokonaiselinaika		
Mediaani (kuukautta)	10,8	13,0
95 %:n luottamusväli (CI)	10,12–11,86	12,09–14,03
Riskisuhde ^b	0,751 (p-arvo = 0,0012)	
Taudin etenemisvapaa aika		
Mediaani (kuukautta)	4,5	7,5
Riskisuhde	0,518 (p-arvo < 0,0001)	
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus		
Osuus	8,6 %	22,2 %
	(p-arvo < 0,0001)	

^a 10 mg/kg kahden viikon välein^b verrattuna kontrolliryhmään

Bevasitsumabimonoterapiaa saaneiden ja FOLFOX-4-hoitoa saaneiden potilaiden välillä ei havaittu kokonaiselinajassa merkitsevää eroa. Taudin etenemisvapaa aika oli lyhyempi ja objektiivisen vasteen saaneiden osuus oli bevasitsumabimonoterapiaryhmissä pienempi verrattuna FOLFOX-4-hoitoryhmään.

ML18147

Tämä oli faasi III satunnaistettu, kontrolloitu, avoin tutkimus, jossa tutkittiin kahden viikon (5,0 mg/kg) tai kolmen viikon (7,5 mg/kg) välein annetun bevasitsumabin käyttöä yhdistelmänä fluoropyrimidiiniä sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa verrattuna fluoropyrimidiiniä sisältävän solunsalpaajahoidon käyttöön yksinään metastasoitunutta paksu- tai peräsuolisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon, kun tauti oli edennyt ensivaiheessa annetun bevasitsumabihoitoa aikana.

Potilaat, joilla oli histologisesti varmistettu metastasoitunut paksu- tai peräsuolisyöpä ja joiden tauti oli edennyt, satunnaistettiin kolmen kuukauden kuluessa ensivaiheen bevasitsumabihoitoa lopettamisen jälkeen suhteessa 1:1 joko fluoropyrimidiiniä/oksaliplatiinia tai fluoropyrimidiiniä/irinotekaania sisältävään solunsalpaajahoitoon (solunsalpaajahoidon vaihdettiin ensivaiheen solunsalpaajahoidon mukaan) joko yhdistettynä bevasitsumabiin tai ilman bevasitsumabia. Hoitoa annettiin, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui kohtuutonta toksisuutta. Ensijainen hoitotuloksen mittari oli kokonaiselinaika, joksi määriteltiin aika satunnaistamisesta mistä tahansa syystä tapahtuneeseen kuolemaan.

Yhteensä 820 potilasta satunnaistettiin. Bevasitsumabin lisääminen fluoropyrimidiiniä sisältävään solunsalpaajahoitoon pidensi tilastollisesti merkitsevästi niiden metastasoitunutta paksu- tai peräsuolisyöpää sairastavien potilaiden elinaikaa, joiden tauti oli edennyt ensivaiheen bevasitsumabihoitoa aikana (ITT = 819) (ks. taulukko 9).

Taulukko 9: Tehoa mittaavat tulokset tutkimuksessa ML18147 (intention-to-treat-potilasaineisto)

	ML18147	
	fluoropyrimidiiniä/irinotekaania tai fluoropyrimidiiniä/oksaliplatina sisältävä solunsalpaajahoito	fluoropyrimidiiniä/irinotekaania tai fluoropyrimidiiniä/oksaliplatina sisältävä solunsalpaajahoito + bevasitsumabi ^a
Potilaiden lukumäärä	410	409
<u>Kokonaiselinaika (OS)</u>		
Mediaani (kuukautta)	9,8	11,2
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,81 (0,69; 0,94) (p-arvo = 0,0062)	
<u>Taudin etenemisvapaa aika (PFS)</u>		
Mediaani (kuukautta)	4,1	5,7
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,68 (0,59; 0,78) (p-arvo < 0,0001)	
<u>Objektiivisen vasteen saaneiden osuus</u>		
Analyysin potilasmäärä	406	404
Osuus	3,9 %	5,4 %
	(p-arvo = 0,3113)	

^a5,0 mg/kg kahden viikon välein tai 7,5 mg/kg kolmen viikon välein

Taudin etenemisvapaan ajan havaittiin myös pidentyneen tilastollisesti merkitsevästi. Objektiivisen vasteen saaneiden osuus oli kummassakin hoitoryhmässä pieni eikä ero ollut merkitsevä.

Tutkimuksessa E3200 bevasitsumabia annettiin annoksella 5 mg/kg/viikko potilaille, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet bevasitsumabihoitoa, kun taas tutkimuksessa ML18147 bevasitsumabia annettiin annoksella 2,5 mg/kg/viikko bevasitsumabia ensilinjan hoitona aiemmin saaneille potilaille. Tutkimusten väliset erot rajoittavat teho- ja turvallisuustietojen vertaamista. Tärkeimmät ovat potilasryhmien väliset erot, potilaiden aikaisempi bevasitsumabialtistus ja aiemmat solunsalpaajahoidot. Sekä annoksella 5 mg/kg/viikossa että annoksella 2,5 mg/kg/viikossa saavutettiin tilastollisesti merkittävä hyöty kokonaiselinajassa (tutkimuksessa E3200 HR oli 0,751 ja tutkimuksessa ML18147 HR oli 0,81) ja PFS:ssä (tutkimuksessa E3200 HR oli 0,518 ja tutkimuksessa ML18147 HR oli 0,68). Turvallisuuden osalta asteen 3–5 haittatapahtumia ilmaantui suhteessa enemmän tutkimuksessa E3200 kuin tutkimuksessa ML18147.

Metastasoitunut rintasyöpä (mBC)

Kahdessa suuressa faasin III tutkimuksessa tutkittiin bevasitsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoidon tehoa kahdella eri solunsalpaajalla. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika. Molemmissa tutkimuksissa havaittiin kliinisesti ja tilastollisesti merkittävä parannus PFS:ssä. Alla on esitetty yhteenveto tämän käyttöaiheen PFS:n tuloksista eri solunsalpaajilla:

- Tutkimus E2100 (paklitakseli)
 - Mediaani PFS pidentyi 5,6 kk:lla, riskisuhde 0,421 (p<0,0001, 95 %:n luottamusväli 0,343; 0,516)
- Tutkimus AVF3694g (kapesitabiini)
 - Mediaani PFS pidentyi 2,9 kk:lla, riskisuhde 0,69 (p=0,0002, 95 %:n luottamusväli 0,56; 0,84)

Alla on esitetty lisätietoa jokaisesta tutkimuksesta ja niiden tuloksista.

ECOG E2100

E2100-tutkimus oli satunnaistettu, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertaileva, avoin kliininen monikeskustutkimus, jossa arvioitiin bevasitsumabia yhdessä paklitakselin kanssa paikallisesti uusiutuneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitona potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet solunsalpaajahoitoa paikallisesti uusiutuneeseen tai metastasoituneeseen sairauteensa. Potilaat satunnaistettiin saamaan pelkkää paklitakselia (90 mg/m² yhden tunnin laskimoinfuusiona kerran viikossa 3 viikon ajan; yksi hoitosykli oli 4 viikkoa) tai yhdessä bevasitsumabin kanssa (10 mg/kg i.v.-infuusiona joka toinen viikko). Metastasoituneen taudin aikaisempi hormonihoito oli sallittua. Taksaanien käyttö liitännäishoitona oli sallittua vain, jos se oli saatu päätökseen vähintään 12 kuukautta ennen potilaan ottamista mukaan tutkimukseen. Tutkimuksen 722 potilaasta suurimmalla osalla oli HER2-negatiivinen sairaus (90 %), pienen joukon potilaista statusta ei tunnettu (8 %) tai heillä oli varmistettu HER2-positiivinen sairaus (2 %). Jälkimmäiseen ryhmään kuuluvia potilaita oli aikaisemmin hoidettu trastutsumabilla tai trastutsumabihoito ei soveltunut heille. Lisäksi 65 % potilaista oli saanut aikaisempaa solunsalpaajaliitännäishoitoa mukaan lukien taksaaneja (19 %) ja antrasykliinejä (49 %). Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli keskushermostometastaaseja. Tutkimuksesta suljettiin pois myös potilaat, joiden aivokasvaimet oli aikaisemmin hoidettu tai leikattu.

E2100-tutkimuksessa potilaita hoidettiin taudin etenemiseen saakka. Jos solunsalpaajahoidon ennaikainen lopettaminen oli tarpeen, bevasitsumabihoitoa jatkettiin ainoana lääkkeenä taudin etenemiseen saakka. Potilaat olivat lähtötilanteessa samankaltaisia molemmista tutkimushaaroissa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemisvapaa aika (PFS), joka perustui tutkijoiden arvioon taudin etenemisestä. Lisäksi tehtiin ensisijaisen päätetapahtuman riippumaton arviointi. Tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10: E2100-tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset

Taudin etenemisvapaa aika				
	Tutkijan arvio*		IRF:n arvio	
	Paklitakseli (n=354)	Paklitakseli/bevasitsumabi (n=368)	Paklitakseli (n=354)	Paklitakseli/bevasitsumabi (n=368)
Mediaani (kk)	5,8	11,4	5,8	11,3
Riskisuhde 95 %:n luottamusväli (CI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
Hoitovasteet (potilaat, joilla mitattavissa oleva tauti)				
	Tutkijan arvio		IRF:n arvio	
	Paklitakseli (n=273)	Paklitakseli/bevasitsumabi (n=252)	Paklitakseli (n=243)	Paklitakseli/bevasitsumabi (n=229)
Potilaat, joilla objektiivinen hoitovaste (%)	23,4	48,0	22,2	49,8
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	

* primaarianalyysi

Kokonaiselinaika		
	Paklitakseli (n=354)	Paklitakseli/bevasitsumabi (n=368)
Mediaani (kk)	24,8	26,5
Riskisuhde 95 %-n luottamusväli (CI)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-arvo	0,1374	

Bevasitsumabista saatava kliininen hyöty mitattuna taudin etenemisvapaana aikana nähtiin kaikissa analysoiduissa ennakkoon määritellyissä alaryhmissä (mukaan lukien hoitoa edeltävä taudin etenemisvapaa aika; niiden elinten lukumäärä, joissa oli etäpesäkkeitä; aikaisempi solunsalpaajaliitännäishoito ja estrogeenireseptoristatus).

AVF3694g

AVF3694g oli satunnaistettu, plasebokontrolloitu faasin III monikeskustutkimus, jossa bevasitsumabin tehoa ja turvallisuutta yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa verrattiin pelkkään solunsalpaajahoittoon ensilinjan HER2-negatiivisessa metastasoituneessa tai paikallisesti uusiutuneessa rintasyövässä.

Solunsalpaajahoido valittiin tutkijan päätöksen mukaan ennen kuin potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko solunsalpaajaa ja bevasitsumabia tai solunsalpaajaa ja plaseboa. Vaihtoehtoisia solunsalpaajia olivat kapesitabiini, taksaani (proteiiniin sitoutuva paklitakseli, dosetakseli) ja antrasykliinipohjainen hoito (doksorubisiini/syklofosfamidi, epirubisiini/syklofosfamidi, 5-fluorourasiili/doksorubisiini/syklofosfamidi, 5-fluorourasiili/epirubisiini/syklofosfamidi), jotka annettiin 3 viikon välein. Bevasitsumabia tai plaseboa annettiin annoksella 15 mg/kg 3 viikon välein.

Tässä tutkimuksessa oli sokkoutettu hoitovaihe, vapaaehtoinen ja avoin taudin etenemisen jälkeinen vaihe ja elossaolon seurantavaihe. Sokkoutetun hoitovaiheen aikana potilaat saivat solunsalpaajaa ja lääkevalmistetta (bevasitsumabi tai plasebo) 3 viikon välein taudin etenemiseen, toksisuuden ilmenemiseen tai kuolemaan asti. Dokumentoidun taudin etenemisen jälkeen potilailla oli mahdollisuus päästä vapaaehtoiseen ja avoimeen vaiheeseen, jossa he saivat avoimessa tutkimuksessa bevasitsumabia laaja-alaisesti toisessa hoitolinjassa.

Tilastollinen analyysi tehtiin itsenäisesti: 1) potilaille, jotka saivat kapesitabiinia yhdessä bevasitsumabin tai plasebon kanssa ja 2) potilaille, jotka saivat joko taksaani- tai antrasykliinipohjaista hoitoa yhdessä bevasitsumabin tai plasebon kanssa. Ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemisvapaa aika (PFS), joka perustui tutkijoiden arvioon. Tämän lisäksi riippumaton arviointilautakunta (IRC) arvioi myös ensisijaisen päätetapahtuman.

