

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alymsys 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta satur 25 mg bevacizumaba (bevacizumabum)*.

Katrs 4 ml flakons satur 100 mg bevacizumaba.

Katrs 16 ml flakons satur 400 mg bevacizumaba.

Ieteikumus par atšķaidīšanu un citu rīkošanos skatīt 6.6. apakšpunktā.

*Bevacizumabs ir rekombinanta, humanizēta monoklonālā antiViela, kas iegūta no Ķīnas kāmjā olnīcu šūnām, izmantojot DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Bezkrāsains līdz dzeltenīgs vai brūngans opalescējošs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Alymsys kombinācijā ar ķīmijterapiju, kas satur fluorpirimidīnu, ir indicēts pieaugušu pacientu ar metastātisku resnās vai taisnās zarnas karcinomu ārstēšanai.

Alymsys kombinācijā ar paklitakselu ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar metastātisku krūts vēzi. Sīkāku informāciju par cilvēka epidermālā augšanas faktora 2 receptoru (HER2) stāvokli skatīt 5.1. apakšpunktā.

Alymsys kombinācijā ar kapecitabīnu ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar metastātisku krūts vēzi, kuriem ārstēšana ar citiem ķīmijterapijas izvēles līdzekļiem, tostarp taksāniem vai antraciklīniem, netiek uzskatīta par piemērotu. Pacientus, kuri pēdējo 12 mēnešu laikā adjuvantā terapijā ir saņēmuši taksānus un antraciklīnus saturošas terapijas shēmas, nedrīkst ārstēt ar Alymsys kombinācijā ar kapecitabīnu. Sīkāku informāciju par HER2 stāvokli skatīt 5.1. apakšpunktā.

Alymsys, papildus ķīmijterapijai ar platīnu saturošiem līdzekļiem, ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar neoperējamu progresējošu, metastātisku vai recidivējošu nesīkšūnu plaušu vēzi, kura histoloģiskā ainā nav pārsvarā plakanās šūnas.

Alymsys kombinācijā ar erlotinibu ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar neoperējamu progresējošu, metastātisku vai recidivējošu neplakanšūnu nesīkšūnu plaušu vēzi, ar epidermālā augšanas faktora receptoru (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) aktivējošām mutācijām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Alymsys kombinācijā ar alfa-2a interferonu ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar progresējošu un/vai metastātisku nieru šūnu vēzi.

Alymsys kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu ir indicēts pirmās izvēles sākumterapijai pieaugušiem pacientiem ar progresējošu (III B, III C un IV pakāpe pēc Starptautiskās Ginekoloģijas un dzemdniecības federācijas (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) klasifikācijas) epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Alymsys kombinācijā ar karboplatīnu un gemcitabīnu vai kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu ir indicēts terapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir pret platīniem jutīga epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža pirmreizējs recidīvs un kuri iepriekš nav ārstēti ar bevacizumabu vai citiem VEGF inhibitoriem vai līdzekļiem, kas iedarbojas uz VEGF receptoriem.

Alymsys kombinācijā ar topotekānu vai pegilētu liposomālu doksorubicīnu ir indicēts terapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir pret platīniem rezistentā epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvs, kuri iepriekš nav saņēmuši vairāk kā divus ķīmijterapijas kursus, kā arī iepriekš nav saņēmuši bevacizumaba vai citu VEGF inhibitoru vai tādu līdzekļu terapiju, kas iedarbojas uz VEGF receptoriem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Alymsys ir indicēts terapijai pieaugušiem pacientiem ar pastāvīgu, recidivējošu vai metastātisku dzemdes kakla karcinomu kombinācijā ar paklitakselu un cisplatīnu vai, alternatīvi, kombinācijā ar paklitakselu un topotekānu, pacientiem, kuri nevar saņemt platīna terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Flakonu nedrīkst sakratīt.

Alymsys jāievada pretaudzēju zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Devas

Metastātiska resnās vai taisnās zarnas karcinoma (mRTZK)

Ieteicamā Alymsys deva, ievadot intravenozas infūzijas veidā, ir 5 mg/kg vai 10 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi ik pēc 2 nedēļām vai 7,5 mg/kg vai 15 mg/kg ķermeņa masas, ievadot vienu reizi ik pēc 3 nedēļām.

Terapiju ieteicams turpināt līdz pamatslimības progresēšanai vai līdz nepieņemamai toksicitātei.

Metastātisks krūts vēzis (mKV)

Ieteicamā Alymsys deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi ik pēc 2 nedēļām vai 15 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi ik pēc 3 nedēļām intravenozas infūzijas veidā.

Terapiju ieteicams turpināt līdz pamatslimības progresēšanai vai līdz nepieņemamai toksicitātei.

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV)

Neplakanšūnu NSŠPV pirmās izvēles terapija kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju

Alymsys ievada papildu ķīmijterapijai ar platīnu saturošiem līdzekļiem līdz pat 6 terapijas ciklos, kam seko Alymsys monoterapija līdz slimības progresēšanai.

Ieteicamā Alymsys deva ir 7,5 mg/kg vai 15 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi ik pēc 3 nedēļām intravenozas infūzijas veidā.

Klīniskais ieguvums NSSPV pacientiem pierādīts, lietojot gan 7,5 mg/kg, gan 15 mg/kg devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapiju ieteicams turpināt līdz pamatslimības progresēšanai vai līdz nepieņemamai toksicitātei.

Neplakanšūnu NSSPV ar EGFR aktivējošām mutācijām pirmās izvēles terapija kombinācijā ar erlotinibu

Pirms terapijas uzsākšanas ar Alymsys kombinācijā ar erlotinibu jānosaka EGFR mutācijas. Ir svarīgi izvēlēties labi validētu un pārlicinošu metodoloģiju, lai izvairītos no viltus negatīvu vai viltus pozitīvu rezultātu iegūšanas.

Ieteicamā Alymsys deva, lietojot kopā ar erlotinibu, ir 15 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi ik pēc 3 nedēļām intravenozas infūzijas veidā.

Ārstēšanu ar Alymsys, lietojot kopā ar erlotinibu, ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai.

Pilnīgu informāciju par erlotiniba devām un lietošanas veidu skatīt erlotiniba zāļu aprakstā.

Progresējošs un/vai metastātisks nieru šūnu vēzis (mNŠV)

Ieteicamā Alymsys deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas, ievadot vienu reizi ik pēc 2 nedēļām intravenozas infūzijas veidā.

Terapiju ieteicams turpināt līdz pamatslimības progresēšanai vai līdz nepieņemamai toksicitātei.

Epiteliāls olnīcu vēzis (EOV), olvadu vēzis un primārs peritoneāls vēzis

Pirmās izvēles sākumterapija

Alymsys ievada papildus karboplatīnam un paklitakselam līdz pat 6 terapijas ciklos, pēc tam turpinot Alymsys lietošanu monoterapijā līdz slimības progresēšanai vai ne ilgāk kā 15 mēnešus, vai arī līdz nepieņemamai toksicitātei (atkarībā no tā, kas iestājas agrāk).

Ieteicamā Alymsys deva ir 15 mg/kg ķermeņa masas, ievadot vienu reizi ik pēc 3 nedēļām intravenozas infūzijas veidā.

Pret platīnu saturošiem līdzekļiem jutīgas, recidivējošas slimības ārstēšana

Alymsys ievada kombinācijā ar karboplatīnu un gemcitabīnu 6–10 ciklos vai kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu 6–8 ciklos, pēc tam turpinot lietot Alymsys kā vienīgo līdzekli, kamēr nav vērojama slimības progresēšana. Ieteicamā Alymsys deva ir 15 mg/kg ķermeņa masas, ievadot vienu reizi ik pēc 3 nedēļām intravenozas infūzijas veidā.

Pret platīnu saturošiem līdzekļiem rezistentas, recidivējošas slimības ārstēšana

Alymsys ievada kombinācijā ar vienu no šādiem līdzekļiem: topotekānu (lieto vienu reizi nedēļā) vai pegilētu liposomālu doksorubicīnu. Ieteicamā Alymsys deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas, ievadot vienu reizi ik pēc 2 nedēļām intravenozas infūzijas veidā. Ievadot Alymsys kombinācijā ar topotekānu (1.–5. dienā reizi 3 nedēļās), ieteicamā deva ir 15 mg/kg ķermeņa masas, lietojot vienu reizi ik pēc 3 nedēļām intravenozas infūzijas veidā. Terapiju ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei (skatīt 5.1. apakšpunktu, MO22224 pētījums).

Dzemdē kakla vēzis

Alymsys ievada kombinācijā ar vienu no šādām ķīmijterapijas shēmām: paklitaksels un cisplatīns vai paklitaksels un topotekāns.

Ieteicamā Alymsys deva ir 15 mg/kg ķermeņa masas, ievadot vienu reizi ik pēc 3 nedēļām intravenozas infūzijas veidā.

Terapiju ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Vecāka gadagājuma cilvēki

Devas pielāgošana pacientiem ≥ 65 gadu vecumā nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Drošums un efektivitāte pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Bevacizumaba drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Bevacizumabs nav piemērots lietošanai pediātriskajā populācijā resnās zarnas, taisnās zarnas, krūts, plaušu, olnīcu, olvadu, vēderplēves, dzemdes kakla un nieru vēža indikāciju gadījumā.

Lietošanas veids

Alymsys ir paredzēts intravenozai lietošanai. Sākuma deva jāievada intravenozas infūzijas veidā 90 minūšu laikā. Ja pirmās infūzijas panesamība ir laba, otru infūziju drīkst ievadīt 60 minūšu laikā. Ja 60 minūšu infūzijas panesamība ir laba, visas nākamās infūzijas drīkst ievadīt 30 minūšu laikā.

To nedrīkst ievadīt intravenozi strūklas vai bolus injekcijas veidā.

Devas samazināšana nevēlamo blakusparādību dēļ nav ieteicama. Ja indicēts, ārstēšana vai nu jāpārtrauc pavisam, vai uz laiku jāatliek, kā aprakstīts 4.4. apakšpunktā.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā. Alymsys infūziju šķīdumus nedrīkst lietot maisījumā vai ievadīt vienlaicīgi ar glikozes šķīdumiem. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskatītajām palīgvielām.
- Paaugstināta jutība pret Ķīnas kāmju olnīcu (Chinese hamster ovary, CHO) šūnu preparātiem vai citām rekombinantām cilvēka vai humanizētām antivielām.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Kuņģa-zarnu trakta (KZT) perforācijas un fistulas (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Ārstēšanas ar bevacizumabu laikā pacientiem var būt paaugstināts kuņģa-zarnu trakta un žultspūšļa perforācijas risks. Pacientiem ar metastātisku resnās vai taisnās zarnas karcinomu intraabdomināls iekaisuma process var būt kuņģa-zarnu trakta perforācijas riska faktors, tādēļ, ārstējot šos pacientus, jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuriem ar bevacizumabu tiek ārstēts pastāvīgs, recidivējošs vai metastātisks dzemdes kakla vēzis, agrāk veikta apstarošana var radīt KZT perforācijas risku, turklāt visiem pacientiem ar KZT perforāciju ir bijusi apstarošana anamnēzē. Pacientiem, kuriem rodas kuņģa-zarnu trakta perforācija, terapija jāpārtrauc.

KZT-maksts fistulas pētījumā GOG-0240

Pacientiem, kuriem ar bevacizumabu ārstē pastāvīgu, recidivējošu vai metastātisku dzemdes kakla vēzi, ir paaugstināts fistulu risks starp maksti un jebkuru KZT daļu (kuņģa-zarnu trakta-vaginālas fistulas). Galvenais KZT-maksts fistulu veidošanās riska faktors ir iepriekš veikta apstarošana, turklāt visiem pacientiem ar KZT-maksts fistulām ir bijusi apstarošana anamnēzē. Vēl viens nozīmīgs KZT-maksts fistulu veidošanās riska faktors ir vēža recidīvs iepriekšējas apstarošanas laikā.

Fistulas, kas nav KZT (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Bevacizumaba terapijas laikā pacientiem var būt paaugstināts fistulu veidošanās risks. Pilnībā pārtrauciet Alymsys lietošanu pacientiem ar traheozofageālu (TE) vai jebkādu 4. pakāpes fistulu [ASV Nacionālais vēža institūts "Vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji" (NCI-CTCAE v.3)]. Informācija par Alymsys lietošanas turpināšanu pacientiem ar cita veida fistulām ir ierobežota.

Gadījumā, ja fistula ir iekšējos orgānos, bet tās izcelsme nav saistīta ar kuņģa zarnu-traktu, jāpārtrauc Alymsys lietošanas pārtraukšana.

Brūces dzīšanas komplikācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Bevacizumabs var nelabvēlīgi ietekmēt brūces dzīšanu. Ir ziņots par nopietnām brūces dzīšanas komplikācijām, tostarp anastomozes komplikācijām ar letālu iznākumu. Terapiju nedrīkst sākt vismaz 28 dienas pēc liela apjoma ķirurģiskas operācijas vai līdz brīdim, kad operācijas brūce ir pilnībā sadzījusī. Pacientiem, kuriem terapijas laikā bijušas brūces dzīšanas komplikācijas, ārstēšana jāpārtrauc, līdz brūce ir pilnībā sadzījusī. Terapija jāpārtrauc pirms plānveida operācijas.

Ar bevacizumabu ārstētiem pacientiem retos gadījumos ziņots par nekrotizējošu fascītu, tostarp ar letālu iznākumu. Šis stāvoklis parasti ir sekundārs process brūces dzīšanas komplikācijām, kuņģa-zarnu trakta perforācijai vai fistulai. Pacientiem, kuriem rodas nekrotizējošs fascīts, terapija ar Alymsys jāpārtrauc un steidzami jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Hipertensija (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Pacientiem, kurus ārstēja ar bevacizumabu, ir novērots paaugstināts hipertensijas sastopamības biežums. Klīniskās drošības dati liecina, ka hipertensijas sastopamības biežums var būt atkarīgs no devas. Iepriekš esoša hipertensija atbilstoši jāārstē pirms Alymsys terapijas uzsākšanas. Trūkst informācijas par bevacizumaba iedarbību pacientiem, kuriem terapijas sākumā ir nekontrolēta hipertensija.

Parasti terapijas laikā iesaka regulāri kontrolēt asinsspiedienu.

Vairumā gadījumu hipertensija tika atbilstoši ārstēta ar standarta antihipertensīvo terapiju atbilstoši katra pacienta individuālai situācijai. Diurētisko līdzekļu lietošana hipertensijas ārstēšanai nav ieteicama pacientiem, kuri saņem ķīmijterapijas shēmu ar cisplatīnu saturošiem līdzekļiem. Alymsys terapija pilnīgi jāpārtrauc, ja medicīniski nozīmīgu hipertensiju nevar atbilstoši kontrolēt ar antihipertensīvu terapiju, vai ja pacientam attīstās hipertensīvā krīze vai hipertensīva encefalopātija.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Saņemti reti ziņojumi par pacientiem, kuri ārstēti ar bevacizumabu un kuriem radās PRES raksturīgās pazīmes un simptomi - rets neiroloģisks traucējums, kas, citu starpā, var izpausties ar šādām pazīmēm un simptomiem: krampjiem, galvassāpēm, psihiskā stāvokļa izmaiņām, redzes traucējumiem vai kortikālu aklumu ar vienlaicīgu hipertensiju vai bez tās. PRES diagnoze jāapstiprina ar smadzeņu vizualizācijas izmeklējumu, vēlams, ar magnētisko rezonansi (MR). Pacientiem, kuriem rodas PRES, papildus Alymsys lietošanas pārtraukšanai ieteicama specifisku simptomu, tostarp hipertensijas, ārstēšana. Bevacizumaba terapijas atsākšanas drošums pacientiem, kuriem iepriekš bijis PRES, nav zināms.

Proteīnūrija (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir hipertensija, var būt paaugstināts proteīnūrijas risks, lietojot bevacizumabu. Ir pierādījumi, kas liecina, ka visu stadiju (NCI-CTCAE, v.3) proteīnūrija var būt saistīta ar devu. Pirms terapijas sākuma un tās laikā ir ieteicama proteīnūrijas kontrole, veicot teststrēmeles urīna analīzi. Līdz pat 1,4% ar bevacizumabu ārstēto pacientu ir novērota 4. pakāpes proteīnūrija (nefrotiskais sindroms). Terapija pavisam jāpārtrauc pacientiem, kuriem rodas nefrotiskais sindroms (NCI-CTCAE v.3).

Arteriālā trombembolija (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Klīniskajos pētījumos arteriālās trombembolijas, tostarp cerebrovaskulāru notikumu (CVN), pārejošu išēmisko lēkmju (PIL) un miokarda infarkta (MI), sastopamība bija lielāka tiem pacientiem, kuri saņēma bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma tikai ķīmijterapiju.

Pacientiem, kuri saņem bevacizumabu un ķīmijterapiju un kuriem anamnēzē ir arteriālā trombembolija vai diabēts, vai kuri ir vecāki par 65 gadiem, terapijas laikā ir paaugstināts arteriālās trombembolijas risks. Ārstējot šos pacientus ar Alymsys, jāievēro piesardzība.

Pacientiem, kuriem rodas arteriālā trombembolija, terapija jāpārtrauc.

Venoza trombembolija (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bevacizumabu var būt venozas trombembolijas, tostarp plaušu embolijas, rašanās risks.

Pacientiem, kuriem ar bevacizumabu kombinācijā ar paklitakselu un cisplatīnu ārstē pastāvīgu, recidivējošu vai metastātisku dzemdes kakla vēzi, var būt paaugstināts venozu trombembolisku notikumu risks.

Alymsys lietošana jāpārtrauc pacientiem ar dzīvībai bīstamu (4. pakāpes) trombemboliju, tostarp plaušu emboliju (NCI-CTCAE v.3). Pacienti ar ≤ 3 . pakāpes trombemboliju rūpīgi jāuzrauga (NCI-CTCAE v.3).

Asiņošana

Pacientiem, kurus ārstē ar bevacizumabu, ir paaugstināts asiņošanas, īpaši ar audzēju saistītas asiņošanas, risks. Alymsys lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuriem bevacizumaba terapijas laikā rodas 3. vai 4. pakāpes asiņošana (NCI-CTCAE v.3) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar neārstētām CNS metastāzēm parasti tika izslēgti no bevacizumaba klīniskajiem pētījumiem, pamatojoties uz attēlveidošanas izmeklējumiem vai pazīmēm un simptomiem. Tāpēc CNS asiņošanas risks šiem pacientiem prospektīvi nav novērtēts randomizētos klīniskajos pētījumos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai tiem nerodas CNS asiņošanas pazīmes un simptomi, un intrakraniālas asiņošanas gadījumos ārstēšana ar Alymsys jāpārtrauc.

Trūkst informācijas par bevacizumaba drošumu pacientiem ar iedzimtu hemorāģisko diatēzi, iegūtu koagulopātiju vai pacientiem, kuri saņem pilnu antikoagulantu devu trombembolijas ārstēšanai pirms bevacizumaba terapijas sākšanas, jo šie pacienti tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tādēļ pirms terapijas sākšanas šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Tomēr pacientiem, kuriem, saņemot terapiju, radās venozā tromboze, nebija biežāka 3. vai augstākas pakāpes asiņošanas sastopamība, ja vienlaicīgi lietoja pilnu varfarīna un bevacizumaba devu (NCI-CTCAE v.3).

Plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana

Pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi, kurus ārstē ar bevacizumabu, var būt nopietns un dažos gadījumos letāls plaušu asiņošanas/asiņu atkrēpošanas risks. Pacientus, kuriem nesen ir bijusi plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana (> 2,5 ml sarkano asiņu), nedrīkst ārstēt ar Alymsys.

Aneirismas un artēriju disekcijas

VEGF inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju atslāņošanās rašanos. Pirms Alymsys terapijas šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM) (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Klīniskajos pētījumos tika ziņots par gadījumiem, kas saistīti ar SSM. Šīs atradnes aptvēra asimptomātisku kreisā kambara izviedes frakcijas samazināšanos līdz simptomātiskai SSM, kurai bija nepieciešama ārstēšana vai hospitalizācija. Ārstējot ar Alymsys pacientus ar klīniski nozīmīgu sirds un asinsvadu slimību, piemēram, esoša koronāro artērijas slimība vai sastrēguma sirds mazspēja, jāievēro piesardzība.

Vairumam pacientu, kuriem novēroja SSM, bija metastātisks krūts vēzis, un viņi iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar antraciklīniem, viņiem iepriekš tika veikta kreisās krūšu kurvja sienas staru terapija vai arī bija citi SSM riska faktori.

Pētījumā AVF3694g pacientiem, kurus ārstēja ar antraciklīniem un kuri iepriekš tos nebija saņēmuši, nenovēroja jebkādas pakāpes SSM sastopamības biežuma palielināšanos antraciklīna + bevacizumaba grupā, salīdzinot ar ārstēšanu tikai ar antraciklīniem. 3. vai smagākas pakāpes SSM gadījumi bija nedaudz biežāki pacientiem, kuri saņēma bevacizumabu kopā ar ķīmijterapiju, nekā tiem, kuri saņēma tikai ķīmijterapiju. Tas atbilst citos metastātiska krūts vēža pētījumos iegūtajiem rezultātiem par pacientiem, kuri vienlaikus nesaņēma ārstēšanu ar antraciklīniem (NCI-CTCAE v.3) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Neitropēnija un infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Pacientiem, kurus ārstēja ar dažām mielotoksiskām ķīmijterapijas shēmām un bevacizumabu, salīdzinot tikai ar ķīmijterapiju, novēroja biežākus smagas neitropēnijas, febrilas neitropēnijas vai infekcijas ar smagu neitropēniju vai bez tās (arī dažiem letāliem gadījumiem) gadījumus. Tas galvenokārt novērots, ja NSSPV, mKV ārstēšanai lietoja kombināciju ar platīna savienojumiem vai

taksānu grupas zālēm un pastāvīga, recidivējoša vai metastātiska dzemdes kakla vēža ārstēšanai lietoja kombināciju ar paklitakselu un topotekānu.

Paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā anafilaktiskais šoks)/infūzijas izraisītas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Pacientiem pastāv infūzijas izraisītu/paaugstinātas jutības reakciju (tai skaitā anafilaktiskā šoka) attīstības risks. Kā paredzēts visu terapeitisko humanizēto monoklonālo antivielu infūziju gadījumā, bevacizumaba ievadīšanas laikā un pēc tās beigām pacientu ieteicams rūpīgi novērot. Ja parādās reakcija, infūzija jāpārtrauc un jāievada piemērotas zāles. Sistemātiska premedikācija nav pamatota.

Žokļa osteonekroze (ŽON) (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Ar bevacizumabu ārstētiem vēža pacientiem, kuru vairums iepriekš vai vienlaikus bija ārstēti ar intravenozajiem bisfosfonātiem, kuru lietošanas gadījumā pastāv žokļa osteonekrozes risks, ir ziņots par žokļa osteonekrozi. Gadījumos, kad Alymsys un intravenozos bisfosfonātus lieto vienlaikus vai secīgi, jāievēro piesardzība.

Vēl viens identificēts riska faktors ir invazīvas stomatoloģiskas procedūras. Pirms Alymsys terapijas sākuma ieteicams izmeklēt pacienta zobus un veikt piemērotus profilaktiskus stomatoloģiskus pasākumus. Pacientiem, kuri nesēn intravenozi ir saņēmuši vai saņem bisfosfonātus, pēc iespējas jāizvairās veikt invazīvas stomatoloģiskas procedūras.