Taulukossa 11 on esitetty tulokset tutkimuksesta AVF3694g, jonka lopullisessa tutkimussuunnitelmassa määriteltiin analyysit taudin etenemisvapaalle ajalle ja hoitovasteiden määrälle koskien itsenäisesti voimistettua kapesitabiinitutkimushaaraa. Eksploratiivisen kokonaiselinaika-analyysin tulokset on myös esitetty, ja ne sisältävät potilaiden 7 kk:n lisäseurantajaksot. Tähän mennessä noin 46 % potilaista on kuollut. Prosenttiosuus potilaista, jotka saivat avoimessa vaiheessa bevasitsumabia, oli 62,1 % kapesitabiini + plasebo -haarassa ja 49,9 % kapesitabiini + bevasitsumabi -haarassa.

Taulukko 11: Tehoa mittaavat tulokset AVF3694g-tutkimuksessa: kapesitabiini^a ja bevasitsumabi/plasebo (cap + bevasitsumabi/pl)

Taudin etenemisvapaa aika ^b				
	Tutkijoiden arvio		IRC:n arvio	
	Cap + pl (n=206)	Cap + bevasitsumabi (n=409)	Cap + pl (n=206)	Cap + bevasitsumabi (n=409)
Mediaani PFS (kk)	5,7	8,6	6,2	9,8
Riskisuhde plasebohaaraan verrattuna 95 %:n luottamusväli (CI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-arvo	0,0002		0,0011	
Hoitovasteet (potilaat, joilla mitattavissa oleva tauti) ^b				
	Cap + pl (n = 161)		Cap + bevasitsumabi (n = 325)	
Potilaat, joilla objektiivinen hoitovaste (%)	23,6		35,4	
p-arvo	0,0097			
Kokonaiselinaika ^b				
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) (CI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-arvo (eksploratiivinen)	0,33			

^a1000 mg/m² kaksi kertaa päivässä suun kautta 14 päivän ajan kerran 3 viikossa

^bRyhmitelty analyysi, joka sisältää kaikki progressiot ja kuolemantapaukset lukuun ottamatta potilaita, jotka saivat tutkimussuunnitelmassa määrittelemättömä hoitoa ennen dokumentoitua progressiota. Nämä potilaat tarkastettiin viimeisessä kasvaimen määrittelyssä ennen tutkimussuunnitelmassa määrittelemättömän hoidon aloittamista.

Ei-ryhmitelty PFS:n analyysi (tutkijoiden arvio), johon otettiin mukaan myös tutkimussuunnitelmassa määrittelemättömä hoito ennen dokumentoitua progressiota, tehtiin Näiden analyysien tulokset olivat hyvin samankaltaisia ensisijaisten PFS tulosten kanssa.

Ei-pienisolainen keuhkosyöpä (NSCLC)

Ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoito yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa

E4599- ja BO17704-tutkimuksissa arvioitiin bevasitsumabin turvallisuutta ja tehoa ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden ensilinjan hoitona yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa. Tutkimuksessa E4599 osoitettiin kokonaiselinaikahyöty bevasitsumabiannoksella 15 mg/kg 3 viikon välein annettuna. Tutkimus BO17704 osoitti sekä 7,5 mg/kg 3 viikon välein että 15 mg/kg 3 viikon välein annettavien bevasitsumabiannosten lisäävän taudin etenemisvapaata aikaa ja kokonaisvasteiden määrää.

E4599

E4599-tutkimus oli satunnaistettu, vaikuttavaan aineeseen vertaileva, avoin monikeskustutkimus, jossa arvioitiin bevasitsumabia ensilinjan hoitona paikallisesti edennyttä (aste IIIB, johon liittyy pahanlaatuinen pleuraeffuusio), metastasoitunutta tai uusiutunutta ei-pienisoluista keuhkosyöpää (muu kuin levyepiteelikarsinooma hallitsevana tyyppinä) sairastavilla potilailla.

Potilaat satunnaistettiin saamaan platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (PC) (paklitakseli 200 mg/m² laskimoon ja karboplatiini AUC = 6,0 laskimoon) jokaisen 3 viikon syklin ensimmäisenä päivänä aina 6. syklin ajan tai PC-hoitoa yhdessä bevasitsumabin kanssa (15 mg/kg infuusiona laskimoon jokaisen 3 viikon syklin ensimmäisenä päivänä). Kun potilas oli saanut 6 sykliä PC-solunsalpaajahoitoa tai jos solunsalpaajahoito oli keskeytetty ennen aikaisesta, bevasitsumabi + PC-haaran potilaat jatkoivat 3 viikon välein annetulla bevasitsumabilla sairauden etenemiseen asti. Tutkimuksen kahteen hoitohaaraan satunnaistettiin 878 potilasta.

Tutkimuksessa potilaista 32,2 % (136/422) sai 7–12 bevasitsumabi-infuusiota ja 21,1 % (89/422) 13 bevasitsumabi-infuusiota tai enemmän.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika. Tulokset on esitetty taulukossa 12.

Taulukko 12: Tehoa mittaavat tulokset E4599-tutkimuksesta

	Haara 1 Karboplatiini/paklitakseli	Haara 2 Karboplatiini/paklitakseli + bevasitsumabi 15 mg/kg 3 viikon välein
Potilaiden lukumäärä	444	434
Kokonaiselinaika		
Mediaani (kk)	10,3	12,3
Riskisuhde	0,80 (p = 0,003) 95 %:n luottamusväli (0,69; 0,93)	
Taudin etenemisvapaa aika		
Mediaani (kk)	4,8	6,4
Riskisuhde	0,65 (p < 0,0001) 95 %:n luottamusväli (0,56; 0,76)	
Kokonaishoitoaste		
Vaste (%)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

Eksploratiivisessa analyysissä bevasitsumabista saatava kokonaiselinaikahyöty oli vähemmän ilmeinen potilaiden alaryhmässä, jossa tauti ei ollut histologialtaan adenokarsinoomaa.

BO17704

BO17704-tutkimus oli satunnaistettu faasi III kaksoissokkotutkimus, jossa verrattiin bevasitsumabia yhdessä sisplatiinin ja gemsitabiinin kanssa plasebon, sisplatiinin ja gemsitabiinin yhdistelmään potilailla, joilla on paikallisesti edennyt (aste IIIB, johon liittyi supraklavikulaarisia imusolmukemetastaaseja tai pahanlaatuista pleuraalista tai perikardiaalista effuusiota), metastasoitunut tai uusiutunut ei- pienisolainen keuhkosyöpä (muu kuin levyepiteelikarsinooma). Potilaat eivät olleet saaneet aikaisempaa solunsalpaajahoitoa. Ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemisvapaa aika, ja yhtenä toissijaisena päätetapahtumana kokonaiselinaika.

Potilaat satunnaistettiin saamaan platinapohjaista solunsalpaajahoitoa plasebon tai bevasitsumabin kanssa. Tutkimuksessa käytetty platinapohjainen solunsalpaajahoito oli sisplatiini + gemsitabiini (CG); sisplatiini 80 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona 3 viikon syklin ensimmäisenä päivänä ja gemsitabiini 1250 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona 3 viikon syklin ensimmäisenä ja kahdeksantena päivänä aina 6. sykliin asti. Tutkimuksessa käytetty bevasitsumabiannos oli 7,5 tai 15 mg/kg laskimonsisäisenä infuusiona 3 viikon syklin ensimmäisenä päivänä. Bevasitsumabia sisältävissä hoitoaaroissa potilaat saivat bevasitsumabia yksinään 3 viikon välein sairauden etenemiseen tai kohtuuttoman toksisuuden ilmenemiseen saakka. Tutkimuksen tulosten mukaan 94 % (277/296) soveltuvista potilaista sai bevasitsumabia yksinään seitsemännessä syklissä. Suurimmalla osalla potilaista (noin 62 %:lla) hoidot jatkuivat tutkimussuunnitelmassa määrittelemättömillä syöpähoidoilla, mikä saattaa vaikuttaa kokonaiselinajan analyysiin.

Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 13.

Taulukko 13: Tehoa mittaavat tulokset BO17704-tutkimuksesta

	Sisplatiini/gemsitabiini + plasebo	Sisplatiini/gemsitabiini + bevasitumabi 7,5 mg/kg 3 viikon välein	Sisplatiini/gemsitabiini + bevasitumabi 15 mg/kg 3 viikon välein
Potilaiden lukumäärä	347	345	351
Taudin etenemisvapaa aika	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Mediaani (kk)		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Riskisuhde			
Paras kokonaisvaste ^a	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)

^a Potilaat, joilla mitattavissa oleva tauti lähtötilanteessa.

Kokonaiselinaika			
Mediaani (kk)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Riskisuhde		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

EGFR-mutaatiopositiivisen (aktivoiva mutaatio) ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoito yhdessä erlotinibin kanssa

JO25567

Tutkimus JO25567 oli Japanissa toteutettu satunnaistettu, avoin, vaiheen II monikeskustutkimus, jossa arvioitiin bevasitumabin turvallisuutta ja tehoa, kun sitä käytettiin erlotinibihoidon lisänä EGFR-mutaatiopositiivisen (eksonin 19 deletio tai eksonin 21 L858R mutaatio) ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet systeemistä hoitoa levinneisyysasteen IIIB/IV tai uusiutuneen taudin hoitoon.

Ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemisvapaa aika, joka perustui riippumattomaan arvioon. Toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselinaika, hoitovaste, taudin pysyminen hallinnassa, vasteen kesto aika ja turvallisuus.

Jokaiselta potilaalta määritettiin EGFR-mutaatiostatus ennen potilaan seulontaa, ja 154 potilasta satunnaistettiin saamaan joko erlotinibin ja bevasitumabin yhdistelmää (150 mg erlotinibia suun kautta päivittäin yhdistelmänä bevasitumabin [15 mg/kg laskimoon 3 viikon välein] kanssa) tai erlotinibia monoterapiana (150 mg suun kautta päivittäin) taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantui kohtuutonta toksisuutta. Tutkimussuunnitelmassa oli määritelty, että jos erlotinibin ja bevasitumabin yhdistelmää saaneiden potilaiden tauti ei edennyt, toisen tutkimuslääkkeen käytön lopettaminen ei edellyttänyt myös toisen tutkimuslääkkeen käytön lopettamista.

Tutkimuksen tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 14.

Taulukko 14: Tehoa mittaavat tulokset JO25567-tutkimuksesta

	Erlotinibi N = 77[#]	Erlotinibi + bevasitsumabi N = 75[#]
Taudin etenemisvapaa aika[^] (kuukautta)		
Mediaani	9,7	16,0
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-arvo	0,0015	
Kokonaisvaste		
Hoitovaste (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p-arvo	0,4951	
Kokonaiselinaika[*] (kuukautta)		
Mediaani	47,4	47,0
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-arvo	0,3267	

[#] Yhteensä 154 potilasta (ECOG suorituskykyluokka 0 tai 1) satunnaistettiin. Kaksi satunnaistettua potilasta kuitenkin vetäytyi tutkimuksesta ennen tutkimushoidon saamista.

[^] Sokkoutettu riippumaton arvio (tutkimussuunnitelmassa määritelty ensisijainen analyysi).

^{*} Eksploratorinen analyysi; kokonaiselinajan loppuanalyysi kliinisen tiedonkeruun katkaisuaikakohtana 31. lokakuuta 2017, jolloin noin 59 % potilaista oli kuollut.

Riskisuhde osittamattomasta Coxin regressioanalyysistä; NR (not reached) = ei saavutettu.