Intravitreāla lietošana

Alymsys nav paredzēts intravitreālai lietošanai.

Acu bojājumi

Pēc neapstiprinātas intravitreālas bevacizumaba lietošanas, izmantojot flakonus, kas apstiprināti intravenozai lietošanai vēža pacientiem, ir ziņots par atsevišķiem nopietnu acu blakusparādību gadījumiem vai gadījumu kopām. Šie gadījumi ietvēra infekciozu endoftalmītu, intraokulāru iekaisumu, piemēram, sterilu endoftalmītu, uveītu un vitrītu, tīklenes atslāņošanu, tīklenes pigmenta daļas epitēlija plīsumu, intraokulārā spiediena paaugstināšanos, intraokulāru asiņošanu, piemēram, stiklveida ķermeņa asiņošanu vai tīklenes un konjunktīvas asiņošanu. Dažas no šīm reakcijām izraisīja dažādas pakāpes redzes zudumu, tostarp pastāvīgu aklumu.

Sistēmiska ietekme pēc intravitreālas lietošanas

Pēc intravitreālas anti-VEGF terapijas novērota cirkulējošā VEGF koncentrācijas samazināšanās. Pēc intravitreālas anti-VEGF inhibitoru injekcijas ziņots par sistēmiskām blakusparādībām, tostarp ne-okulāras asiņošanas un arteriālas trombembolijas gadījumiem.

Olnīcu mazspēja/fertilitāte

Bevacizumabs var samazināt sieviešu fertilitāti (skatīt 4.6. un 4.8. apakšpunktu). Tādēļ ar sievietēm reproduktīvā vecumā pirms ārstēšanas ar bevacizumabu sākšanas jāapspriež fertilitātes saglabāšanas stratēģija.

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pretaudzēju līdzekļu ietekme uz bevacizumaba farmakokinētiku

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, netika novērota vienlaicīgi lietotas ķīmijterapijas klīniski nozīmīga mijiedarbība ar bevacizumaba farmakokinētiku. Netika novērotas ne statistiski, ne klīniski nozīmīgas bevacizumaba klirensa atšķirības, salīdzinot pacientus, kuri bevacizumabu saņēma monoterapijas veidā, ar pacientiem, kuri bevacizumabu saņēma kombinācijā ar alfa-2a interferonu, erlotinibu vai ķīmijterapeitiskajiem līdzekļiem (IFL, 5-FU/LV, karboplatīnu/paklitakselu, kapecitabīnu, doksorubicīnu vai cisplatīnu/gemcitabīnu).

Bevacizumaba ietekme uz citu pretaudzēju līdzekļu farmakokinētiku

Klīniski nozīmīga bevacizumaba ietekme uz vienlaikus lietota alfa-2a interferona, erlotiniba (un tā aktīvā metabolīta OSI-420) vai ķīmijterapijas līdzekļu irinotekāna (un tā aktīvā metabolīta SN38), kapecitabīna, oksaliplatīna (nosakot nesaistīto un kopējo platīna daudzumu) un cisplatīna farmakokinētiku nav novērota. Secinājumus par bevacizumaba ietekmi uz gemcitabīna farmakokinētiku nevar izdarīt.

Bevacizumaba un sunitiniba malāta kombinācija

Divos metastātiska nieru šūnu karcinomas klīniskajos pētījumos tika ziņots par mikroangiopātisku hemolītisku anēmiju (MAHA) 7 no 19 pacientiem, kurus ārstēja ar bevacizumaba (10 mg/kg reizi divās nedēļās) un sunitiniba malāta (50 mg reizi dienā) kombināciju.

MAHA ir hemolītisks traucējums, kura gadījumā var būt sarkano asins šūnu fragmentācija, anēmija un trombocitopēnija. Bez tam dažiem no šiem pacientiem novēroja hipertensiju (arī hipertensīvo krīzi), paaugstinātu kreatinīna līmeni un neiroloģiskus simptomus. Visas šīs atrades bija atgriezeniskas pēc bevacizumaba un sunitiniba malāta lietošanas pārtraukšanas (skatīt *Hipertensija, Proteīnūrija, PRES* 4.4. apakšpunktā).

Kombinācija ar platīnu saturošām vai taksānu grupas zālēm (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)

Novērota smagas neitropēnijas, febrilas neitropēnijas vai infekcijas ar smagu neitropēniju vai bez tās (arī dažiem letāliem gadījumiem) sastopamības biežuma paaugstināšanās galvenokārt pacientiem, kurus ārstēja ar platīna savienojumiem vai taksānu grupas zālēm NSSPV un mKV gadījumā.

Staru terapija

Vienlaicīgas staru terapijas un bevacizumaba lietošanas drošums un efektivitāte nav noskaidrota.

EGFR monoklonālās antivielas kombinācijā ar bevacizumaba ķīmijterapijas shēmām

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. EGFR monoklonālās antivielas nedrīkst ievadīt mRTZK ārstēšanai kombinācijā ar bevacizumabu saturošām ķīmijterapijas shēmām. Rezultāti, kas randomizētos III fāzes pētījumā PACCE un CAIRO-2 iegūti par pacientiem ar mRTZK, liecina, ka anti-EGFR monoklonālo antivielu panitumumaba vai cetuksimaba lietošana kombinācijā ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, salīdzinot tikai ar bevacizumaba un ķīmijterapijas izmantošanu, ir saistīta ar mazāku dzīvildzi bez slimības progresēšanas un/vai kopējo dzīvildzi, kā arī paaugstinātu toksicitāti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā (un līdz 6 mēnešiem pēc tās beigām) jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Klīnisko pētījumu dati par bevacizumaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti, tostarp iedzimtām patoloģijām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ir zināms, ka IgG šķērso placentu, un ir paredzams, ka bevacizumabs kavē augļa angiogēnēzi, tāpēc tas var radīt nopietnus iedzimus defektus, ja to lieto grūtniecības laikā. Pēcreģistrācijas periodā novēroti augļa patoloģiju gadījumi sievietēm, kuras ārstētas tikai ar bevacizumabu vai bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapijas līdzekļiem, kam ir zināma embriotoksiska iedarbība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Grūtniecības laikā Alymsys lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bevacizumabs izdalās mātes pienā cilvēkam. Tā kā mātes IgG izdalās cilvēka pienā, un bevacizumabs var traucēt bērna augšanu un attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu), tad sievietei jāpārtrauc barošana ar krūti terapijas laikā, un viņa nedrīkst barot bērnu ar krūti vismaz sešus mēnešus pēc pēdējās bevacizumaba devas ievadīšanas.

Fertilitāte

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka bevacizumabs var nevēlami ietekmēt mātišu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). III fāzes pētījumā pacientiem ar resnās zarnas vēzi, lietojot zāles papildterapijas veidā, apakšpētījumā ar sievietēm pirms menopauzes bevacizumaba grupā biežāk nekā kontroles grupā tika novēroti pirmreizējas olnīcu mazspējas gadījumi. Pēc bevacizumaba terapijas pārtraukšanas vairumam pacientu olnīcu darbība atjaunojās. Bevacizumaba terapijas ilgtermiņa ietekme uz fertilitāti nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bevacizumabs neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr saistībā ar bevacizumaba lietošanu ir ziņots par miegainību un ģīboni (skatīt 1. tabulu 4.8. apakšpunktā). Ja pacientiem ir radušies simptomi, kas ietekmē redzi vai koncentrēšanos, vai reakcijas spēju, viņiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, līdz ir izzuduši simptomi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Bevacizumaba vispārējais drošuma raksturojums pamatojas uz datiem no klīniskajiem pētījumiem, kuros tika iesaistīti vairāk nekā 5700 pacientu ar dažādiem ļaundabīgiem audzējiem un kas galvenokārt tika ārstēti ar bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Visnopietnākās blakusparādības bija šādas:

- kuņģa-zarnu trakta perforācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- asiņošana, arī plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana, kas biežāk ir pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- arteriālā trombembolija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri lietoja bevacizumabu, visbiežākās blakusparādības bija hipertensija, nogurums vai astēnija, caureja un sāpes vēderā.

Klīniskās drošības datu analīze liecina, ka hipertensijas un proteīnūrijas rašanās, iespējams, ir atkarīga no bevacizumaba devas.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Šajā apakšpunktā uzskaitītās blakusparādības atbilst šādām sastopamības biežuma kategorijām: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. un 2. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar bevacizumaba lietošanu kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijas shēmām daudzu indikāciju gadījumā, atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai.

1. tabulā norādītas visas nevēlamās blakusparādības atbilstoši to sastopamības biežumam, kuru cēloņsakarību ar bevacizumabu noteica, izmantojot šādu informāciju:

- gadījumu datu no klīnisko pētījumu terapijas apakšgrupām salīdzināšana (vismaz 10% atšķirība, salīdzinot ar kontroles grupu, NCI-CTCAE 1.–5. pakāpes reakcijām vai vismaz 2% atšķirība, salīdzinot ar kontroles grupu, NCI-CTCAE 3.–5. pakāpes reakcijām);
- pēcreģistrācijas drošuma pētījumi;
- spontāni ziņojumi;
- epidemioloģiski/beziejaukšanās pētījumi vai novērojumi;
- vai konkrētu ziņojumu par gadījumu vērtējums.

2. tabulā ir norādīts smago nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums. Smagas blakusparādības ir definētas kā nevēlami notikumi, kuru sastopamības biežums klīniskajos pētījumos attiecībā uz 3.–5. smaguma pakāpes reakcijām pēc NCI-CTCAE klasifikācijas salīdzinot ar kontroles grupu atšķirās par vismaz 2%. 2. tabulā ir iekļautas arī tās nevēlamās blakusparādības, kuras reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata par klīniski nozīmīgām vai smagām.

1. un 2. tabulā ir norādītas pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības, ja piemērojams. Sīkāka informācija par šīm pēcreģistrācijas periodā novērotajām nevēlamajām blakusparādībām ir sniegta 3. tabulā.