Edennyt ja/tai metastasoitunut munuaissyöpä (mRCC)

Bevasitsumabi yhdessä interferoni alfa-2a:n kanssa edenneen ja/tai metastasoituneen munuaissyövän ensilinjan hoitona (BO17705)

Faasi III satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa bevasitsumabin ja interferoni (IFN) alfa-2a:n yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta verrattiin pelkkään IFN alfa-2a:han edenneen ja/tai metastasoituneen munuaissyövän ensilinjan hoitona. 649 satunnaistetulla potilaalla (641 hoidettiin) Karnofskyn toimintakykyluokka (KPS) oli ≥ 70 %. Potilailla ei ollut keskushermostometastaaseja ja heidän elinten toiminta oli riittävä. Potilaille oli tehty nefrektomia primaarisen munuaissyövän takia. Bevasitsumabia annettiin 10 mg/kg 2 viikon välein sairauden etenemiseen asti. Interferoni alfa-2a:ta annettiin enintään 52 viikkoa tai sairauden etenemiseen asti suositellulla aloitusannoksella 9 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) 3 kertaa viikossa. Annoksen alentaminen 3 MIU:hun 3 kertaa viikossa oli sallittua kahdessa vaiheessa. Potilaat oli ryhmitelty tutkimusmaan ja Motzerin luokituksen perusteella. Hoitohaararat olivat keskenään hyvin tasapainossa ennustetekijöiden suhteen.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika, ja yhtenä toissijaisena päätetapahtumana oli taudin etenemisvapaa aika. Bevasitsumabin liittäminen interferoni alfa-2a -hoitoon lisäsi merkitsevästi taudin etenemisvapaata aikaa ja objektiivisia tuumorivasteita. Riippumaton radiologinen arviointi vahvisti nämä tulokset. Kahden kuukauden lisäys ensisijaisessa päätetapahtumassa, kokonaiselinajassa, ei kuitenkaan ollut merkitsevä (HR=0,91). Suurella osalla potilaista (noin 63 %:lla IFN/plasebo-ryhmässä; 55 %:lla bevasitsumabi/IFN-ryhmässä) hoidot jatkuivat tutkimussuunnitelmassa määrittelemättömillä syöpähoidoilla mukaan lukien antineoplastiset aineet, mikä saattaa vaikuttaa kokonaiselinajan analyysiin.

Tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset on esitetty taulukossa 15.

Taulukko 15: BO17705-tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset

	BO17705	
	Plasebo + interferoni ^a	Bevasitsumabi ^b + interferoni ^a
Potilaiden lukumäärä	322	327
Taudin etenemismatkaa aika Mediaani (kk) Riskisuhde 95 %:n luottamusväli (CI)	5,4 0,63 0,52; 0,75 (p-arvo < 0,0001)	10,2
Objektiivinen hoitovaste (%) potilailla, joilla oli mitattavissa oleva tauti n Vaste	289 12,8% (p-arvo < 0,0001)	306 31,4%

^a Interferoni alfa-2a 9 MIU 3 kertaa viikossa^b Bevasitsumabi 10 mg/kg 2 viikon välein

Kokonaiselinaika Mediaani (kk) Riskisuhde 95 %:n luottamusväli (CI)	21,3 0,91 0,76; 1,10 (p-arvo 0,3360)	23,3
--	---	------

Eksploratiivisesta monimuuttuja-aineistosta tehty Coxin regressioanalyysi osoitti seuraavien prognostisten tekijöiden liittyvän voimakkaasti hoidosta riippumattomaan elonjääntiin: sukupuoli, valkosolujen määrä, verihäviöt, painon menetys 6 kuukauden aikana ennen tutkimukseen pääsyä, metastaasikohtien määrä, kasvainten suurimpien halkaisijoiden summa, sekä Motzer-pisteet. Kun edellä mainitut perustekijät vakioitiin, riskisuhde oli 0,78 %, 95 % luottamusväli 0,63–0,96 ja p-arvo oli 0,0219. Tutkimustulos osoittaa 22 %:n alenemaa kuolemanriskissä bevasitsumabi + IFN alfa 2a -haarassa verrattuna IFN alfa 2a -haaraan.

Interferoni alfa-2a:n annosta alennettiin tutkimussuunnitelman mukaisesti (9 MIU:sta joko 6 MIU:hun tai 3 MIU:hun 3 kertaa viikossa) 97 potilaalla interferoni alfa-2a -haarassa ja 131 potilaalla bevasitsumabihaarassa. Alaryhmäanalyysissä havaitun taudin etenemismatkaan ajan perusteella interferoni alfa-2a:n annoksen alentaminen ei näytä vaikuttavan bevasitsumabin ja interferoni alfa-2a:n yhdistelmän tehoon. Bevasitsumabi + interferoni alfa-2a -haaran 131 potilaalla, joiden interferoni alfa-2a:n annosta tutkimuksen aikana alennettiin 6 MIU:hun tai 3 MIU:hun sillä tasolla säilyttäen, potilaiden osuus, joilla tauti ei ollut edennyt, oli 6 kuukauden kuluttua 73 %, 12 kuukauden kuluttua 52 % ja 18 kuukauden kuluttua 21 %. Koko bevasitsumabi + interferoni alfa-2a -ryhmässä potilaiden osuus, joilla tauti ei ollut edennyt, oli 6 kuukauden kuluttua 61 %, 12 kuukauden kuluttua 43 % ja 18 kuukauden kuluttua 17 %.

AVF2938

Faasi II satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa pelkkää bevasitsumabia (10 mg/kg 2 viikon välein annosteltuna) verrattiin bevasitsumabin ja erlotinibin (150 mg/vrk) yhdistelmään metastasoitunutta kirkassoluista munuaissyöpää sairastavilla potilailla. Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 104 potilasta, joista 53 sai bevasitsumabia (10 mg/kg 2 viikon välein) plasebon kanssa ja 51 sai bevasitsumabia samalla annoksella erlotinibiin (150 mg/vrk) yhdistettynä. Tutkimuksen ensisijaisen päätetapahtuman analyysissä ei havaittu eroa bevasitsumabi + plasebo -haaran ja bevasitsumabi + erlotinibi -haaran välillä (taudin etenemismatkaan ajan mediaani 8,5 kk vs 9,9 kk). Molemmissa haaroissa 7 potilasta sai objektiivisen vasteen. Erlotinibin lisääminen bevasitsumabiin ei lisännyt kokonaiselinaikaa (riskisuhde = 1,764; p = 0,1789), objektiivisen hoitovasteen kestoa (6,7 kuukautta vs 9,1 kuukautta) eikä aikaa oireiden etenemiseen (riskisuhde = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890

Faasi II satunnaistetussa tutkimuksessa bevasitsumabin tehoa ja turvallisuutta verrattiin plaseboon. Yhteensä 116 potilasta satunnaistettiin saamaan bevasitsumabia 3 mg/kg joka toinen viikko (n=39), 10 mg/kg joka toinen viikko (n=37) tai plaseboa (n=40). Välianalyysi osoitti, että aika taudin etenemiseen asti piteni merkitsevästi bevasitsumabia 10 mg/kg saavassa ryhmässä plaseboryhmään verrattuna (riskisuhde 2,55; $p < 0,001$). Aika taudin etenemiseen asti oli hieman pitempi bevasitsumabia 3 mg/kg saavassa ryhmässä kuin plaseboryhmässä (riskisuhde 1,26; $p=0,053$). Ryhmien välien ero oli pieni ja merkitykseltään rajatapaus. Neljällä potilaalla oli osittainen objektiivinen vaste. Kaikki neljä olivat saaneet bevasitsumabia 10 mg/kg. Objektiivisen hoitovasteen tässä ryhmässä sai 10 % potilaista.

Epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä ja primaari peritoneaalinen syöpä

Munasarjasyövän ensilinjan hoito

Kahdessa faasin III tutkimuksessa (GOG-0218 ja BO17707) tutkittiin bevasitsumabin tehoa ja turvallisuutta epiteliaalisen munasarjasyövän, munanjohtimen syövän ja primaarin peritoneaalisen syövän ensilinjan hoidossa. Bevasitsumabin tehoa yhdistettynä karboplatiiniin ja paklitakselin yhdistelmähoitoon verrattiin pelkkään yhdistelmähoitoon.

GOG-0218

Tutkimus GOG-0218 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, plasebokontrolloitu faasin III monikeskustutkimus. Kolmihaaraisessa tutkimuksessa tutkittiin hyväksytyyn solunsalpaajahoittoon (karboplatiini ja paklitakseli) yhdistetyn bevasitsumabin tehoa potilailla, joilla oli edennyt (FIGO-luokituksen vuoden 1988 version mukaiset luokat IIIB, IIIC ja IV) epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaari peritoneaalinen syöpä.

Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joiden munasarjasyöpää oli aiemmin hoidettu bevasitsumabilla, systeemisillä hoidoilla (esim. solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet, tyrosiinikinaasiestäjät tai hormonivalmisteet) tai joille oli annettu sädehoitoa mahan tai lantion alueelle.

Yhteensä 1873 potilasta satunnaistettiin kolmeen samansuuruiseen haaraan:

- CPP-haara: karboplatiiniin (AUC 6) ja paklitakselin (175 mg/m²) yhdistelmähoitoa annettiin kuusi sykliä 3 viikon välein. Plasebo lisättiin hoitoon 2. syklistä alkaen. Kuudennen syklin jälkeen plaseboa annettiin 15 kuukauteen asti.
- CPB15-haara: karboplatiiniin (AUC 6) ja paklitakselin (175 mg/m²) yhdistelmähoitoa annettiin 6 sykliä 3 viikon välein. Bevasitsumabi lisättiin hoitoon 2. syklistä alkaen (15 mg/kg 3 viikon välein). Kuudennen syklin jälkeen hoitoa jatkettiin plasebolla 15 kuukauteen asti.
- CPB15+ haara: karboplatiiniin (AUC 6) ja paklitakselin (175 mg/m²) yhdistelmähoitoa annettiin 6 sykliä 3 viikon välein. Bevasitsumabi lisättiin hoitoon 2. syklistä alkaen (15 mg/kg 3 viikon välein). Kuudennen syklin jälkeen bevasitsumabimonoterapiaa jatkettiin 15 kuukauteen asti.

Suurin osa tutkimukseen osallistuneista potilaista oli valkoihoisia (87 % kaikista potilaista). Mediaanikä oli 60 vuotta CPP- ja CPB15-haaroissa ja 59 vuotta CPB15+ haarassa. Yli 65-vuotiaita potilaita oli 29 % CPP- ja CPB15-haaroissa ja 26 % CPB15+ haarassa. Yhteensä noin 50 %:lla potilaista oli GOG PS 0 lähtötilanteessa, 43 %:lla GOG PS 1 ja 7 %:lla GOG PS 2. Suurimmalla osalla potilaista oli epiteliaalinen munasarjasyöpä, jota esiintyi 82 %:lla CPP- ja CPB15-haaroissa ja 85 %:lla CPB15+ haarassa. Seuraavaksi yleisimmät syövät olivat primaari peritoneaalinen syöpä (16 %:lla CPP- ja CPB15-haaroissa ja 13 %:lla CPB15+ haarassa) ja munanjohtimen syöpä (1 %:lla CPP-haarassa, 3 %:lla CPB15-haarassa ja 2 %:lla CPB15+ haarassa). Yleisin histologinen tyyppi oli seroosi adenokarsinooma, jota esiintyi 85 %:lla CPP- ja CPB15 -haaroissa ja 86 %:lla CPB15+ haarassa. Yhteensä noin 34 %:lla potilaista oli FIGO-luokan III tauti, joka oli optimaalisesti leikattu (suurin osa jäännöskasvaimesta poistettu). Yhteensä 40 %:lla potilaista oli FIGO-luokan III, joka oli suboptimaalisesti leikattu, ja 26 %:lla potilaista oli FIGO-luokan IV tauti.

Ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemisvapaa aika (PFS), jonka tutkijat määrittivät radiologisen kuvantaminen, CA125-arvon tai oireiden pahenemisen perusteella tutkimussuunnitelman mukaisesti. Lisäksi tehtiin ennalta suunniteltu analyysi tuloksille, joista poissuljettiin CA-125:n perusteella määritelty taudin eteneminen. Lisäksi riippumaton arviointiryhmä määrittä taudin etenemisvapaan ajan radiologisten tulosten perusteella.

Ensisijainen päätetapahtuma (PFS) saavutettiin tutkimuksessa. PFS piteni sekä kliinisesti että tilastollisesti merkitsevästi ensilinjaa potilailla, kun pelkän solunsalpaajan (karboplatiini ja paklitakseli) sijasta annettiin bevasitsumabimonoterapiaa solunsalpaajan ja bevasitsumabin (15 mg/kg 3 viikon välein) yhdistelmähoidon jälkeen (CPB15+ haara).

Kliinisesti merkitsevää hyötyä taudin etenemisvapaassa ajassa ei todettu potilailla, jotka eivät saaneet bevasitsumabimonoterapiaa solunsalpaajan ja bevasitsumabin yhdistelmähoidon jälkeen (CPB15-haara).

Tämän tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 16.

Taulukko 16: Tutkimuksen GOG-0218 tehoa mittaavat tulokset

Taudin etenemisvapaa aika ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Mediaani PFS (kk)	10,6	11,6	14,7
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ²		0,89 (0,78–1,02)	0,70 (0,61–0,81)
p-arvo ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Objektiivinen hoitovaste ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% potilaista, joilla objektiivinen hoitovaste	63,4	66,2	66,0
p-arvo		0,2341	0,2041
Kokonaiselinaika ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Mediaani OS (kk)	40,6	38,8	43,8
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ²		1,07 (0,91–1,25)	0,88 (0,75–1,04)
p-arvo ³		0,2197	0,0641

¹ GOG-tutkimussuunnitelman mukainen tutkijoiden määrittämä PFS-analyysi (ei ole rajattu CA-125 progressioon eikä NPT:n ennen taudin etenemistä) tuloksista, jotka ovat olleet saatavilla 25.2.2010.

² Verrattuna kontrollihaaraan; ryhmitelty riskisuhde.

³ Yksisuuntaisen log-rank-testin p-arvo

⁴ Osoitettu p-arvon rajalla 0,0116.

⁵ Potilaat, joilla mitattavissa oleva tauti alussa.

⁶ OS:n loppuanalyysi, kun 46,9 % potilaista on menehtynyt.

Ennalta määritellyt taudin etenemisvapaa aikaan liittyvät analyysit tehtiin tuloksilla, jotka olivat saatavilla 29.9.2009 mennessä. Alla on analyysin tulokset:

- Tutkijoiden tutkimussuunnitelman mukaisessa PFS-analyysissä (CA-125:n perustuvaa progressiota tai tutkimussuunnitelman määrittelemätöntä hoitoa [NPT] ei poissuljettu) ryhmitelty riskisuhde oli 0,71 (95 %:n luottamusväli 0,61 - 0,83, yksisuuntaisen log-rank-testin p-arvo <0,0001), kun CPB15+ haaraa verrattiin CPP-haaraan. Mediaani PFS oli 10,4 kk CPP-haarassa ja 14,1 kk CPB15+ haarassa.

- Tutkijoiden primaarianalyysissä (poissuljettu CA-125 progressio ja NPT) stratifioitu riskisuhde oli 0,62 (95 %:n luottamusväli 0,52 - 0,75, yksisuuntaisen log-rank-testin p-arvo<0,0001), kun CPB15+ haaraa verrattiin CPP-haaraan. Mediaani PFS oli 12,0 kk CPP-haarassa ja 18,2 kk CPB15+ haarassa.
- Riippumattoman arviointilautakunnan PFS-analyysissä (poissuljettu NPT) stratifioitu riskisuhde oli 0,62 (95 %:n luottamusväli 0,50 - 0,77, yksisuuntaisen log-rank-testin p-arvo<0,0001), kun CPB15+ haaraa verrattiin CPP-haaraan. Mediaani PFS oli 13,1 kk CPP-haarassa ja 19,1 kk CPB15+ haarassa.

Taudin levinneisyysluokkaan ja sytoreduktioon perustuvan PFS:n alaryhmäanalyysin tulokset on lueteltu taulukossa 17. Nämä tulokset osoittavat PFS-analyysin vakauden taulukossa 16.

Taulukko 17: Taudin levinneisyysluokkaan ja sytoreduktioon perustuvat PFS-tulokset¹ tutkimuksesta GOG-218

Satunnaistetut potilaat (FIGO-luokan III optimaalisesti leikattu tauti) ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Mediaani PFS (kk)	12,4	14,3	17,5
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ⁴		0,81 (0,62–1,05)	0,66 (0,50–0,86)
Satunnaistetut potilaat (FIGO-luokan III suboptimaalisesti leikattu tauti) ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Mediaani PFS (kk)	10,1	10,9	13,9
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ⁴		0,93 (0,77–1,14)	0,78 (0,63–0,96)
Satunnaistetut potilaat (FIGO-luokan IV tauti)			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Mediaani PFS (kk)	9,5	10,4	12,8
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ⁴		0,90 (0,70–1,16)	0,64 (0,49–0,82)

¹ Tutkijoiden GOG-suunnitelmakohtainen PFS-analyysi (ei poissuljettu CA-125:n perusteella määriteltä tautiprogressiota eikä NPT:tä ennen taudin etenemistä). Tuloksia on kerätty 25.2.2010 saakka.

² Jäännöskasvainta jäljellä.

³ 3,7 %:lla kaikista satunnaistetuista potilaista tauti oli luokkaa IIIB.

⁴ Suhteessa kontrollihaaraan.

BO17707 (ICON7)

Tutkimus BO17707 oli avoin, satunnaistettu, kontrolloitu 2-haarainen faasin III monikeskustutkimus. Tutkimuksessa verrattiin bevasitumabin tehoa, kun se lisättiin karboplatiinin ja paklitakselin yhdistelmähoitoon potilailla, joiden tauti oli FIGO-luokan I tai IIA (aste 3 tai vain kirkassoluhistologia, n=142) tai FIGO-luokan IIB–IV (kaikki asteet ja histologiset tyypit, n=1386) epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaari peritoneaalinen syöpä (NCI-CTCAE v.3). Potilaat oli leikattu ennen ensilinjan hoitoa. Tässä tutkimuksessa käytettiin FIGO-luokituksen vuoden 1988 versiota.

Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joiden munasarjasyöpää oli aiemmin hoidettu bevasitumabilla, systeemisillä hoidoilla (esim. solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet, tyrosiinikinaasiantistajat tai hormonivalmisteet) tai joille oli annettu sädehoitoa mahan tai lantion alueelle.

Yhteensä 1528 potilasta satunnaistettiin kahteen samansuuruiseen haaraan:

- CP-haara: karboplatiinin (AUC 6) ja paklitakselin (175 mg/m²) yhdistelmähoitoa annettiin kuusi sykliä 3 viikon välein.
- CPB7,5+ haara: karboplatiinin (AUC 6) ja paklitakselin (175 mg/m²) yhdistelmähoitoa annettiin kuusi sykliä 3 viikon välein. Bevasitumabihoito aloitettiin 2. syklistä, jos lääkehoito aloitettiin 4 viikon sisällä leikkauksesta tai 1. syklistä, jos lääkehoito aloitettiin yli 4 viikon kuluttua leikkauksesta. Bevasitumabia (7,5 mg/kg 3 viikon välein) annettiin 12 kuukauteen asti.

Suurin osa tutkimukseen osallistuvista potilaista oli valkoihoisia (96 %). Mediaani-ikä oli 57 vuotta molemmissa haaroissa. 65-vuotiaita tai vanhempia potilaita oli 25 % molemmissa haaroissa. Yhteensä noin 50 %:lla potilaista oli ECOG PS 1 ja molemmissa haaroissa 7 %:lla oli ECOG PS 2. Suurimmalla osalla potilaista oli epiteliaalinen munasarjasyöpä (87,7 %). Seuraavaksi yleisimmät syöpätyypit olivat primaari peritoneaalinen syöpä (6,9 %), munajohdinsyöpä (3,7 %) ja näiden kolmen alkuperän yhdistelmä (1,7 %). Pääosalla potilaista tauti oli FIGO-luokkaa III (molemmissa haaroissa 68 %). Seuraavaksi yleisimmät olivat FIGO-luokka IV (13 % ja 14 %), FIGO-luokka II (10 % ja 11 %) ja FIGO-luokka I (9 % ja 7 %). Kummassakin haarassa suurimmalla osalla potilaista (74 % ja 71 %) primaarikasvain oli lähtötilanteessa huonosti erilaistunut (aste III). Epiteelialisien munasarjasyövän histologisten alatyypien esiintyvyydet olivat samanlaiset tutkimushaarojen välillä. Kummassakin haarassa 69 %:lla potilaista histologinen tyyppi oli seroosi adenokarsinooma.

Ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemisvapaa aika (PFS), jonka tutkijat määrittelivät RECIST-kriteeristön perusteella.

Tutkimuksessa saavutettiin ensisijainen päätetapahtuma (PFS). PFS piteni tilastollisesti merkitsevästi ensilinjän potilailla, kun pelkän solunsalpaajan (karboplatiini ja paklitakseli) sijasta annettiin 18 sykliä bevasitumabimonoterapiaa solunsalpaajan ja bevasitumabin (7,5 mg/kg 3 viikon välein) yhdistelmähoidon jälkeen.

Yhteenvedo tutkimuksen tuloksista on esitetty taulukossa 18.

Taulukko 18: Tutkimuksen BO17707 (ICON7) tehoa mittaavat tulokset

Taudin etenemisvapaa aika (PFS)		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediaani PFS (kk) ²	16,9	19,3
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli] ²	0,86 [0,75–0,98] (p-arvo = 0,0185)	
Objektiivinen hoitovaste ¹		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Hoitovasteet	54,9 %	64,7 %
	(p-arvo = 0,0188)	
Kokonaiselinaika ³		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediaani (kk)	58,0	57,4
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,99 [0,85 - 1,15] (p-arvo = 0,8910)	

¹ Potilaat, joilla mitattavissa oleva tauti tutkimuksen alussa.

² Tutkijoiden PFS-analyysi tuloksista, jotka olivat saatavilla 30.11.2010.

³ Kokonaiselinajan (OS) loppuanalyysi tehtiin 31.3.2013, kun 46,7 % potilaista oli menehtynyt.

Tutkijoiden primaarissa PFS-analyysissä, joka perustui 28.2.2010 saatavilla oleviin tuloksiin, ei-stratifioitu riskisuhde oli 0,79 (95 %:n luottamusväli 0,68 - 0,91, kaksisuuntaisen log-rank-testin p-arvo 0,0010). Mediaani PFS oli 16,0 kk CP-haarassa ja 18,3 kk CPB7,5+ haarassa.

Tautitilaan ja sytoreduktioon perustuvan PFS:n alaryhmäanalyysin tulokset on lueteltu taulukossa 19. Nämä tulokset osoittavat PFS-analyysin vakauden taulukossa 18.

Taulukko 19: Taudin levinneisyysluokkaan ja sytoreduktioon perustuvat PFS-tulokset¹ tutkimuksesta BO17707 (ICON7)

Satunnaistetut potilaat (FIGO-luokan III optimaalisesti leikattu tauti) ^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7.5+ (n = 383)
Mediaani PFS (kk)	17,7	19,3
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ⁴		0,89 (0,74–1,07)
Satunnaistetut potilaat (FIGO-luokan III suboptimaalisesti leikattu tauti) ³		
	CP (n = 154)	CPB7.5+ (n = 140)
Mediaani PFS (kk)	10,1	16,9
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ⁴		0,67 (0,52–0,87)
Satunnaistetut potilaat (FIGO-luokan IV tauti)		
	CP (n = 97)	CPB7.5+ (n = 104)
Mediaani PFS (kk)	10,1	13,5
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ⁴		0,74 (0,55–1,01)

¹ Tutkijoiden PFS-analyysi. Tuloksia kerätty 30.11.2010 saakka.

² Jäännöskasvainta on jäljellä tai ei ole jäljellä.

³ 5,8 % kaikista satunnaistetuista potilaista tauti oli luokkaa IIIB.

⁴ Suhteessa kontrollihaaraan.

Kohdunkaulan syöpä

GOG-0240

Satunnaistetussa, neljän ryhmän avoimessa faasin III monikeskustutkimuksessa GOG-0240 arvioitiin bevasitumabin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä solunsalpaajahoidon (paklitakseli ja sisplatiini tai paklitakseli ja topotekaani) kanssa persistoivan, uusiutuneen tai metastasoituneen kohdunkaulan karsinooman hoidossa.