Blakusparādības nākamajās tabulās ir iekļautas attiecīgā sastopamības biežuma grupā atbilstoši augstākajam biežumam, kas novērots kādai no indikācijām.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Dažas nevēlamās blakusparādības ir reakcijas, kas bieži novērojamas pēc ķīmijterapijas; tomēr bevacizumabs var pastiprināt šīs reakcijas, ja to kombinē ar ķīmijterapijas līdzekļiem. Kā piemēru var minēt plauktu-pēdu eritrodizestēzijas sindromu, lietojot pegilētu liposomālo doksorubicīnu vai kapecitabīnu, perifēro sensoru neiropātiju, lietojot paklitakselu vai oksaliplatīnu, nagu bojājumus vai alopēciju, lietojot paklitakselu, un paronihiju, lietojot erlotinību.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības atbilstoši sastopamības biežumam

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Sastopamības biežums nav zināms
Infekcijas un infestācijas		Sepse, abscess, ^{b,d} celulīts, infekcija, urīnceļu infekcija		Nekrotizējošs fasciīts ^a		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Sastopamības biežums nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrila neitropēnija, leukopēnija, neitropēnija, ^b trombocitopēnija	Anēmija, limfopēnija				
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība, infūzijas izraisītas reakcijas ^{a,b,d}		Anafilaktiskais šoks		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija, hipomagnēmija, hiponatriēmija	Dehidratācija				
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neitropēnija ^b , dizartrijs, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi	Cerebrovaskulārs notikums, ģībonis, miegainība		Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms ^{a,b,d}	Hipertensīva encefalopātijas sindroms ^a	
Acu bojājumi	Acu slimības, pastiprināta asarošana					
Sirds funkcijas traucējumi		Sastrēguma sirds mazspēja ^{b,d} , supraventrikulāra tahikardija				
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija ^{b,d} , trombembolija (venoza) ^{b,d}	Trombembolija (arteriāla) ^{b,d} , asiņošana ^{b,d} , dziļo vēnu tromboze				Nieru trombotiska mikroangiopātijas sindroms ^{a,b} , aneirismas un artēriju atslāņošanās
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas daļes slimības	Elpas trūkums, rinīts, deguna asiņošana, klepus	Plaušu asiņošana/asins atkrēpošana ^{b,d} , plaušu embolija, hipoksija, disfonija ^a				Pulmonāla hipertensija ^a , deguna sienas perforācija ^a

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Sastopamības biežums nav zināms
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Taisnās zarnas asiņošana, stomatīts, aizcietējums, caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā	Kuņģa zarnu trakta perforācija ^{b,d} , zarnu perforācija, ileuss, zarnu nosrpostojums, rekto-vagināla fistula ^{d,e} , kuņģa-zarnu trakta traucējumi, proktalģija				Kuņģa-zarnu trakta čūla ^a
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi						Žultspūšļa perforācija ^{a,b}
Ādas un zemādas audu bojājumi	Brūču dzīšanas komplikācijas ^b , eksfoliatīvs dermatīts, sausa āda, ādas krāsas pārmaiņas	Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms				
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija, mialģija	Fistula ^{b,d} , muskuļu vājums, muguras sāpes				Žokļa osteonekroze ^{a,b} , nemandibulāra osteonekroze ^{a,f}
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Proteinūrija ^{b,d}					
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Olnīcu mazspēja ^{b,c,d}	Sāpes iegurnī				
Iedzimti, pārmantoti un ģenētiskas izcelsmes traucējumi						Augļa patoloģijas ^{a,b}
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Astēnija, nespēks, pireksija, sāpes, gļotādas iekaisums	Letarģija				
Izmeklējumi	Ķermeņa masas samazināšanās					

Ja klīniskajos pētījumos ir novērotas visu pakāpju, kā arī 3.–5. pakāpes nevēlamās blakusparādības, ir norādīts vislielākais pacientiem novērotais sastopamības biežums. Dati nav pielāgoti atšķirīgam ārstēšanas laikam.

Sīkāku informāciju skatīt 3. tabulā “Pēcregistrācijas periodā novērotas blakusparādības”.

^bTermini attiecas uz apvienotām nevēlamo blakusparādību grupām, kas apraksta medicīnisku koncepciju, nevis atsevišķus traucējumus vai MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) norādītu terminu. Šī medicīnisko terminu grupa var ietvert vienādu patofizioloģiju (piemēram, arteriālas trombembolijas gadījumu skaits, ietver arī cerebrovaskulāru notikumu, miokarda infarktu, pārejošu išēmisku lēkmi un citus arteriālus trombembolijas gadījumus).

^cPamatojoties uz NSABP C-08 apakšpētījuma datiem par 295 pacientiem.

^dPapildu informāciju skatīt sadaļā “Atsevišķu nopietnu blakusparādību apraksts”.

^eRekto-vagināla fistula ir biežāk sastopamā KZT-vaginālo fistulu kategorijas fistula.

^fNovērota tikai pediatriiskā populācijā.

2. tabula. Smagas nevēlamās blakusparādības atbilstoši sastopamības biežumam

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Sastopamības biežums nav zināms
Infekcijas un infestācijas		Sepse, celulīts, abscess ^{a,b} , infekcija, urīnceļu infekcija				Nekrotizējošs fasciīts ^c
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrila neitropēnija, leukopēnija, neitropēnija ^a , trombocitopēnija	Anēmija, limfopēnija				
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība, infūzijas izraisītas reakcijas ^{a, b, c}		Anafilaktiskais šoks		
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Dehidratācija, hiponatriēmija				
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija ^a	Cerebrovaskulārs notikums, ģībonis, miegainība, galvassāpes				Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms ^{a,b,c} , hipertensīva encefalopātijac ^c
Sirds funkcijas traucējumi		Sastrēguma sirds mazspēja ^{a,b} , supraventrikulāra tahikardija				
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija ^{a,b} ,	Trombembolija (arteriāla) ^{a,b} , asiņošana ^{a,b} , trombembolija (venoza) ^{a,b} , dziļo vēnu tromboze				Trombotiska nieru mikroangiopātija ^b , ^c , aneirismas un artēriju atslāņošanās

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana ^{a,b} , plaušu embolija, deguna asiņošana, elpas trūkums, hipoksija				Pulmonāla hipertensija ^c , deguna starpsienas perforācija ^c
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā	Zarnu perforācija, ileuss, zarnu nosprostojums, rekto-vagināla fistula ^{c,d} , kuņģa-zarnu trakta traucējumi, stomatīts, proktalģija				Kuņģa-zarnu trakta perforācija ^{a,b} , čūla kuņģa-zarnu traktā ^c , taisnās zarnas asiņošana
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi						Žultspūšļa perforācija ^{b,c}
Ādas un zemādas audu bojājumi		Brūču dzīšanas komplikācijas ^{a,b} , plauktu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms				
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Fistula ^{a,b} , mialģija, artralģija, muskuļu vājums, muguras sāpes				Žokļa osteonekroze ^{b,c}
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Proteīnūrija ^{a,b} ,				
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Sāpes iegurnī				Olnīcu mazspēja ^{a,b}
Iedzimti, pārmantoti un ģenētiskas izcelsmes traucējumi						Augļa patoloģijas ^{a,c}
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Astēnija, nogurums,	Sāpes, letarģija, gļotādas iekaisums				

2. tabulā ir norādīts smago nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums. Smagas blakusparādības ir definētas kā nevēlamas blakusparādības, kuru sastopamības biežums klīniskajos pētījumos attiecībā uz 3.–5. smaguma pakāpes reakcijām pēc NCI-CTCAE klasifikācijas salīdzinot ar kontroles grupu atšķiras par vismaz 2%.

2. tabulā ir iekļautas arī tās nevēlamās blakusparādības, kuras reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata par klīniski nozīmīgām vai smagām. Šīs klīniski nozīmīgās nevēlamās blakusparādības ir aprakstītas klīniskajos pētījumos, tomēr 3.–5. pakāpes reakciju sastopamības biežums nesasniedza vismaz 2% atšķirību sliksni salīdzinot ar kontroles grupu. 2. tabulā ir norādītas arī klīniski nozīmīgās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas tikai pēcreģistrācijas periodā, tādēļ to sastopamības biežums un smaguma pakāpe atbilstoši NCI-CTCAE klasifikācijai nav zināma. Tādēļ šīs klīniski nozīmīgās reakcijas ir norādītas 2. tabulas slejā ar virsrakstu “Sastopamības biežums nav zināms”.

^aTermini attiecas uz apvienotām nevēlamo blakusparādību grupām, kas apraksta medicīnisku koncepciju, nevis atsevišķus traucējumus vai MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) norādītu terminu. Šī medicīnisko terminu grupa var ietvert vienādu patofizioloģiju (piemēram, arteriālas trombembolijas gadījumu skaits, ietver arī cerebrovaskulāru notikumu, miokarda infarktu, pārejošu išēmisku lēkmi un citus arteriālus trombembolijas gadījumus).

^bPapildu informāciju skatīt sadaļā “Sīkāka informācija par atsevišķām nopietnām blakusparādībām”.

^cSīkāku informāciju skatīt 3. tabulā “Pēcreģistrācijas periodā novērotas blakusparādības”.

^dRekto-vagināla fistula ir biežāk sastopamā KZT-vaginālo fistulu kategorijas fistula.

Atsevišķu nopietnu blakusparādību apraksts

Kuņģa-zarnu trakta (KZT) perforācijas un fistulas (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Bevacizumaba lietošana ir bijusi saistīta ar smagiem kuņģa-zarnu trakta perforācijas gadījumiem.

KZT perforācija tika novērota klīniskajos pētījumos mazāk nekā 1% pacientu ar neplakanšūnu nesīkšūnu plaušu vēzi, līdz 1,3% pacientu ar metastātisku krūts vēzi, līdz 2,0% pacientu ar metastātisku nieru šūnu vēzi vai pacientu ar olnīcu vēzi un līdz 2,7% (ieskaitot kuņģa-zarnu trakta fistulas un abscesus) pacientu ar metastātisku kolorektālu vēzi. Klīniskajā pētījumā ar pacientiem, kuriem bija pastāvīgs, recidivējošs vai metastātisks dzemdes kakla vēzis (pētījums GOG-0240), 3,2% pacientu tika novērota KZT perforācija (visu pakāpju); visiem šiem pacientiem anamnēzē bija iegurņa apstarošana.

Šiem gadījumiem atšķīrās izpausmes un smaguma pakāpe, sākot no brīva gaisa vēdera dobumā, kas konstatēts parastajā vēdera dobuma rentgenoloģiskajā izmeklēšanā un kas izzūd bez ārstēšanas, līdz resnās zarnas perforācijai ar abscesu vēdera dobumā un letālu iznākumu. Dažos gadījumos pamatā bija intraabdomināls iekaisums — vai nu kuņģa čūlas slimība, audzēja nekroze, divertikulīts, vai ar ķīmijterapiju saistīts kolīts.

Par letālu iznākumu ir ziņots aptuveni trešdaļā nopietnu kuņģa-zarnu trakta perforācijas gadījumu, kas atbilst 0,2%–1% no visiem ar bevacizumabu ārstētiem pacientiem.

Bevacizumaba klīniskajos pētījumos pacientiem ar metastātisku kolorektālu vēzi un olnīcu vēzi ir ziņots par kuņģa-zarnu trakta fistulas (visu pakāpju) gadījumu sastopamības biežumu līdz pat 2%, retāk par tām ziņots arī pacientiem ar cita veida vēzi.

KZT-maksts fistulas pētījumā GOG-0240

Klīniskajā pētījumā pacientiem ar pastāvīgu, recidivējošu vai metastātisku dzemdes kakla vēzi KZT-vaginālo fistulu gadījumu sastopamības biežums ar bevacizumabu ārstētiem pacientiem bija 8,3%, bet kontroles grupas pacientiem 0,9%. Visiem šiem pacientiem iepriekš bija veikta iegurņa apstarošana. KZT-maksts fistulu gadījumu sastopamības biežums ar bevacizumabu un ķīmijterapiju ārstētajā grupā pacientiem ar recidīviem agrāk veiktās apstarošanas laikā bija augstāks (16,7%), salīdzinot ar pacientiem, kuriem apstarošana iepriekš nebija veikta un/vai iepriekš apstarotajā laikā nebija novēroti recidīvi (3,6%). Kontroles grupā, kas saņēma tikai ķīmijterapiju, gadījumu sastopamības biežums bija attiecīgi 1,1% pret 0,8%. KZT-vaginālas fistulas gadījumā iespējams arī zarnu nosprostošanās, un pacientiem var būt nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās, kā arī stomas izveidošana.

Fistulas, kas nav kuņģa-zarnu traktā (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Bevacizumaba lietošana ir bijusi saistīta ar smagiem fistulu gadījumiem, tostarp nāves gadījumiem.

Klīniskajā pētījumā pacientiem ar pastāvīgu, recidivējošu vai metastātisku dzemdes kakla vēzi (GOG-240) 1,8% ar bevacizumabu ārstēto pacientu un 1,4% kontroles grupas pacientu novērotas vaginālas, vezikālas vai sieviešu dzimumorgānu fistulas, kas nav saistītas ar kuņģa-zarnu traktu.

Retāk (no $\geq 0,1\%$ līdz $< 1\%$) tika saņemti ziņojumi par fistulām, kas bija radušās ārpus kuņģa un zarnu trakta (piemēram, bronhopleirālas un žultsceļu fistulas), dažādās indikāciju grupās. Par fistulu rašanos saņemti ziņojumi arī pēc zāļu nonākšanas tirgū.

Par šādām blakusparādībām ziņots dažādos terapijas laika posmos no vienas nedēļas līdz vairāk nekā 1 gadam pēc bevacizumaba terapijas sākšanas, bet vairums gadījumu bija pirmajos 6 terapijas mēnešos.

Brūces dzīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Tā kā bevacizumabs var nelabvēlīgi ietekmēt brūces dzīšanu, tad pacienti, kuriem pēdējo 28 dienu laikā bija veikta liela apjoma ķirurģiska operācija, tika izslēgti no III fāzes klīniskajiem pētījumiem.

Pacientiem, kuriem metastātiskas resnās vai taisnās zarnas karcinomas klīniskajos pētījumos tika veikta ķirurģiska operācija 28.–60. dienā pirms bevacizumaba terapijas uzsākšanas, nebija paaugstināts pēcooperācijas asiņošanas vai brūces dzīšanas komplikāciju risks. Pēcooperācijas asiņošanas un brūces dzīšanas komplikāciju gadījumu sastopamības biežuma paaugstināšanos 60 dienu laikā pēc lielas ķirurģiskas operācijas novēroja, ja pacients tika ārstēts ar bevacizumabu laikā, kad tika veikta operācija. Sastopamības biežums bija no 10% (4/40) līdz 20% (3/15).

Ir ziņots par nopietnām brūču dzīšanas komplikācijām, ieskaitot ar anastomozēm saistītas komplikācijas, kurām dažos gadījumos bijis letāls iznākums.

Lokāli recidivējoša un metastātiska krūts vēža pētījumos līdz 1,1% pacientu, kuri saņēma bevacizumabu, tika novērotas 3.–5. pakāpes brūču dzīšanas komplikācijas, salīdzinot ar līdz 0,9% pacientu kontroles grupās (NCI-CTCAE v.3).

Olnīcu vēža klīniskajos pētījumos līdz 1,8% bevacizumaba grupas pacientu, salīdzinot ar 0,1% pacientu kontroles grupā, tika novērotas 3.–5. smaguma pakāpes brūču dzīšanas komplikācijas (NCICTCAE v.3).

Hipertensija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Klīniskajos pētījumos, izņemot pētījumu JO25567, kopējais hipertensijas (visu pakāpju) gadījumu sastopamības biežums ar bevacizumabu ārstēto pacientu grupās bija līdz pat 42,1%, salīdzinot ar līdz pat 14% kontroles grupās. NCI-CTC 3. un 4. pakāpes hipertensijas kopējais gadījumu sastopamības biežums pacientiem, kuri saņem bevacizumabu, bija no 0,4% līdz 17,9%. 4. pakāpes hipertensija (hipertensīvā krīze) radās līdz pat 1,0% pacientu, kurus ārstēja ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, salīdzinot ar līdz 0,2% pacientu, kurus ārstēja tikai ar to pašu ķīmijterapiju.

Pētījumā JO25567 jebkādas pakāpes hipertensiju novēroja 77,3% pacientu, kuri lietoja bevacizumabu kombinācijā ar erlotinibu kā pirmās izvēles terapiju neplakanšūnu NSŠPV ar EGFR aktivējošām mutācijām ārstēšanai, savukārt tikai erlotinibu lietojošo pacientu grupā hipertensija radās 14,3% pacientu. 3. pakāpes hipertensiju novēroja 60,0% pacientu, kuri lietoja bevacizumabu kombinācijā ar erlotinibu, un 11,7% pacientu, kuri lietoja tikai erlotinibu. 4. vai 5. pakāpes hipertensijas gadījumus nenovēroja.

Hipertensija parasti tika atbilstoši kontrolēta ar iekšķīgi lietojamiem antihipertensīviem līdzekļiem, piemēram, angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, diurētiskiem līdzekļiem un kalcija kanālu blokatoriem. Retos gadījumos bija nepieciešams pārtraukt bevacizumaba terapiju vai hospitalizēt pacientu.

Ļoti retos gadījumos tika ziņots par hipertensīvo encefalopātiju, kas dažkārt bija letāla.

Ar bevacizumabu saistītas hipertensijas risks nekorelēja ar pacienta veselības stāvokļa sākotnējo raksturojumu, pamatslimību vai vienlaicīgo terapiju.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Saņemti reti ziņojumi par pacientiem, kuri ārstēti ar bevacizumabu un kuriem radušies reta neiroloģiska traucējuma — atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroma (PRES) — pazīmes un simptomi. Tā izpausmes var būt krampji, galvassāpes, psihiskā stāvokļa izmaiņas, redzes traucējumi vai kortikāls aklums ar saistītu hipertensiju vai bez tās. PRES klīniskās izpausmes bieži vien ir nespecifiskas, tādēļ PRES diagnoze jāapstiprina, ar galvas smadzeņu vizualizācijas izmeklējumu, vēlams, MRI.

Pacientiem, kuriem rodas PRES, papildus bevacizumaba terapijas pārtraukšanai ieteicama agrīna simptomu atpazīšana un tūlītēja specifisko simptomu ārstēšana, ieskaitot hipertensijas kontroli (ja sindroms saistīts ar smagu nekontrolētu hipertensiju). Simptomi parasti izzūd, vai stāvoklis uzlabojas dažu dienu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas, lai gan dažiem pacientiem ir radušās noteiktas neiroloģiskas sekas. Bevacizumaba terapijas atsākšanas drošums pacientiem, kuriem iepriekš bijis PRES, nav zināms.

Klīniskajos pētījumos ir ziņots par astoņiem PRES gadījumiem. Divi no astoņiem gadījumiem netika radioloģiski apstiprināti, izmantojot MRI.

Proteīnūrija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Klīniskajos pētījumos no 0,7% līdz 54,7% pacientu, kuri saņēma bevacizumabu, tika ziņots par proteīnūriju.

Proteīnūrijas smaguma pakāpe bija no klīniski asimptomātiskas, pārejošas mikroproteīnūrijas līdz nefrotiskajam sindromam; vairumā gadījumu tā bija 1. pakāpes proteīnūrija (NCI-CTCAE v.3). Par 3. pakāpes proteīnūriju tika ziņots līdz 10,9% ārstēto pacientu. 4. pakāpes proteīnūrija (nefrotisks sindroms) tika novērota līdz pat 1,4% ārstēto pacientu. Pirms Alymsys terapijas uzsākšanas ieteicama proteīnūrijas pārbaude. Vairumā klīnisko pētījumu olbaltumvielu līmenis urīnā ≥ 2 g/24 stundās izraisīja bevacizumaba terapijas aizturi, līdz līmenis normalizējās < 2 g/24 stundās.

Asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Klīniskajos pētījumos, visu indikāciju gadījumā kopējais 3.–5. pakāpes NCI-CTCAE v.3 asiņošanas gadījumu sastopamības biežums bija no 0,4% līdz 6,9% ar bevacizumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar līdz pat 4,5% pacientu ķīmijterapijas kontroles grupā.

Klīniskajā pētījumā pacientiem ar pastāvīgu, recidivējošu vai metastātisku dzemdes kakla vēzi (pētījums GOG-0240) 3.–5. pakāpes asiņošanas gadījumi novēroti līdz 8,3% ar bevacizumaba kombinācijā ar paklitakselu un topotekānu ārstēto pacientu, salīdzinot ar līdz 4,6% ar paklitakselu un topotekānu ārstēto pacientu.

Klīniskajos pētījumos novērotie asiņošanas gadījumi pārsvarā bija ar audzēju saistīta asiņošana (skatīt turpmāk) un neliela ādas un gļotādu asiņošana (piemēram, deguna asiņošana).

Ar audzēju saistīta asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Liela apjoma vai masīva plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana tika novērota pētījumos galvenokārt pacientiem ar nesīkšņu plaušu vēzi (NSŠPV). Iespējamie riska faktori bija plakanās šūnas histoloģija, ārstēšana ar pretreimātiskām/pretiekaisma vielām, ārstēšana ar antikoagulantiem, iepriekš veikta staru terapija, bevacizumaba terapija, ateroskleroze anamnēzē, centrāla audzēja lokalizācija un audzēju kavitācija pirms terapijas vai tās laikā. Vienīgie mainīgie raksturlielumi, kam bija statistiski nozīmīga korelācija ar asiņošanu, bija bevacizumaba terapija un plakanšūnu histoloģija. Pacienti ar NSŠPV ar plakanām šūnām vai jauktu šūnu tipu ar galvenokārt plakano šūnu histoloģiju tika izslēgti no turpmākiem III fāzes pētījumiem, bet pacienti ar nezināmu audzēja histoloģiju tika iekļauti

Pacientiem ar NSSPV, izņemot tos, kuriem pārsvarā bija plakanšūnu histoloģiskā atrade, tika novēroti visu pakāpju traucējumi ar sastopamības biežumu līdz pat 9,3%, ja viņus ārstēja ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, salīdzinot ar līdz 5% pacientu, kurus ārstēja tikai ar ķīmijterapiju. 3.–5. pakāpes traucējumi tika novēroti līdz pat 2,3% pacientu, kurus ārstēja ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, salīdzinot ar < 1% tikai ķīmijterapijas lietošanas gadījumā (NCI-CTCAE v.3). Liela apjoma vai masīva plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana var rasties pēkšņi, un līdz pat 2/3 nopietnu plaušu asiņošanas gadījumu beidzas letāli.

Pacientiem ar kolorektālu vēzi tika ziņots par kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, kā arī rektālu asiņošanu un melēnu, un tā tika novērtēta kā ar audzēju saistīta asiņošana.

Ar audzēju saistīta asiņošana reti tika novērota arī cita veida un lokalizācijas audzēju gadījumos, tostarp centrālās nervu sistēmas (CNS) asiņošanas gadījumos pacientiem ar CNS metastāzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CNS asiņošanas gadījumu sastopamības biežums pacientiem ar neārstētām CNS metastāzēm, kuri saņēma bevacizumabu, nav prospektīvi izvērtēts randomizētos klīniskajos pētījumos. 13 pabeigtu randomizētu pētījumu datu par pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem pētnieciskā, retrospektīvā analīzē 3 no 91 pacienta (3,3%) ar metastāzēm smadzenēs ārstēšanas laikā ar bevacizumabu radās CNS asiņošana (visos gadījumos 4. pakāpe), salīdzinot ar 1 gadījumu (5. pakāpe) no 96 pacientiem (1%), kuri nelieta bevacizumabu. Divos nākamajos pētījumos, kuros bija iekļauti aptuveni 800 pacienti ar ārstētām metastāzēm smadzenēs, starpposma drošuma analīzes laikā tika ziņots par vienu 2. pakāpes CNS asiņošanas gadījumu no 83 pacientiem, kurus ārstēja ar bevacizumabu (1,2%) (NCI-CTCAE v.3).

Visos klīniskajos pētījumos ādas un gļotādu asiņošana tika novērota līdz 50% ar bevacizumabu ārstēto pacientu. Visbiežāk tā bija NCI-CTCAE v.3 1. pakāpes deguna asiņošana, kas ilga mazāk nekā 5 minūtes, izzuda bez medicīniskas iejaukšanās un kuras gadījumā nebija nepieciešams mainīt ārstēšanas ar bevacizumaba režīmu. Klīniskie drošības dati liecina, ka nelielas ādas un gļotādas asiņošanas (piemēram, deguna asiņošanas) sastopamības biežums var būt atkarīgs no devas.

Ir bijuši arī retāki citas lokalizācijas nelielas ādas un gļotādu asiņošanas gadījumi, piemēram, smaganu asiņošana vai asiņošana no maksts.