Yhteensä 452 potilasta satunnaistettiin saamaan seuraavia hoitoja:

- paklitakselia 135 mg/m² laskimoon 24 tuntia kestäväenä infuusiona päivänä 1 ja sisplatiinia 50 mg/m² laskimoon päivänä 2, joka kolmas viikko tai
paklitakselia 175 mg/m² laskimoon 3 tuntia kestäväenä infuusiona päivänä 1 ja sisplatiinia 50 mg/m² laskimoon päivänä 2 (joka kolmas viikko) tai
paklitakselia 175 mg/m² laskimoon 3 tuntia kestäväenä infuusiona päivänä 1 ja sisplatiinia 50 mg/m² laskimoon päivänä 1 (joka kolmas viikko)
- paklitakselia 135 mg/m² laskimoon 24 tuntia kestäväenä infuusiona päivänä 1 ja sisplatiinia 50 mg/m² laskimoon päivänä 2 sekä bevasitumabia 15 mg/kg laskimoon päivänä 2 (joka kolmas viikko) tai
paklitakselia 175 mg/m² laskimoon 3 tuntia kestäväenä infuusiona päivänä 1 ja sisplatiinia 50 mg/m² laskimoon päivänä 2 sekä bevasitumabia 15 mg/kg laskimoon päivänä 2 (joka kolmas viikko) tai

paklitakselia 175 mg/m² laskimoon 3 tuntia kestävässä infuusiona päivänä 1 ja sisplatiinia 50 mg/m² laskimoon päivänä 1 sekä bevasitsumabia 15 mg/kg laskimoon päivänä 1 (joka kolmas viikko)

- paklitakselia 175 mg/m² laskimoon 3 tuntia kestävässä infuusiona päivänä 1 ja topotekaania 0,75 mg/m² laskimoon 30 minuuttia kestävässä infuusiona päivinä 1–3 (joka kolmas viikko)
- paklitakselia 175 mg/m² laskimoon 3 tuntia kestävässä infuusiona päivänä 1 ja topotekaania 0,75 mg/m² laskimoon 30 minuuttia kestävässä infuusiona päivinä 1–3 sekä bevasitsumabia 15 mg/kg laskimoon päivänä 1 (joka kolmas viikko).

Mukaan soveltuneilla potilailla oli persistoiva, uusiutunut tai metastasoitunut kohdunkaulan adenokarsinooma, levyepiteelikarsinooma tai adenoskvamootin karsinooma, johon parantavaan hoitoon tähtäävä leikkaus ja/tai sädehoito ei ollut tehonnut. Potilaat eivät myöskään olleet aiemmin saaneet hoitoa bevasitsumabilla tai muilla VEGF:n estäjillä tai VEGF-reseptoriin vaikuttavilla lääkeaineilla.

Iän mediaani pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneessa ryhmässä oli 46,0 vuotta (vaihteluväli: 20-83) ja solunsalpaajan ja bevasitsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 48,0 vuotta (vaihteluväli: 22-85). Yli 65-vuotiaita potilaita oli pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneessa ryhmässä 9,3 % potilaista ja solunsalpaajan ja bevasitsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 7,5 % potilaista.

Lähtötilanteessa satunnaistetuista 452 potilaasta suurin osa oli valkoihoisia (pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneessa ryhmässä 80,0 % ja solunsalpaajan ja bevasitsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 75,3 %), sairasti levyepiteelikarsinoomaa (solunsalpaajahoitoryhmässä 67,1 % ja solunsalpaajia ja bevasitsumabia saaneessa ryhmässä 69,6 %), oli persistoiva/uusiutunut sairaus (solunsalpaajahoitoryhmässä 83,6 % ja solunsalpaajia ja bevasitsumabia saaneessa ryhmässä 82,8 %), oli 1–2 metastaasikohtaa (solunsalpaajahoitoryhmässä 72,0 % ja solunsalpaajia ja bevasitsumabia saaneessa ryhmässä 76,2 %), tauti oli levinnyt imusolmukkeisiin (solunsalpaajahoitoryhmässä 50,2 % ja solunsalpaajia ja bevasitsumabia saaneessa ryhmässä 56,4 %) ja oli ≥ 6 kuukauden väli platinahoidosta (solunsalpaajahoitoryhmässä 72,5 % ja solunsalpaajia ja bevasitsumabia saaneessa ryhmässä 64,4 %).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselinaika. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat taudin etenemisvapaa aika ja objektiivinen hoitovaste. Bevasitsumabihoidon primaarianalyysin ja seuranta-analyysin tulokset esitetään taulukossa 20 ja kaikkien tutkimushoitosten taulukossa 21.

Taulukko 20: GOG-0240-tutkimuksen bevasitsumabihoidon tehon tulokset

	Solunsalpaajahoito (n=225)	Solunsalpaajahoito + bevasitsumabi (n=227)
Ensisijainen päätetapahtuma		
Kokonaiselinaika – primaarianalyysi ⁶		
Mediaani (kuukautta) ¹	12,9	16,8
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,74 [0,58; 0,94] (p-arvo ⁵ = 0,0132)	
Kokonaiselinaika – seuranta-analyysi ⁷		
Mediaani (kuukautta) ¹	13,3	16,8
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,76 [0,62; 0,94] (p-arvo ^{5,8} = 0,0126)	
Toissijaiset päätetapahtumat		
Taudin etenemisvapaa aika – primaarianalyysi ⁶		
Taudin etenemisvapaan ajan mediaani (kuukautta) ¹	6,0	8,3
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,66 [0,54; 0,81] (p-arvo ⁵ < 0,0001)	

Paras kokonaisvaste – primaarianalyysi⁶		
Vasteen saaneita (Hoitovaste ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
Hoitovasteen 95 %:n luottamusväli ³	[27,6 %; 40,4 %]	[38,8%; 52,1%]
Hoitovasteiden ero	11,60%	
Hoitovasteiden eron 95 %:n luottamusväli ⁴	[2,4%; 20,8%]	
p-arvo (khiin neliö -testi)	0,0117	

¹ Kaplan-Meierin estimaatit

² Potilaat ja prosenttiosuus potilaista, joiden paras kokonaisvaste on varmistettu täydellinen vaste tai osittainen vaste; prosenttiosuus on laskettu potilaista, joiden tauti oli lähtötilanteessa mitattavissa.

³ Yhden näytteen 95 %:n luottamusväli Pearson-Clopperin binomijakaumalla

⁴ Kahden vasteluvun eron likimääräinen 95 %:n luottamusväli Hauck-Andersonin menetelmällä

⁵ log-rank-testi (ositettu)

⁶ Primaarianalyysissä tietojen keruu on päättynyt 12.12. 2012, ja se katsottiin loppuanalyysiksi.

⁷ Seuranta-analyysissä tietojen keruu on päättynyt 7.3.2014.

⁸ p-arvo esitetään vain kuvaavana tietona

Taulukko 21: Tutkimuksen GOG-0240 kokonaiselinaikatulokset tutkimushoidoittain

Verratut hoidot	Muut tekijät	Kokonaiselinaika – primaarianalyysi ¹ Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Kokonaiselinaika - seuranta- analyysi ² Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
Bevasitsumabih oito vs ei bevasitsumabiho itoa	sisplatiini + paklitakseli	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 vs. 14,3 kuukautta; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 vs. 15,0 kuukautta; p = 0,0584)
	topotekaani + paklitakseli	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 vs. 11,9 kuukautta; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 vs. 12,0 kuukautta; p = 0,1342)
topotekaani + paklitakseli vs sisplatiini + paklitakseli	bevasitsumabih oito	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 vs. 17,5 kuukautta; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 vs. 17,5 kuukautta; p = 0,3769)
	Ei bevasitsumabih oitoa	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 vs. 14,3 kuukautta; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 vs. 15,0 kuukautta; p = 0,6267)

¹ Primaarianalyysissä tietojen keruu on päättynyt 12.12. 2012, ja se katsottiin loppuanalyysiksi.

² Seuranta-analyysissä tietojen keruu on päättynyt 7.3.2014; kaikki p-arvot esitetään vain kuvaavana tietona.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset bevasitsumabia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa hyväksytyissä käyttöaiheissa: rintasyöpä, paksu- ja peräsuolisyöpä, keuhkasyöpä (pienisoluinen ja ei-pienisoluinen), munuaissyöpä (poislukien nefroblastooma, nefroblastomatoosi, kirkassolusarkooma, mesoblastinen nefrooma, munuaisen medullaarinen karsinooma ja munuaisen rhabdoidituumori) ja munasarjakarsinooma (poislukien rhabdomyosarkooma, itusolukasvaimet), munanjohdinten karsinooma (poislukien rhabdomyosarkooma, itusolukasvaimet), peritoneaalinen karsinooma (poislukien blastoomat, sarkoomat) ja kohdunkaulan ja kohdunrungon karsinooma.

Korkea-asteinen gliooma

Tuumorin kasvua ehkäisevää vaikutusta ei havaittu bevasitsumabin ja irinotekaaniin yhdistelmähoitolla (CPT-11) kahdessa aiemmassa tutkimuksessa, joissa oli mukana yhteensä 30 yli 3-vuotiasta lasta, joilla oli uusiutunut tai etenevä korkea-asteinen gliooma. Bevasitsumabin tehosta ja turvallisuudesta ei ole riittävästi tietoa lapsilla, joilla on äskettäin diagnosoitu korkea-asteinen gliooma.

- Yksihaaraisessa tutkimuksessa (PBTC-022) oli mukana 18 lasta, joilla oli uusiutunut tai etenevä ei-aivosillan korkea-asteinen gliooma (mukaan lukien 8 glioblastoomaa [WHO:n aste IV], 9 anaplastista astrozytoma [aste III] ja 1 anaplastinen oligodendroglioma [aste III]). Lapsipotilaita hoidettiin pelkällä bevasitsumabilla (10 mg/kg) kahden viikon välein, minkä jälkeen bevasitsumabia annettiin yhdessä CPT-11 (125–350 mg/m²) kanssa 2 viikon välein taudin etenemiseen saakka. Osittaisia tai täydellisiä radiologisia hoitovasteita ei saatu MacDonald-kriteereillä mitattuna. Toksisuus ja haittavaikutukset ilmentyivät kohonneena

valtimoverenpaineena, uupumuksena ja keskushermoston iskemiana, johon liittyi akuutteja neurologisia puutosoireita.

- Yhden hoitolaitoksen retrospektiivisessä julkaisusarjassa 12 peräkkäiselle (vuosina 2005–2008) uusiutunutta tai etenevää korkea-asteista gliomaa (3 WHO:n astetta IV, 9 astetta III) sairastavalle lapselle annettiin bevasitsumabia (10 mg/kg) ja irinotekania (125 mg/m²) kahden viikon välein. MacDonald-kriteereillä saatiin kaksi osittaista hoitovastetta, mutta ei yhtään täydellistä hoitovastetta.

Satunnaistetussa toisen vaiheen tutkimuksessa (BO25041) oli mukana yhteensä 121 potilasta (iältään ≥ 3 vuodesta < 18 vuoteen), joilla oli äskettäin diagnosoitu pedunkulaarinen tai pikkuaivojen supratentoriaalinen tai infratentoriaalinen korkea-asteinen glioma. Potilaat saivat leikkauksen jälkeen sädehoitoa ja adjuvanttihoitona temotsolomidia ilman bevasitsumabia tai yhdessä bevasitsumabin (10 mg/kg laskimoon joka toinen viikko) kanssa.

Tutkimuksessa ei saavutettu sen ensisijaista päätetapahtumaa (tapahtumavapaan elinajan merkittävä piteneminen radiologisen arviointikomitean [Central Radiology Review Committee, CRRC] arvion perusteella), kun sädehoidon ja temotsolomidihoidon yhdistelmään lisättiin bevasitsumabi verrattuna pelkkään sädehoidon ja temotsolomidihoidon yhdistelmään (riskisuhde = 1,44; 95 %:n luottamusväli: 0,90, 2,30). Nämä tulokset olivat yhdenmukaisia eri herkkyysanalyyseistä saatujen tulosten kanssa sekä kliinisesti oleellisissa potilasjoukoissa. Kaikkien toissijaisten päätetapahtumien (tutkijan arvioima tapahtumavapaa elin aika sekä objektiivinen vaste ja kokonaiselin aika) osalta todettiin yhdenmukaisesti, etteivät tulokset parantuneet sädehoidon ja temotsolomidihoidon yhdistelmään verrattuna, kun tähän yhdistelmään lisättiin bevasitsumabi.

Tutkimuksessa BO25041 bevasitsumabin lisäämisellä sädehoidon ja temotsolomidihoidon yhdistelmään ei osoitettu olevan kliinistä hyötyä. Tutkimukseen osallistui 60 lapsipotilasta, joilla oli äskettäin diagnosoitu pedunkulaarinen tai pikkuaivojen supratentoriaalinen tai infratentoriaalinen korkea-asteinen glioma (ks. pediatria potilaita koskevat tiedot kohdasta 4.2).