Trombembolija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Arteriālā trombembolija

Paaugstināts arteriālas trombembolijas sastopamības biežums tika novērots pacientiem, kurus ārstēja ar bevacizumabu visu indikāciju gadījumā, tostarp cerebrovaskulāru notikumu, miokarda infarkta, pārejošu išēmisku lēkmju un citas arteriālas trombembolijas gadījumā.

Klīniskajos pētījumos kopējais arteriālās sastopamības trombembolijas biežums bija līdz pat 3,8% ar bevacizumabu ārstētajās grupās, salīdzinot ar līdz pat 2,1% ķīmijterapijas kontroles grupās. Par letālu iznākumu tika ziņots 0,8% pacientu, kurus ārstēja ar bevacizumabu, salīdzinot ar 0,5% pacientu, kuri saņēma tikai ķīmijterapiju. Par cerebrovaskulāriem notikumiem (tostarp pārejošu išēmisku lēkmi) tika ziņots līdz pat 2,7% pacientu, kurus ārstēja ar bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar līdz pat 0,5% pacientu, kuri saņēma tikai ķīmijterapiju. Tika ziņots par miokarda infarkta rašanos līdz 1,4% pacientu, kurus ārstēja ar bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar līdz 0,7% pacientu, kurus ārstēja tikai ar ķīmijterapiju.

Vienā klīniskajā pētījumā AVF2192g, kurā izvērtēja bevacizumabu kombinācijā ar 5-fluoruracilu/folīnskābi, tika iekļauti pacienti ar metastātisku kolorektālu vēzi, kuriem nebija paredzēta ārstēšana ar irinotekānu. Šajā pētījumā arteriālās trombembolijas gadījumi tika novēroti 11% (11/100) pacientu, salīdzinot ar 5,8% (6/104) ķīmijterapijas kontroles grupā.

Venoza trombembolija

Venozas trombembolijas gadījumu sastopamības biežums klīniskajos pētījumos bija līdzīgs pacientiem, kuri saņēma bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma tikai kontroles ķīmijterapiju. Venozas trombembolijas gadījumi ietver dziļo vēnu trombozi, plaušu emboliju un tromboflebītu.

Klīniskajos pētījumos, visu indikāciju gadījumā venozā trombembolija radās 2,8%–17,3% pacientu, kurus ārstēja ar bevacizumabu, salīdzinot ar 3,2%–15,6% pacientu kontroles grupā.

Ziņots par 3.–5. smaguma pakāpes venozas trombembolijas gadījumiem (NCI-CTCAE v.3) līdz pat 7,8% pacientu, kurus ārstēja ar ķīmijterapiju kombinācijā ar bevacizumabu, salīdzinot ar līdz pat 4,9% pacientu, kurus ārstēja tikai ar ķīmijterapiju (visām indikācijām, izņemot pastāvīgu, recidivējošu vai metastātisku dzemdes kakla vēzi).

Klīniskajā pētījumā pacientiem ar pastāvīgu, recidivējošu vai metastātisku dzemdes kakla vēzi (pētījums GOG-0240) 3.–5. smaguma pakāpes venozas trombembolijas gadījumi novēroti līdz 15,6% ar bevacizumabu kombinācijā ar paklitakselu un cisplatīnu ārstēto pacientu, salīdzinot ar līdz 7,0% ar paklitakselu un cisplatīnu ārstēto pacientu.

Pacienti, kuriem bija venozas trombembolijas gadījums, bija augstāks recidīva risks, ja viņi lietoja bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma tikai ķīmijterapiju.

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

Bevacizumaba klīniskajos pētījumos sastrēguma sirds mazspēja (SSM) tika novērota visu vēža indikāciju gadījumā, kas bija pētītas līdz šim, bet radās galvenokārt pacientiem ar metastātisku krūts vēzi. Četros III fāzes pētījumos (AVF2119g, E2100, BO17708 un AVF3694g) pacientiem ar metastātisku krūts vēzi par 3. vai augstākas pakāpes SSM (NCI-CTCAE v.3) ziņots līdz pat 3,5% pacientu, kurus ārstēja ar bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar līdz pat 0,9% kontroles grupās. Pētījumā AVF3694g pacientiem, kuri saņēma antraciklīnus vienlaikus ar bevacizumabu, 3. vai smagākas pakāpes SSM sastopamības biežums bevacizumaba un kontroles grupā bija līdzīgs tam, kāds novērots citos metastātiska krūts vēža pētījumos: 2,9% antraciklīna + bevacizumaba grupā un 0% antraciklīna + placebo grupā. Bez tam AVF3694g pētījumā jebkuras pakāpes SSM gadījumu sastopamības biežums bija līdzīgs antraciklīna + bevacizumaba (6,2%) un antraciklīna + placebo grupā (6,0%).

Vairumam pacientu, kuriem metastātiska krūts vēža pētījumos radās SSM, simptomi mazinājās un/vai kreisā kambara funkcijas uzlabojās pēc atbilstošas terapijas.

Vairuma bevacizumaba klīnisko pētījumu pacienti, kuriem bija II–IV pakāpes SSM pēc NYHA (New York Heart Association – Ņujorkas sirds slimību asociācijas) klasifikācijas, tika izslēgti no pētījumiem. Līdz ar to informācija par SSM risku šajā populācijā nav pieejama.

Iepriekš lietoti antraciklīni un/vai iepriekš apstarota krūšu kurvja siena var būt SSM attīstības iespējamie riska faktori.

Klīniskajā pētījumā pacientiem ar difūzu lielo B šūnu limfomu, kuri saņēma bevacizumabu kopā ar doksorubicīna kopējo devu, kas lielāka par 300 mg/m², tika novērots augstāks SSM gadījumu sastopamības biežums. Šajā III fāzes klīniskajā pētījumā rituksimaba/ciklofosfamīda/doksorubicīna/vinkristīna/prednizona (R-CHOP) shēmas lietošana kopā ar bevacizumabu tika salīdzināta ar R-CHOP shēmas lietošanu bez bevacizumaba. Lai gan SSM gadījumu sastopamības biežums abās grupās bija augstāks par iepriekš doksorubicīna terapijā novēroto, R-CHOP plus bevacizumaba grupā šis gadījumu sastopamības biežums bija augstāks. Šie rezultāti liecina, ka pacientiem, kuri kopā ar bevacizumabu saņem kumulatīvu (kopējo) doksorubicīna devu, kas lielāka par 300 mg/m², jāapsver nepieciešamība veikt stingru klīnisku novērošanu ar atbilstošu sirds funkciju novērtējumu.

Paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā anafilaktiskais šoks)/infūzijas izraisītas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu un tālāk sadaļu "Pēcreģistrācijas pieredze")

Dažu klīnisko pētījumu laikā pacientiem, kuri bevacizumabu saņēma kombinācijā ar ķīmijterapiju, anafilaktiskas un anafilaktoīdas reakcijas ir aprakstītas biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai ķīmijterapiju. Dažu bevacizumaba klīnisko pētījumu laikā šīs reakcijas ir aprakstītas bieži (līdz pat 5% ar bevacizumabu ārstēto pacientu).

Infekcijas

Klīniskajā pētījumā pacientiem ar pastāvīgu, recidivējošu vai metastātisku dzemdes kakla vēzi (pētījums GOG-0240) 3.–5. smaguma pakāpes infekcijas novērotas līdz pat 24% ar bevacizumabu kombinācijā ar paklitakselu un topotekānu ārstēto pacientu, salīdzinot ar līdz pat 13% ar paklitakselu un topotekānu ārstēto pacientu.

Olnīcu mazspēja/fertilitāte (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu)

III fāzes pētījumā NSABP C-08, kurā lietoja bevacizumabu adjuvantā terapijā pacientiem ar resnās zarnas vēzi, novērtēja jaunu olnīcu mazspējas gadījumu, kas bija definēti kā 3 vai vairāk mēnešus ilgstoša amenoreja, FSH koncentrācija ≥ 30 mSV/ml un negatīvs seruma β -HCG grūtniecības testa rezultāts, sastopamību 295 pirmsmenopauzes vecuma sievietņu grupā. Jauni olnīcu mazspējas gadījumi tika novēroti 2,6% pacienšu mFOLFOX-6 grupā salīdzinot ar 39% pacienšu mFOLFOX-6 + bevacizumaba grupā. Pēc bevacizumaba terapijas pārtraukšanas 86,2% šo vērtēto sievietņu olnīcu darbība atjaunojās. Bevacizumaba terapijas ilgtermiņa ietekme uz fertilitāti nav zināma.

Laboratorisko rādītāju novirzes

Samazināts neitrofilo leukocītu skaits, samazināts balto asins šūnu skaits un proteīnūrija var būt saistīti ar bevacizumaba terapiju.

Klīniskajos pētījumos ar bevacizumabu ārstētajiem pacientiem radās šādas 3. un 4. pakāpes (NCI-CTCAE v.3) laboratorisko rādītāju novirzes, kuru sastopamības biežums salīdzinot ar attiecīgajām kontroles grupām atšķīrās vismaz par 2%: hiperglikēmija, pazemināts hemoglobīna līmenis, hipokaliēmija, hiponatriēmija, samazināts balto asins šūnu skaits, paaugstināta starptautiskā standartizētā attiecība (international normalised ratio, INR).

Klīniskajos pētījumos pierādīts, ka pārejoša kreatinīna koncentrācijas serumā paaugstināšanās (1,5–1,9 reizes, salīdzinot ar sākuma stāvokļa koncentrāciju) pacientiem ar proteīnūriju un bez tās ir saistīta ar bevacizumaba lietošanu. Novērotā kreatinīna koncentrācijas serumā paaugstināšanās ar bevacizumabu ārstētajiem pacientiem nebija saistīta ar nieru darbības traucējumu klīnisko izpausmju gadījumu sastopamības biežuma paaugstināšanos.

Citas īpašas pacientu grupas

Vecāka gadagājuma cilvēki

Randomizētos klīniskajos pētījumos > 65 gadu vecums tika saistīts ar paaugstinātu arteriālās trombembolijas, tostarp cerebrovaskulāru notikumu, pārejošu išēmisko lēkmju (PIL) un miokarda infarkta (MI), risku. Citas reakcijas, kas, ārstējot ar bevacizumabu, biežāk tika novērotas pacientiem pēc 65 gadu vecuma, salīdzinot ar ≤ 65 gadus veciem pacientiem, bija 3.–4. pakāpes leikopēnija un trombocitopēnija (NCI-CTCAE v.3), un visu pakāpju neitropēnija, caureja, slikta dūša, galvassāpes un nogurums (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu, sadaļu *Trombembolija*). Vienā klīniskajā pētījumā ≥ 3 pakāpes hipertensijas gadījumu sastopamības biežums > 65 gadus vecu pacientu grupā bija divas reizes augstāks nekā gados jaunāku (< 65 gadi) pacientu grupā. Pētījumā, kurā piedalījās pret platīnus saturošiem līdzekļiem rezistentā recidivējoša olnīcu vēža pacientes, ziņots arī par alopēcijas, gļotādu iekaisuma, perifēras sensorās neiropātijas, proteīnūrijas un hipertensijas rašanos, kas bija vismaz par

5% biežāka ĶT + BV grupā ar bevacizumabu ārstētām pacientēm, kuru vecums bija ≥ 65 gadi, salīdzinot ar bevacizumabu ārstētām pacientēm, kuru vecums bija < 65 gadi.

Gados vecākiem (> 65 gadi) pacientiem, kuri lietoja bevacizumabu, nepaaugstinājās citu reakciju, tostarp kuņģa-zarnu trakta perforācijas, brūces dzīšanas komplikāciju, sastrēguma sirds mazspējas un hemorāģijas, risks, salīdzinot ar ≤ 65 gadus veciem pacientiem, kurus ārstēja ar bevacizumabu.

Pediātriskā populācija

Bevacizumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

Pētījumā BO25041, kurā bevacizumabu pievienoja staru terapijai (ST) pēc operācijas kopā ar vienlaicīgi lietotu un adjuvantu temozolomīdu pediātriskajiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu supratentoriālu, infratentoriālu, smadzeņu vai pedunkulāru augstas diferenciacijas pakāpes gliomu, drošuma profils bija līdzīgs tam, kāds bija novērots ar bevacizumabu ārstētiem pieaugušajiem, kuriem bija citi audzēja veidi.

Pētījumā BO20924, kurā lietoja bevacizumabu kopā ar pašreizējo standarta terapiju rabdomiosarkomas un citas mīksto audu sarkomas, kas nebija rabdomiosarkomas, ārstēšanai, drošuma profils ar bevacizumabu ārstētajiem bērniem bija līdzīgs tam, kādu novēroja ar bevacizumabu ārstētiem pieaugušajiem.

Nav apstiprināta Alymsys lietošana pacientiem līdz 18 gadu vecumam. Literatūrā publicētajos ziņojumos pacientiem līdz 18 gadu vecumam, kuri ārstēti ar bevacizumabu, novēroti nemandibulāras osteonekrozes gadījumi.

3. tabula. Pēcregistrācijas periodā novērotas blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Blakusparādības (sastopamības biežums*)
Infekcijas un infestācijas	Nekrotizējošs fascīts, parasti sekundāri brūces dzīšanas komplikācijām, kuņģa-zarnu trakta perforācijai vai fistulai (reti) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstinātas jutības reakcijas un infūzijas izraisītas reakcijas (bieži), kuru iespējamās izpausmes ir šādas: elpas trūkums/apgrūtināta elpošana, pietvīkums/apsārtums/izsitumi, hipotensija vai hipertensija, samazināts piesātinājums ar skābekli, sāpes krūtīs, drebuļi un slikta dūša/vemšana (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Paaugstinātas jutības reakcijas/infūzijas izraisītas reakcijas" iepriekš) Anafilaktiskais šoks (reti) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).
Nervu sistēmas traucējumi	Hipertensīva encefalopātija (ļoti reti) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Hipertensija" 4.8. apakšpunktā) Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) (reti) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Nieru trombotiska mikroangiopātija, kas klīniski var izpausties kā proteīnūrija (nav zināmi), vienlaikus lietojot vai nelietojojot sunitinibu. Papildu informāciju par proteīnūriju skatīt 4.4. apakšpunktā un sadaļā "Proteīnūrija" 4.8. apakšpunktā.
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna starpsienas perforācija (nav zināmi) Plaušu hipertensija (nav zināmi) Disfonija (bieži)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Čūlas kuņģa-zarnu traktā (nav zināmi)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Žultspūšļa perforācija (nav zināmi)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ar bevacizumabu ārstētiem pacientiem ir aprakstīti žokļa osteonekrozes (ŽON) gadījumi, no kuriem lielākā daļa bijusi pacientiem ar identificētiem ŽON riska faktoriem, īpaši intravenozu bifosfonātu lietošanu un/vai zobu slimībām, kuru dēļ bijušas nepieciešamas invazīvas stomatoloģiskas procedūras (skatīt arī 4.4. apakšpunktu) Ar bevacizumabu ārstētiem pediatriskajiem pacientiem novēroti nemandibulāras osteonekrozes gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu, sadaļu "Pediatriskā populācija").
Iedzimti, pārmantoti un ģenētiskas izcelsmes traucējumi	Novēroti augļa patoloģiju gadījumi sievietēm, kuras ārstētas tikai ar bevacizumabu vai bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapijas līdzekļiem, kam ir zināma embriotoksiska iedarbība (skatīt 4.6. apakšpunktu)

* Ja norādīts, sastopamības biežums iegūts no klīniskā pētījuma datiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lielākā cilvēkiem pārbaudītā deva (20 mg/kg ķermeņa masas, intravenozi reizi 2 nedēļās) vairākiem pacientiem izraisīja smagu migrēnu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi un imūnmodulatori; pretaudzēju līdzekļi; monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATK kods: L01FG01

Alymsys ir biolīdzīgas zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Bevacizumabs saistās ar asinsvadu endotēlija augšanas faktoru (VEGF), galveno vaskuloģenēzes un angiogēnēzes veicinātāju, un tādējādi kavē VEGF saistīšanos ar receptoriem Flt-1 (VEGFR-1) un KDR (VEGFR-2) uz endotēlija šūnu virsmas. VEGF bioloģiskās aktivitātes neitralizēšana samazina audzēju vaskularizāciju, normalizē atlikušo audzēja asinsvadu sistēmu un inhibē jaunu audzēja asinsvadu veidošanos, tādējādi kavējot tā augšanu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ievadot bevacizumabu vai tā sākotnējo peļu antivielu vēža ksenotransplantāta modelī kailajām pelēm, tas izraisīja plašu pretaudzēju darbību pret cilvēka vēzi, tostarp resnās zarnas, krūts, aizkuņģa dziedzera un priekšdziedzera vēzi. Tika kavēta slimības progresēšana ar metastāžu veidošanos un samazināta mikrovaskulārā caurlaidība.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Metastātiska resnās vai taisnās zarnas karcinoma (mRTZK)

Ieteicamās devas (5 mg/kg ķermeņa masas reizi 2 nedēļās) drošums un efektivitāte metastātiskas kolorektālas karcinomas gadījumā tika pētīti trīs randomizētos, aktīvi kontrolētos klīniskajos pētījumos, lietojot kombinācijā ar pirmās izvēles terapiju, kuras pamatā ir fluorpirimidīns. Bevacizumabs tika kombinēts ar divām ķīmijterapijas shēmām:

- AVF2107g: irinotekāns/5-fluoruracila/folīnskābes bolus deva (IFL) vienu reizi nedēļā kopumā 4 nedēļas katrā 6 nedēļu ilgā ciklā (Saltz shēma);
- AVF0780g: kombinācijā ar 5-fluoruracila/folīnskābes bolus devu (5-FU/FA) kopumā 6 nedēļas katrā 8 nedēļu ilgā ciklā (Roswell Park shēma);
- AVF2192g: kombinācijā ar bolus 5-FU/FA kopumā 6 nedēļas katrā 8 nedēļu ilgā ciklā (Roswell Park shēma) pacientiem, kuriem nebija piemērota irinotekāna pirmās izvēles terapija.

Trīs bevacizumaba papildpētījumi veikti pacientiem ar mRTZK: pirmās izvēles terapijā (NO16966), otrās izvēles terapijā, ja bevacizumabs iepriekš nav lietots (E3200), un otrās izvēles terapijā, ja bevacizumabs iepriekš ir lietots pēc slimības progresēšanas, izmantojot pirmās izvēles terapiju (ML18147). Šajos pētījumos bevacizumabs tika ievadīts turpmāk norādītajās shēmās kombinācijā ar FOLFOX-4 (5-FU/LV/oksaliplatīnu), XELOX (kapecitabīnu/oksaliplatīnu), fluorpirimidīnu/irinotekānu un fluorpirimidīnu/oksaliplatīnu:

- NO16966: bevacizumabs 7,5 mg/kg ķermeņa masas reizi 3 nedēļās kombinācijā ar iekšķīgi lietojamu kapecitabīnu un intravenozo oksaliplatīnu (XELOX) vai bevacizumabs 5 mg/kg reizi 2 nedēļās kombinācijā ar leikovorīnu plus 5-fluoruracilu bolus veidā, kam sekoja 5-fluoruracila

- infūzija ar oksaliplatīnu intravenozi (FOLFOX-4);
- E3200: bevacizumabs 10 mg/kg ķermeņa masas reizi 2 nedēļās kombinācijā ar leikovorīnu un 5-fluoruracilu bolus veidā, kam sekoja 5-fluoruracila infūzija ar oksaliplatīnu intravenozi (FOLFOX-4) iepriekš ar bevacizumabu neārstētiem pacientiem;
 - ML18147: bevacizumabs 5,0 mg/kg ķermeņa masas reizi 2 nedēļās vai bevacizumabs 7,5 mg/kg ķermeņa masas reizi 3 nedēļās kombinācijā ar fluorpirimidīnu/irinotekānu vai fluorpirimidīnu/oksalipiatīnu pacientiem, kuriem slimība progresējusi pēc pirmās izvēles terapijas ar bevacizumabu. Pāreja uz irinotekānu vai oksaliplatīnu saturošu shēmu tika veikta atkarībā no tā, vai pirmās izvēles terapijā izmantoja oksaliplatīnu vai irinotekānu.

AVF2107g

Šis bija III fāzes, randomizēts, dubultakls, aktīvi kontrolēts klīniskais pētījums, kurā tika novērtēta bevacizumaba un IFL kombinācija kā pirmās izvēles terapija metastātiskas resnās vai taisnās zarnas karcinomas gadījumā. Tika randomizēti 813 pacienti, lai saņemtu IFL + placebo (1. grupa) vai IFL + bevacizumabu (5 mg/kg reizi 2 nedēļās, 2. grupa). Trešajā grupā iekļautie 110 pacienti saņēma 5-FU/FA bolus devu + bevacizumabu (3. grupa). Kā norādīts iepriekš, iesaistīšana 3. grupā tika pārtraukta, līdzko bevacizumaba un IFL shēmas drošums bija noteikts un atzīts par pieņemamu. Visās grupās ārstēšanu turpināja līdz slimības progresēšanai. Vidējais vecums bija 59,4 gadi; 56,6% pacientu ECOG vispārējā veselības stāvokļa novērtējums bija 0,43% bija novērtējums 1 un 0,4% bija novērtējums 2. 15,5% pacientu iepriekš tika veikta staru terapija, savukārt 28,4% pacientu iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju.

Šajā pētījumā primārais efektivitātes mainīgais lielums bija kopējā dzīvildze. Bevacizumaba pievienošana IFL izraisīja statistiski nozīmīgu kopējās dzīvildzes, dzīvildzes bez slimības progresēšanas un kopējā atbildes reakcijas rādītāja palielināšanos (skatīt 4. tabulu). Klīniskā priekšrocība, ko noteica pēc kopējās dzīvildzes, tika novērota visās iepriekš norādītajās pacientu apakšgrupās, tostarp tajās, kas tika definētas pēc vecuma, dzimuma, funkcionālā stāvokļa, primārā audzēja lokalizācijas, skarto orgānu skaita un metastātiskās slimības ilguma.

Bevacizumaba un IFL ķīmijterapijas kombinācijas efektivitātes rezultāti atspoguļoti 4. tabulā.

4. tabula. Pētījuma AVF2107g efektivitātes rezultāti

	AVF2107g	
	1. grupa, IFL + placebo	2. grupa, IFL + bevacizumabs ^a
Pacientu skaits	411	402
Kopējā dzīvildze		
Laika mediāna (mēneši)	15,6	20,3
95% TI	14,29–16,99	18,46–24,18
Riska attiecība ^b	0,660 (p-vērtība = 0,00004)	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Laika mediāna (mēneši)	6,2	10,6
Riska attiecība	0,54 (p-vērtība < 0,0001)	
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs		
Rādītājs (%)	34,8	44,8
	(p-vērtība = 0,0036)	

^a5 mg/kg reizi 2 nedēļās.

^bAttiecībā pret kontroles grupu.

110 pacientiem 3. grupā (5-FU/FA + bevacizumabs) pirms grupas terapijas pārtraukšanas kopējās dzīvildzes mediāna bija 18,3 mēneši un dzīvildze bez slimības progresēšanas mediāna bija 8,8 mēneši.