Pehmytkudossarkooma

Satunnaistetussa toisen vaiheen tutkimuksessa (BO20924), jossa oli mukana yhteensä 154 potilasta (iältään ≥ 6 kuukaudesta < 18 vuoteen), joilla oli äskettäin diagnosoitu metastaatinen rhabdomyosarkooma tai muu pehmytkudossarkooma, hoidettiin tavanomaisella hoidolla (induktiohoitona IVADO/IVA +/- paikallishoito, ja sen jälkeen ylläpitohoitona vinorelbiiniä ja syklofosfamidia) joko yhdistettynä bevasitsumabiin (2,5 mg/kg/viikko) tai ilman bevasitsumabia yhteensä noin 18 kuukauden ajan. Lopullisessa primaarianalysissä riippumattomaan keskitettyyn arviointiin perustuvassa ensisijaisessa päätetapahtumassa (tapahtumavapaa elin aika) ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa näiden kahden hoitoryhmän välillä; riskisuhde oli 0,93 (95 %:n luottamusväli: 0,61–1,41; p-arvo = 0,72). Riippumattomaan keskitettyyn arviointiin perustuva objektiivinen vaste erosi kahden hoitoryhmän välillä 18 % (luottamusväli: 0,6 %, 35,3 %) niillä potilailla, joilla oli kasvain lähtötilanteessa ja joilla vaste oli vahvistettu ennen mitään paikallishoitoa: 27/75 potilasta (36,0 %, 95 %:n luottamusväli: 25,2 %, 47,9 %) solunsalpaajahaarassa ja 34/63 potilasta (54,0 %, 95 %:n luottamusväli: 40,9 %, 66,6 %) bevasitsumabi + solunsalpaajahaarassa. Lopulliset kokonaiselin aikaa (OS) koskevat analyysit eivät osoittaneet merkittävää kliinistä hyötyä bevasitsumabin lisäämisestä kemoterapiaan tässä potilaspopulaatiossa.

Kliinisessä tutkimuksessa BO20924 bevasitsumabin lisäämisellä tavanomaiseen hoitoon ei osoitettu olevan kliinistä hyötyä. Tutkimukseen osallistui 71 lasta (iältään 6 kuukaudesta alle 18 vuoteen), joilla oli metastaatinen rhabdomyosarkooma tai muu pehmytkudossarkooma (ks. pediatria potilaita koskevat tiedot kohdasta 4.2).

Haittatapahtumien ilmaantuvuus, mukaan lukien asteen ≥ 3 haittatapahtumat ja vakavat haittatapahtumat, oli hoitoryhmissä samankaltainen. Kummassakaan ryhmässä ei ilmennyt kuolemaan johtaneita haittatapahtumia: kaikki kuolemantapaukset liittyivät sairauden etenemiseen. Bevasitsumabi useita hoitomuotoja käsittävän tavanomaisen hoidon lisänä näytti olevan siedetty tässä pediatriassa populaatiossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Bevasitsumabin farmakokineettiset tiedot perustuvat kymmeneen kliniseen tutkimukseen, joihin osallistuneilla potilailla oli kiinteitä kasvaimia. Bevasitsumabi annettiin kaikissa klinisissä tutkimuksissa infuusiona laskimoon. Infuusionopeus perustui lääkeaineen sietoon, ja alussa infuusion kesto oli 90 minuuttia. Bevasitsumabin farmakokinetiikka oli lineaarinen annosalueella 1–10 mg/kg.

Jakautuminen

Tyypillinen jakautumistilavuus sentraalisessa tilassa (Vc) oli naispotilailla 2,73 l ja miespotilailla 3,28 l. Jakautumistilavuudet vastaavat niitä arvoja, jotka on ilmoitettu IgG:lle ja muille monoklonaalisille vasta-aineille. Tyypillinen jakaantumistilavuus perifeerisessä tilassa (Vp) oli naispotilailla 1,69 l ja miespotilailla 2,35 l, kun bevasitsumabia annosteltiin yhdessä antineoplastisen aineen kanssa. Painon suhteen korjatut tulokset osoittivat, että Vc oli miehillä 20 % suurempi kuin naisilla.

Biotransformaatio

Bevasitsumabin metaboliaa tutkittiin kaniineilla kerta-annoksena laskimoon annetun ¹²⁵I-bevasitsumabin jälkeen. Tulokset osoittivat, että metaboliaprofiili oli samanlainen kuin VEGF-kasvutekijään sitoutumattoman natiivin IgG-molekyylin odotettavissa oleva profiili. Bevasitsumabin metabolia ja eliminaatio ovat samanlaiset kuin endogeenisellä IgG:llä, ts. tapahtuvat ensisijaisesti proteolyttisen katabolismien kautta koko kehossa endoteelisolut mukaan lukien. Ne eivät ole varsinaisesti riippuvaisia munuaisten ja maksan kautta tapahtuvasta eliminaatiosta. IgG:n sitoutuminen Fc-reseptoriin suojaa sellulaariselta metabolialta ja johtaa pitkään loppuvaiheen puoliintumisaikaan.

Eliminaatio

Bevasitsumabin puhdistumat ovat keskimäärin naispotilailla 0,188 l/päivä ja miespotilailla 0,220 l/päivä. Painon suhteen korjatut tulokset osoittivat, että bevasitsumabin puhdistuma oli miehillä 17 % suurempi kuin naisilla. Kaksitilamallin mukaan eliminaation puoliintumisaika tyypilliselle naispotilaalle on 18 päivää ja miespotilaalle 20 päivää.

Alhainen albumiiniarvo ja suuri kasvaintaakka kuvaavat yleensä sairauden vaikeusastetta. Bevasitsumabin puhdistuma oli noin 30 % nopeampaa potilailla, joilla oli alhainen albumiiniarvo, tai 7 % nopeampaa potilailla, joilla oli suuri kasvaintaakka, verrattuna potilaisiin, joilla albumiiniarvo ja kasvainmäärä olivat mediaanitasolla.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Aikuisilla ja pediatriassa potilailla tehdyissä populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä arvioitiin demografisten ominaisuuksien vaikutuksia. Tulokset eivät tuoneet aikuisilla esiin merkitseviä, ikään liittyviä eroja bevasitsumabin farmakokinetiikassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Bevasitsumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, koska munuaisten kautta tapahtuva metabolia ei ole bevasitsumabin pääasiallinen reitti.

Maksan vajaatoiminta

Bevasitsumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnan yhteydessä, koska maksan kautta tapahtuva metabolia ei ole bevasitsumabin pääasiallinen reitti.

Pediatriiset potilaat

Bevasitsumabin farmakokinetiikkaa arvioitiin 152 lapsella, nuorella ja nuorella aikuisella (7 kk – 21 vuotta, 5,9–125 kg) neljässä klinisessä tutkimuksessa, joissa käytettiin populaatiofarmakokineettistä mallia. Tutkimustulokset osoittavat, että painon suhteen normalisoituna (altistus pienenee painon laskiessa) bevasitsumabin puhdistuma ja jakautumistilavuus ovat verrannollisia pediatriassa ja nuorilla aikuisilla potilailla. Ikä ei vaikuttanut bevasitsumabin farmakokinetiikkaan, kun potilaan paino otettiin huomioon.

Tutkimuksessa BO20924 mukana olleiden 70 pediatriksen potilaan (1,4–17,6 vuotta, 11,6–77,5 kg) ja tutkimuksessa BO25041 mukana olleiden 59 pediatriksen potilaan (1–17 vuotta, 11,2–82,3 kg) populaatiofarmakokineettinen malli kuvaa hyvin bevasitsumabin farmakokinetiikkaa. Bevasitsumabialtistus oli tutkimuksessa BO20924 yleensä pienempi kuin samansuuruisia annoksia saaneen tyypillisen aikuispotilaan altistus. Tutkimuksessa BO25041 bevasitsumabialtistus oli samankaltainen kuin samansuuruisia annoksia saaneen tyypillisen aikuispotilaan altistus. Kummassakin tutkimuksessa bevasitsumabialtistus yleensä pieneni, kun paino laski.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enintään 26 viikkoa kestäneissä, makaki-apinoilla tehdyissä tutkimuksissa nuorilla eläimillä, joilla oli avoimet kasvulevyt, havaittiin kasvulevyjen dysplasiaa, kun bevasitsumabin keskimääräinen pitoisuus seerumissa oli pienempi kuin odotettavissa olevat keskimääräiset pitoisuudet hoitoannoksilla ihmisen seerumissa. Kaniineilla bevasitsumabi esti haavojen paranemista annoksina, jotka olivat pienempiä kuin ehdotettu hoitoannos. Vaikutukset haavojen paranemiseen olivat täysin palautuvia.

Bevasitsumabilla ei ole tehty mutageenisuus- eikä karsinogeenisuustutkimuksia.

Spesifisiä eläinkokeita vaikutuksista fertiliteettiin ei ole tehty. Bevasitsumabin voidaan kuitenkin olettaa vaikuttavan haitallisesti naaraiden hedelmällisyyteen, sillä toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuuskokeissa eläinten munarakkuloiden kypsymisen on havaittu estyvän ja keltarauhasen pienenevän tai puuttuvan kokonaan. Näihin vaikutuksiin on liittynyt munasarjojen ja kohdun tavallista pienempi paino sekä kiimakiertojen lukumäärän väheneminen.

Bevasitsumabilla on todettu alkioon kohdistuvia toksisia ja teratogeenisiä vaikutuksia, kun sitä on annettu kaniineille. Havaittuja vaikutuksia olivat emon ja sikiön tavallista pienempi paino, alkuraskauden aikana kohtuun kuolleiden sikiöiden määrän lisääntyminen sekä spesifisten, suurten epämuodostumien ja luuston epämuodostumien lisääntyminen. Haitallisia sikiövaikutuksia havaittiin kaikilla testatuilla annoksilla. Pienimmän annoksen aikaansaama keskimääräinen pitoisuus seerumissa oli noin kolme kertaa suurempi kuin ihmisten seerumista mitatut pitoisuudet annostuksen ollessa 5 mg/kg joka toinen viikko. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaituista sikiön kehityshäiriöistä on tietoa kohdassa 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys ja 4.8 Haittavaikutukset.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumfosfaatti (E339)
 α , α - trehaloosidihydraatti
Polysorbaatti 20 (E432)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo
2 vuotta

Käyttökuntoon saatettu lääkevalmiste

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 2–30 °C:ssa 0,9-prosenttisessa (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksessa. Mikrobiologiselta

kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla ja ovat normaalisti enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, paitsi jos laimentaminen on tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiopullo tyypin 1 lasia (kirkas), suljettu FluoroTec-pinnoitetulla 20 mm:n klooributyylitulpalla ja muovisella kannella varustetulla alumiinisinetillä, sisältää 100 mg bevasitsumabia 4 ml:ssa konsentraattia. Pakkauksessa on 1 tai 5 injektiopulloa. Lextemy valmistuksessa tulee käyttää steriiliä neulaa ja ruiskua.

Injektiopullo tyypin 1 lasia (kirkas), suljettu FluoroTec-pinnoitetulla 20 mm:n klooributyylitulpalla ja muovisella kannella varustetulla alumiinisinetillä, sisältää 400 mg bevasitsumabia 16 ml:ssa konsentraattia. Pakkauksessa on 1, 2 tai 3 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Terveysthuollon ammattilaisen on saatettava Lextemy käyttökuntoon aseptisellä tekniikalla valmistetun liuoksen steriiliyden varmistamiseksi. Lextemyn valmistuksessa tulee käyttää steriiliä neulaa ja ruiskua.

Vedä injektiopullosta tarvittava määrä bevasitsumabia ja laimenna se natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioliuoksella haluttuun tilavuuteen. Lopullisen bevasitsumabiliuoksen pitoisuuden on oltava 1,4 - 16,5 mg/ml. Yleensä tarvittava määrä Lextemyä voidaan laimentaa (0,9 %) –injektioliuoksella kokonaistilavuuteen 100 ml.

Parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen annostelua mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten varalta.

Lextemyn ja polyvinyylikloridin tai polyolefiinipussien tai infuusiolaitteistojen välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.

Lextemy on tarkoitettu vain kertakäyttöön, koska se ei sisällä antimikrobiologista säilytysainetta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1516/001

EU/1/20/1516/002

EU/1/20/1516/003

EU/1/20/1516/004

EU/1/20/1516/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lextemy 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
bevasitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen injektiopullo sisältää 100 mg bevasitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumfosfaatti (E339), α , α – trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 20 (E432), injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo à 4 ml
5 injektiopulloa à 4 ml

100 mg/4 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon laimentamisen jälkeen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan IRE Healthcare Limited

Unit 35/36 Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate

Dublin, 13

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1516/001 – 1 injektiopullo

EU/1/20/1516/002 – 5 injektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lextemy 25 mg/ml steriili konsentraatti
bevasitsumabi
Laskimoon laimentamisen jälkeen.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg/4 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lextemy 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
bevasitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen injektiopullo sisältää 400 mg bevasitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumfosfaatti (E339), α , α – trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 20 (E432), injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo à 16 ml
2 injektiopulloa à 16 ml
3 injektiopulloa à 16 ml

400 mg/16 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan IRE Healthcare Limited

Unit 35/36 Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate

Dublin, 13

Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1516/003 – 1 injektiopullo

EU/1/20/1516/004 – 2 injektiopulloa

EU/1/20/1516/005 – 3 injektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lextemy 25 mg/ml steriili konsentraatti
bevasitsumabi
Laskimoon laimentamisen jälkeen.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

400 mg/16 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Lextemy 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten bevasitsumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lextemy on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Lextemy-valmistetta
3. Miten Lextemy-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lextemy-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lextemy on ja mihin sitä käytetään

Lextemy sisältää vaikuttavana aineena bevasitsumabia, joka on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (proteiini, jota immuunijärjestelmä normaalisti tuottaa auttaakseen elimistöä puolustautumaan infektioita ja syöpäsoluja vastaan). Bevasitsumabi sitoutuu valikoivasti proteiiniin, jota kutsutaan verisuonten endoteelikasvutekijäksi eli verisuonikasvutekijäksi (VEGF). Sitä esiintyy elimistössä verisuonten ja imusuonten sisäpinnalla. VEGF-proteiinin vaikutuksesta syöpäkasvainten sisään muodostuu verisuonia, jotka kuljettavat kasvaimeen ravintoaineita ja happea. Bevasitsumabin sitoutuminen VEGF-proteiiniin estää kasvaimen kasvua, koska ravintoaineita ja happea kuljettavien verisuonten kasvu pysähtyy kasvaimessa.

Lextemy on lääke, joka on tarkoitettu aikuispotilaille pitkälle edenneen paksusuoli- ja peräsuolisyövän hoitoon. Lextemy-valmistetta käytetään yhdessä fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa.

Lextemy-valmistetta käytetään aikuispotilaille myös metastasoituneen rintasyövän hoitoon. Rintasyöpäpotilaille lääke annetaan paklitakseli- tai kapesitabiinisolunsalpaajan kanssa.

Lextemy-valmistetta käytetään aikuispotilaille myös edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Lextemy annetaan yhdessä platinaa sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa.

Lextemy-valmistetta käytetään aikuispotilaille myös edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon, kun syöpäsoluissa on tiettytyyppinen mutaatio valkuaisaineessa, jota kutsutaan epidermaaliseksi kasvutekijäreseptoriksi (EGFR). Lextemy annetaan yhdessä erlotinibin kanssa.

Lextemy-valmistetta käytetään aikuispotilaille myös edenneen munuaissyövän hoitoon. Munuaissyöpäpotilaille Lextemy annetaan yhdessä interferoniksi kutsutun lääkkeen kanssa.

Lextemy on tarkoitettu aikuispotilaille edenneen epiteliaalisen munasarjasyövän, munanjohtimen syövän ja primaarin peritoneaalisen syövän hoitoon yhdessä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa.

Lextemy-valmistetta käytetään aikuisille potilaille myös persistoivan, uusiutuneen tai metastasoituneen kohdunkaulan syövän hoitoon. Lextemy annetaan yhdistelmänä paklitakselin ja sisplatiinin tai vaihtoehtoisesti paklitakselin ja topotekaanin kanssa, jos potilaalle ei voi antaa platinahoitoa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Lextemy-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Lextemy-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) bevasitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen (yliherkkä) kiinalaisen hamsterin munasoluissa (CHO) tuotetuille aineille tai muille yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotetuille ihmisen vasta-aineille tai humanisoiduille vasta-aineille
- jos olet raskaana.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Lextemy-valmistetta.

- Lextemy voi lisätä suolenseinämän puhkeamisen vaaraa. Jos sinulla on vatsan sisäistä tulehdusta aiheuttavia sairauksia (esim. divertikuliitti, mahahaava, solunsalpaajahoidon aiheuttama paksusuolitulehdus), keskustele asiasta lääkärin kanssa.
- Lextemy voi lisätä poikkeavan putkimaisen yhteyden tai käytävän muodostumisen riskiä kahden elimen tai suonen välille. Emättimen ja suolen välisen yhteyden muodostumisen riski voi lisääntyä, jos sinulla on persistoiva, uusiutunut tai metastasoitunut kohdunkaulan syöpä.
- Tämä lääke voi lisätä verenvuodon tai haavan huonontuneen paranemisen vaaraa leikkauksen jälkeen. Jos olet menossa leikkaukseen, jos sinulle on tehty suuri leikkaus 28 edeltävän vuorokauden aikana tai jos sinulla on leikkaushaava, joka ei ole täysin parantunut, tätä lääkettä ei pitäisi antaa sinulle.
- Lextemy voi lisätä vakavien ihon tai sen syvempien kerrosten infektioiden kehittymisen vaaraa, etenkin jos sinulla on reikä suolen seinämässä tai ongelmia haavan paranemisessa.
- Lextemy voi kohottaa verenpainetta. Jos sinulla on korkea verenpaine, jota ei ole saatu hyvin hallintaan verenpainelääkkeillä, keskustele lääkärin kanssa. On tärkeää, että verenpaineesi on hallinnassa ennen Lextemy-hoidon aloittamista.
- Jos sinulla on tai on ollut aneurysma (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) tai verisuonen seinämän repeämä.
- Tämä lääke voi lisätä proteiinien erittymistä virtsaan etenkin, jos sinulla on korkea verenpaine.
- Riski valtimoveritulppien muodostumiselle voi nousta, jos olet yli 65-vuotias, jos sinulla on diabetes tai jos sinulla on aikaisemmin ollut valtimoveritulppia. Keskustele lääkärin kanssa, koska veritulppa voi aiheuttaa sydänkohtauksen tai aivohalvauksen.
- Lextemy voi lisätä laskimoveritulppien muodostumisen vaaraa. Tämä lääke voi aiheuttaa verenvuotoa, etenkin kasvaimessa. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla itselläsi tai lähisukulaisellasi on verenvuotohäiriöitä tai jos käytät jostakin syystä verenohennuslääkkeitä.
- Lextemy voi aiheuttaa verenvuotoa aivoissa tai sen ympärillä. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on aivoihin vaikuttava etäpesäkkeinen kasvain.
- Lextemy voi lisätä verenvuodon vaaraa keuhkoissa, mukaan lukien veriyskä tai -sylki. Keskustele lääkärin kanssa, jos havaitset jonkin edellä mainituista.
- Lextemy voi lisätä sydämen vajaatoiminnan vaaraa. On tärkeää, että lääkäri tietää, jos olet aikaisemmin saanut antrasykliinejä (esim. doksorubisiinia, joka on tiettyjen syöpien hoitoon käytettävä solunsalpaaja) tai olet saanut sädehoitoa rintakehän alueelle tai sinulla on sydänsairaus.

- Tämän lääkkeen käytöstä voi seurata infektioita, ja se saattaa alentaa neutrofiilien määrää (verisolu, joka on tärkeä suojaamaan elimistö bakteereita vastaan).
- Lextemy voi lisätä riskiä saada yliherkkyyssreaktioita ja/tai infuusioon liittyviä reaktioita (reaktiot, jotka liittyvät lääkkeen pistämiseen). Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai hoitajalle, jos sinulle on aiemmin ilmaantunut seuraavia oireita pistämisen jälkeen esim. huimaus, pyörtymisen tunne, hengenahdistus, turvotus tai ihottuma.
- Harvinainen haittavaikutus, jota kutsutaan posterioriseksi reversiibeliksi enkefalopatiaoireyhtymäksi, on liitetty Lextemy-hoitoon. Jos sinulla esiintyy päänsärkyä, näköhäiriöitä, sekavuutta tai kohtauksia, joihin saattaa liittyä korkea verenpaine, ota yhteyttä lääkäriisi.

Keskustele lääkärisi kanssa myös yllämainituissa tapauksissa, joissa varoitukset olisivat koskeneet sinua joskus aikaisemmin.

Ennen Lextemy-hoitoa tai Lextemy-hoidon aikana

- Jos sinulla on ilmennyt tai ilmenee suu-, hammas-, ja/tai leukakipua, suun turvotusta tai arkuutta, leuan tunnottomuutta tai painontunnetta tai hampaan löystymistä, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai hammaslääkäriin.
- Jos sinulle on tehtävä invasiivinen hammashoito tai -leikkaus, kerro hammaslääkärille Lextemy-hoidosta erityisesti, jos olet saanut tai saat suonensisäisesti bisfosfonaattia.

Ennen Lextemy-hoitoa sinut saatetaan ohjata hammastarkastukseen.

Lapset ja nuoret

Lextemy-valmistetta ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa tälle potilasryhmälle ei ole varmistettu.

Luukudoksen kuoliota (osteonekroosia) on havaittu muualla kuin leukaluussa Lextemy-hoitoa saaneilla alle 18-vuotiaille potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Lextemy

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lextemy-valmisteen ja toisen lääkkeen, sunitinibimaleaatin (käytetään munuais- ja ruoansulatuskanavan syöpien hoitoon), yhtäaikaista käyttöä saattaa aiheuttaa vaikeita haittavaikutuksia. Keskustele lääkärin kanssa, jotta voit varmistua, että et käytä näitä valmisteita yhtäaikaisesti.

Kerro lääkärille, jos käytät platina- tai taksaanipohjaista solunsalpaajahoidoa keuhkosityöpään tai etäpesäkkeiseen rintasyöpään. Nämä hoidot saattavat lisätä yhdessä Lextemy-valmisteen kanssa vaikeiden haittavaikutusten vaaraa.

Kerro lääkärille, jos olet äskettäin saanut tai saat parhaillaan sädehoitoa.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Lextemy voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi, koska se saattaa pysäyttää uusien verisuonien muodostumisen. Lääkärisi neuvoo sinua käyttämään ehkäisyä Lextemy-hoidon aikana ja ainakin 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Kerro lääkärillesi, jos olet raskaana, tulet raskaaksi tämän hoidon aikana tai suunnittelet raskautta lähiaikoina.

Imettää ei pidä Lextemy-hoidon aikana eikä ainakaan 6 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen, koska lääke saattaa vaikuttaa haitallisesti vauvasi kasvuun ja kehitykseen.

Lextemy saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa lisätiedon saamiseksi.

Kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lextemy-valmisteen ei ole todettu heikentävän ajokykyä eikä kykyä käyttää mitään työvälineitä tai koneita. Lextemy-valmisteen käytön yhteydessä on kuitenkin raportoitu uneliaisuutta ja pyörtymisiä. Jos sinulla on näkö-, keskittymis- tai reaktiokykyyn vaikuttavia oireita, älä aja autoa äläkä käytä koneita ennen kuin tällaiset oireet ovat hävinneet.

Lextemy sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 4,196 mg natriumia (ruokasuolan tärkein ainesosa) yhdessä 4 ml:n injektiopullossa. Tämä vastaa 0,21 prosenttia aikuisille suositellusta natriumin päivittäisestä enimmäismäärästä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 16,784 mg natriumia (ruokasuolan tärkein ainesosa) yhdessä 16 ml:n injektiopullossa. Tämä vastaa 0,84 prosenttia aikuisille suositellusta natriumin päivittäisestä enimmäismäärästä.

3. Miten Lextemy-valmistetta käytetään

Annostus ja antotiheys

Tarvittava Lextemy-annos riippuu painostasi ja hoidettavasta syöpätyypistä. Suositeltu annos on 5 mg, 7,5 mg, 10 mg tai 15 mg painokiloa kohti. Lääkärisi määrää sinulle sopivan Lextemy-annoksen. Lextemy-annos annetaan joka toinen tai joka kolmas viikko. Infuusiokertojen lukumäärä riippuu siitä, kuinka reagoit hoitoon, ja hoitoa jatketaan, kunnes Lextemy ei enää estä kasvaimen kasvua. Lääkärisi keskustele tästä kanssasi.

Antotapa ja antoreitti

Lextemy on infuusiokonsentraatti liuosta varten. Lääkärin määräämästä annoksesta riippuen Lextemy-injektiopullon sisältö laimennetaan joko osittain tai kokonaan natriumkloridiliuokseen ennen lääkkeen antamista. Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän laimennetun Lextemy-liuoksen sinulle infuusiona eli tiputuksena laskimoon. Ensimmäinen infuusio kestää 90 minuuttia. Jos tämä annos siedetään hyvin, toinen infuusio voidaan antaa 60 minuutissa. Myöhemmät infuusiot voidaan antaa 30 minuutissa.

Lextemy-hoito on keskeytettävä joksikin aikaa

- jos sinulle kehittyy vaikea verenpaineen nousu, jonka hoitoon tarvitaan verenpainelääkkeitä
- jos haavan paranemisessa on ongelmia leikkauksen jälkeen
- jos joudut leikkaukseen.

Lextemy-hoito on lopetettava kokonaan

- jos vaikeaa verenpaineen nousua ei saada hallintaan verenpainelääkkeillä tai jos verenpaine nousee äkillisesti hyvin korkeaksi
- jos virtsassa todetaan proteiineja ja tähän liittyy kehon turvotusta
- jos suolenseinämä puhkeaa
- jos sinulle kehittyy fisteli (fistelillä tarkoitetaan poikkeavaa putkimaista yhteyttä henkitorven ja ruokatorven välillä, sisäisellä fistelillä tarkoitetaan yhteyden muodostumista sisäelinten ja ihon, emättimen ja suoliston tai joidenkin muiden kudosten välille, jotka eivät normaalisti ole yhteydessä toisiinsa). Jos lääkärisi arvioi nämä oireet vakaviksi, hoito on lopetettava.
- jos kehittyy vakava ihon tai sen syvempien kerrosten infektio
- jos kehittyy valtimoveritulppa
- jos keuhkoverisuoniin kehittyy veritulppa
- jos esiintyy voimakasta verenvuotoa.

Jos Lextemy-valmistetta annetaan liikaa

- se voi aiheuttaa vaikean migreenin. Jos näin tapahtuu, kerro asiasta heti lääkärillesi, apteekkiin tai sairaanhoitajalle.

Jos Lextemy-annos jää väliin

- lääkäri päättää, milloin seuraava Lextemy-annos pitäisi antaa. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Jos lopetat Lextemy-valmisteen käytön

Jos Lextemy-hoito lopetetaan, myös sen vaikutukset kasvaimen kasvuun saattavat loppua. Älä lopeta Lextemy-hoitoa keskustelematta asiasta lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Seuraavassa listattuja haittavaikutuksia on esiintynyt, kun Lextemy-valmistetta on annettu yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa. Tämä ei välttämättä tarkoita sitä, että nämä haittavaikutukset ovat ehdottomasti johtuneet Lextemy-valmisteesta.

Allergiset reaktiot

Jos saat allergisen reaktion, kerro siitä lääkärillesi tai hoitohenkilökunnalle välittömästi. Oireita saattavat olla muun muassa hengitysvaikeudet tai rintakipu. Sinulla saattaa ilmetä myös ihon punaisuutta, punastumista tai ihottumaa, vilunväristyksiä, pahoinvointia tai oksentelua.

Hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos saat jonkin seuraavista haittavaikutuksista.

Vaikeita haittavaikutuksia, jotka voivat olla **hyvin yleisiä** (voivat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä) ovat

- korkea verenpaine
- käsien tai jalkojen puutuminen tai pistely
- veren solujen määrän väheneminen, mukaan lukien valkosolut, jotka auttavat elimistöä taistelussa infektioita (tähän voi liittyä kuumetta) vastaan, ja verihiutaleet, jotka saavat aikaan veren hyytymisen
- heikotuksen ja voimattomuuden tunne
- väsymys
- ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu.

Vaikeita haittavaikutuksia, jotka voivat olla **yleisiä** (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä), ovat

- suolen puhkeaminen
- verenvuoto, mukaan lukien verenvuoto keuhkoista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla
- valtimon tukkiva veritulppa
- laskimon tukkiva veritulppa
- keuhkoverisuonien veritulppa
- jalan laskimon tukkiva veritulppa
- sydämen vajaatoiminta
- ongelmat haavan paranemisessa leikkauksen jälkeen
- punoitus, hilseily, aristus, kipu tai rakkulat sormissa tai jalkaterissä

- veren punasolujen määrän väheneminen
- voimattomuus
- mahan ja suoliston toimintahäiriöt
- lihas- ja nivelkipu, lihasheikkous
- suun kuivuus, johon liittyy janon tunne ja/tai virtsan erityksen väheneminen tai virtsan tummuminen
- suun ja suoliston, keuhkojen ja hengitysteiden, sukupuolielinten ja virtsateiden limakalvon tulehdus
- suun ja ruokatorven haavaumat, jotka saattavat olla kivuliaita ja aiheuttaa nielemisvaikeuksia
- kipu, mukaan lukien päänsärky, selkäkipu sekä lantion ja peräaukon seudun kipu
- paikallinen märkäpesäke
- infektio (erityisesti veressä tai virtsarakossa)
- vähentynyt verenkierto aivoihin tai aivohalvaus
- uneliaisuus
- nenäverenvuoto
- sydämen lyöntitiheyden (pulssin) kiihtyminen
- suoli- tai suolistotukos
- virtsakokeen poikkeava tulos (proteiineja eli valkuaisaineita virtsassa)
- hengenahdistus tai alhainen veren happipitoisuus
- ihon ja syvien ihonalaiskerrosten infektiot
- fistelit: poikkeavan putkimaisen yhteyden muodostuminen sisäelinten ja ihon tai muiden kudosten välille, jotka eivät normaalisti ole yhteydessä toisiinsa, kuten emättimen ja suolen välille, jos potilas sairastaa kohdunkaulan syöpää.

Vaikeita hättävaihtuiksi, joiden esiintyvyys on **tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä niiden esiintyvyyden yleisyyden arviointiin), ovat

- vakavat ihon tai syvempien ihonalaiskerrosten tulehdukset, etenkin, jos sinulla on reikä suolenseinämässä tai ongelmia haavojen paranemisessa
- allergiset reaktiot (oireita voivat olla hengitysvaikeudet, kasvojen punoitus, ihottuma, matala verenpaine tai korkea verenpaine, hapen niukkuus veressä, rintakipu tai pahoinvointi/oksentelu)
- naisen lastensaantikykyä heikentävä vaikutus (ks. lisäsuositukset hättävaihtutusten jälkeisissä kappaleissa)
- aivosairaus, jonka oireita ovat kouristuskohtaukset, päänsärky, sekavuus ja näkökyvyn muutokset (posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä eli PRES)
- oireet, jotka viittaavat muutoksiin aivojen normaaleissa toiminnoissa (päänsärky, näkökyvyn muutokset, sekavuus tai kouristuskohtaukset) ja korkea verenpaine
- verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeämä (aneurysmat ja valtimon dissekatiot)
- munuaisten hyvin pienten verisuonten tukos
- keuhkoverisuonten poikkeavan korkea verenpaine, minkä vuoksi sydämen oikeaan puoleen kohdistuu tavanomaista suurempi kuormitus
- reikä nenän sieraimia erottavassa väliseinässä
- reikä mahalaukussa tai suolessa
- avohaava tai reikä mahalaukun tai ohutsuolen seinämässä (oireita saattavat olla vatsakipu, turvotuksen tunne, mustat tervamaiset ulosteet ja veri ulosteissa tai veri oksennuksessa)
- verenvuoto paksusuolen alaosa
- ienvauriot, joiden seurauksena leukaluu paljastuu ja jotka eivät parane, mihin saattaa liittyä kipua ja ympäröivän kudoksen tulehdus (ks. lisäsuositukset hättävaihtutusten jälkeisissä kappaleissa)
- reikä sappirakossa (oireita ja löydöksiä voivat olla vatsakipu, kuume ja pahoinvointi/oksentelu).

Hakeudu mahdollisimman pian lääkärin hoitoon, jos saat jonkin seuraavista hättävaihtutuksista.

Hyvin yleisiä (voivat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä) hättävaihtutuksia, jotka eivät olleet vaikeita, olivat

- ummetus

- ruokahaluttomuus
- kuumetta
- silmäoireet (mukaan lukien lisääntynyt kyynelnesteen erityys)
- puheen muutokset
- makuaistin muutokset
- nenän vuotaminen
- kuiva iho, ihon hilseily ja ihotulehdus, ihon värimuutokset
- painon lasku
- nenäverenvuoto.

Yleisiä (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä) haittavaikutuksia, jotka eivät olleet vaikeita, olivat

- äänenmuutos ja käheys.

Seuraavien haittavaikutusten riski on yli 65-vuotiailla potilailla tavanomaista suurempi:

- valtimoveritulpat, jotka voivat johtaa aivohalvaukseen tai sydänkohtaukseen
- veren valkosolumäärän lasku ja verihiutaleiden määrän väheneminen
- ripuli
- pahoinvointi
- päänsärky
- uupumus
- korkea verenpaine.

Lextemy voi myös aiheuttaa muutoksia lääkärin määräämien laboratoriokokeiden tuloksissa. Tällaisia muutoksia voivat olla veren valkosolujen väheneminen, erityisesti neutrofiilien (tiettytyyppisten veren valkosolujen, jotka auttavat kehoa suojautumaan tulehduksilta) väheneminen, proteiinien erittyminen virtsaan, veren kalium-, natrium- tai fosforiarvojen lasku (mineraali), kohonnut veren sokeriarvo, kohonnut veren alkalisen fosfataasin arvo (entsyymi), kohonnut seerumin kreatiniinipitoisuus (verikokeella mitattava munuaisten toimintakyvystä kertova proteiini), hemoglobiiniarvon lasku (veren punasolut sisältävät hemoglobiinia, joka kuljettaa happea elimistössä), joka saattaa olla vaikea.

Suu-, hammas- ja/tai leukakipu, suun turvotus tai arkuus, leuan tunnottomuus tai painontunne tai hampaan löystyminen saattavat olla merkkejä tai oireita leukaluun vauriosta (osteonekroosi). Kerro lääkärille tai hammaslääkärille välittömästi, jos sinulla on jokin edellä mainituista merkeistä tai oireista.

Premenopausaalisilla naisilla (kuukautiskierto jäljellä) saattaa esiintyä kuukautisten epäsäännöllisyyttä tai puuttumista ja hedelmällisyyden heikkenemistä. Jos suunnittelet raskautta, keskustele lääkärin kanssa ennen hoidon aloittamista.

Lextemy on kehitetty ja tarkoitettu annettavaksi laskimonsisäisesti syövän hoitoon. Sitä ei ole kehitetty eikä tarkoitettu silmänsisäiseen käyttöön. Sen vuoksi sitä ei ole hyväksytty käytettäväksi silmänsisäisesti. Lextemy-valmisteella voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia, jos sitä annostellaan silmänsisäisesti (käyttöaiheen ulkopuolinen käyttö):

- silmämunan infektiot tai tulehdus
- silmän punoitus, pieniä hiukkasia tai pisteitä näkökentässä (lasiaissamentumat), silmäkipu
- valonvälähdykset, joihin liittyy myös lasiaissamentumat, etenevä näön hämärtyminen
- silmänpaineen kohoaminen
- silmänsisäinen verenvuoto.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lextemy-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Infuusioliuokset on käytettävä heti laimentamisen jälkeen. Älä käytä Lextemy-valmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä (hiukkasia tai värimuutoksia) ennen annostelua.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lextemy sisältää

- Vaikuttava-aine on bevasitsumabi. Yksi millilitra konsentraattia sisältää 25 mg bevasitsumabia. Ohjeen mukaisen laimentamisen jälkeen pitoisuus on 1,4–16,5 mg/ml. Jokainen 4 ml:n injektiopullo sisältää bevasitsumabia 100 mg. Ohjeen mukaisen laimentamisen jälkeen pitoisuus on 1,4 mg/ml. Jokainen 16 ml:n injektiopullo sisältää bevasitsumabia 400 mg. Ohjeen mukaisen laimentamisen jälkeen pitoisuus on 16,5 mg/ml.
- Muut aineet ovat natriumfosfaatti (E339), α , α -trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 20 (E432) ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. kohta 2. Lextemy sisältää natriumia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Lextemy on infuusiokonsentraatti liuosta varten. Konsentraatti on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleanruskea neste, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Se on lasisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa. 4 ml:n injektiopullot ovat pakkauksessa, jossa on 1 tai 5 injektiopulloa. 16 ml:n injektiopullot ovat pakkauksessa, jossa on 1, 2 tai 3 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistajat

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: + 45 28116932

Malta

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

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Irlanti

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.