AVF2192g

Šis bija II fāzes, randomizēts, dubultakls, aktīvi kontrolēts klīniskais pētījums, kurā tika novērtēta bevacizumaba un 5-FU/FA kombinācijas efektivitāte un drošums metastātiska kolorektālā vēža pirmās izvēles terapijā pacientiem, kuriem nebija piemērota irinotekāna pirmās izvēles terapija. Tika randomizēti 105 pacienti 5-FU/FA + placebo grupā, bet 104 pacienti 5-FU/FA + bevacizumabs (5 mg/kg reizi 2 nedēļās) grupā. Visās grupās ārstēšanu turpināja līdz slimības progresēšanai. Pievienojot bevacizumabu (5 mg/kg reizi 2 nedēļās) 5-FU/FA, paaugstinājās objektīvie atbildes reakcijas rādītāji, ievērojami palielinājās dzīvildze bez slimības progresēšanas, un bija vērojama dzīvildzes palielināšanās tendence, salīdzinot ar 5-FU/FA ķīmijterapiju vienu pašu.

AVF0780g

Šis bija II fāzes, randomizēts, aktīvi kontrolēts, atklāts klīniskais pētījums, kurā tika pētīta bevacizumaba un 5-FU/FA kombinācija kā pirmās izvēles terapija metastātiska kolorektālā vēža gadījumā. Vecuma mediāna bija 64 gadi. 19% pacientu iepriekš saņēma ķīmijterapiju, savukārt 14% pacientu iepriekš tika veikta staru terapija. Septiņdesmit viens pacients tika randomizēts, lai saņemtu vai nu 5-FU/FA bolus devu vai 5-FU/FA + bevacizumabu (5 mg/kg reizi 2 nedēļās). Trešajā grupā iekļautie 33 pacienti saņēma 5-FU/FA bolus devu + bevacizumabu (10 mg/kg reizi 2 nedēļās). Pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai. Pētījuma primārie mērķa kritēriji bija objektīvais atbildes reakcijas rādītājs un dzīvildze bez slimības progresēšanas. Pievienojot bevacizumabu (5 mg/kg reizi 2 nedēļās) 5-FU/FA, paaugstinājās objektīvie atbildes reakcijas rādītāji, palielinājās dzīvildze bez slimības progresēšanas, un bija vērojama dzīvildzes palielināšanās tendence, salīdzinot ar 5-FU/FA ķīmijterapiju (skatīt 5. tabulu). Šie dati par efektivitāti atbilst AVF2107g pētījuma rezultātiem.

Efektivitātes rezultāti, kas iegūti pētījumos AVF0780g un AVF2192g, kuros tika novērtēta bevacizumaba lietošana kombinācijā ar 5-FU/FA ķīmijterapiju, ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Pētījumu AVF0780g un AVF2192g efektivitātes rezultāti

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/F A	5-FU/FA + bevacizumabs a	5-FU/FA + bevacizumabs b	5-FU/FA + placeb o	5-FU/FA + bevacizumab s
Pacientu skaits	36	35	33	105	104
Kopējā dzīvildze					
Laika mediāna (mēneši)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95% TI				10,35–16,95	13,63–19,32
Riska attiecība ^c	-	0,52	1,01		0,79
p-vērtība		0,073	0,978		0,16
Dzīvildze bez slimības progresēšanas					
Laika mediāna (mēneši)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Riska attiecība		0,44	0,69		0,5
p-vērtība	-	0,0049	0,217		0,0002
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs					
Rādītājs (procenti)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95% TI	7,0–33,5	24,4–57,8	11,7–42,6	9,2–23,9	18,1–35,6
p-vērtība		0,029	0,43		0,055
Atbildes reakcijas ilgums					
Laika mediāna (mēneši)	NS	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 percentiles (mēneši)	5,5–NS	6,1–NS	3,8–7,8	5,59–9,17	5,88–13,01

^a5 mg/kg reizi 2 nedēļās.

^b10 mg/kg reizi 2 nedēļās.

^cAttiecībā pret kontroles grupu.

NS = nav sasniegts.

NO16966

Šis bija III fāzes, randomizēts, dubultakls (attiecībā uz bevacizumabu) klīniskais pētījums, kurā tika novērtēts bevacizumabs 7,5 mg/kg kombinācijā ar iekšķīgi lietotu kapecitabīnu un intravenozu oksaliplatīnu (XELOX), lietojot reizi 3 nedēļās; vai bevacizumabs 5 mg/kg kombinācijā ar leukovorīnu un 5-fluoruracilu bolus veidā, kam sekoja 5-fluoruracila infūzija ar intravenozu oksaliplatīnu (FOLFOX-4), lietojot reizi 2 nedēļās. Pētījumu veidoja 2 daļas: sākotnējā atklātā 2 grupu daļa (I daļa), kurā pacienti tika randomizēti divās dažādās terapijas grupās (XELOX un FOLFOX-4) un sekojoša 2 × 2 faktoriāla 4 grupu daļa (II daļa), kurā pacienti tika randomizēti 4 terapijas grupās (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumabs, FOLFOX-4 + bevacizumabs). II daļā terapija tika nozīmēta pēc dubultaklā principa attiecībā uz bevacizumabu.

Pētījuma II fāzē aptuveni 350 pacienti tika randomizēti katrā no 4 pētījuma grupām.

6. tabula. Pētījuma NO16966 (mKRK) terapijas shēmas

	Terapija	Sākuma deva	Shēma
FOLFOX-4 vai FOLFOX-4 + bevacizumabs	Oksaliplatīns	85 mg/m ² intravenozi 2 stundas	Oksaliplatīns 1. dienā
	Leikovorīns	200 mg/m ² intravenozi 2 stundas	Leikovorīns 1. un 2. dienā
	5-Fluoruracils	400 mg/m ² intravenozi bolus, 600 mg/m ² intravenozi 22 stundas	5-fluoruracila intravenozi bolus/infūzija, katrs 1. un 2. dienā
	Placebo vai bevacizumabs	5 mg/kg intravenozi 30–90 min.	1. dienā, pirms FOLFOX-4, reizi 2 nedēļās
XELOX vai XELOX + bevacizumabs	Oksaliplatīns	130 mg/m ² intravenozi 2 stundas	Oksaliplatīns 1. dienā
	Kapecitabīns	1 000 mg/m ² iekšķīgi 2 reizes dienā	Kapecitabīns perorāli 2 reizes dienā 2 nedēļas (kam seko 1 nedēļa bez terapijas)
	Placebo vai bevacizumabs	7,5 mg/kg intravenozi 30–90 min.	1. dienā, pirms XELOX terapijas, reizi 3 nedēļās
5-fluoruracils: intravenoza bolus injekcija tūlīt pēc leikovorīna			

Pētījuma primārais efektivitātes rādītājs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas. Šajā pētījumā bija divi primārie mērķi: parādīt, ka XELOX nebija mazvērtīgāks par FOLFOX-4 un parādīt, ka bevacizumabs kombinācijā ar FOLFOX-4 vai XELOX ķīmijterapiju ir efektīvāks par ķīmijterapiju vienu pašu. Tika sasniegti abi primārie mērķi:

- XELOX saturošās grupas līdzvērtība, salīdzinot ar FOLFOX-4 saturošo grupu kopumā bija pierādīta attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas un kopējo dzīvildzi, protokolam atbilstošajā populācijā.
- Bevacizumaba saturošās terapijas grupas pārkums, salīdzinot ar tikai ķīmijterapijas grupu, bija pierādīts attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas ITT (intention-to-treat - terapijai paredzētā populācijā) (7. tabula).

Sekundārā dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīze, pamatojoties uz “uz terapiju” balstītas atbildes reakcijas izvērtējumu, apstiprināja ievērojamu klīniskā ieguvuma pārkumu pacientiem bevacizumaba terapijas grupā (analīze parādīta 7. tabulā), kas pamatojas uz statistiski nozīmīgu ieguvumu apvienotajā analīzē.

7. tabula. Pārākuma analīzes galvenie efektivitātes rezultāti (ITT populācija, pētījums NO16966)

Rezultāts (mēneši)	FOLFOX-4 vai XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 vai XELOX + bevacizumabs (n = 699)	p-vērtība
Primārais mērķa kritērijs			
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna**	8,0	9,4	0,0023
Riska attiecība (97,5% TI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Sekundārie mērķa kritēriji			
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (terapijas laikā) mediāna**	7,9	10,4	< 0,0001
Riska attiecība (97,5% TI)	0,63 (0,52–0,75)		
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (pētnieka vērtējums)**	49,2%	46,5%	
Kopējās dzīvildzes mediāna*	19,9	21,2	0,0769
Riska attiecība (97,5% TI)	0,89 (0,76–1,03)		

*Kopējās dzīvildzes analīze klīnisko datu nolasišanas brīdī 2007. gada 31. janvārī.

**Primārā analīze klīnisko datu nolasišanas brīdī 2006. gada 31. janvārī.

^aRelatīvi attiecībā pret kontroles grupu.

FOLFOX terapijas apakšgrupā, dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 8,6 mēneši placebo grupā un 9,4 mēneši bevacizumaba terapijas grupā, RA (risika attiecība) = 0,89; 97,5% TI = [0,73; 1,08]; p-vērtība = 0,1871, rezultāti XELOX terapijas apakšgrupā bija attiecīgi 7,4 un 9,3 mēneši, RA = 0,77; 97,5% TI = [0,63; 0,94]; p-vērtība = 0,0026.

FOLFOX terapijas apakšgrupā kopējās dzīvildzes mediāna bija 20,3 mēneši placebo un 21,2 mēneši bevacizumaba terapijas grupā, RA = 0,94; 97,5% TI=[0,75; 1,16]; p-vērtība = 0,4937, rezultāti XELOX terapijas apakšgrupā bija attiecīgi 19,2 un 21,4 mēneši, RA=0,84; 97,5% TI=[0,68; 1,04]; p-vērtība = 0,0698.

ECOG E3200

Šis bija III fāzes, randomizēts, atklāts, aktīvi kontrolēts klīniskais pētījums, kurā tika novērtēts bevacizumabs 10 mg/kg kombinācijā ar leikovorīnu un 5-fluoruracilu bolus veidā un pēc tam 5-fluoruracila infūziju ar intravenozo oksaliplatīnu (FOLFOX-4), lietojot reizi 2 nedēļās iepriekš ārstētiem pacientiem (otrā izvēle) ar progresējošu kolorektālo vēzi. Ķīmijterapijas grupā FOLFOX-4 nozīmēja tajā pašā devā un shēmā kā parādīts 6. tabulā pētījumam NO16966.

Pētījuma primārie efektivitātes rādītāji bija kopējā dzīvildze, kas noteikta kā laiks no randomizācijas brīža līdz nāvei jebkura iemesla dēļ. Tika randomizēti 829 pacienti (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumabs + FOLFOX 4 un 244 bevacizumaba monoterapija). Bevacizumaba pievienošana FOLFOX-4 rezultātā statistiski nozīmīgi palielinājās dzīvildze. Tika novērota arī statistiski nozīmīga dzīvildzes bez slimības progresēšanas palielināšanās un objektīvā atbildes reakcijas rādītāja uzlabošanās (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. E3200 pētījuma efektivitātes rezultāti

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumabs^a
Pacientu skaits	292	293
Kopējā dzīvildze		
Mediāna (mēneši)	10,8	13,0
95% TI	10,12–11,86	12,09–14,03
Riska attiecība ^b	0,751 (p-vērtība = 0,0012)	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	4,5	7,5
Riska attiecība	0,518 (p-vērtība < 0,0001)	
Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs		
Rādītājs	8,6%	22,2%
	(p-vērtība < 0,0001)	

^a10 mg/kg reizi 2 nedēļās.

^bAttiecībā pret kontroles grupu.

Pacientiem, kuri saņēma bevacizumaba monoterapiju, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma FOLFOX-4, kopējā dzīvildze statistiski nozīmīgi neatšķīrās. Dzīvildze bez slimības progresēšanas un objektīvais atbildes reakcijas rādītājs bevacizumaba monoterapijas grupā bija zemāks nekā FOLFOX-4 grupā.

ML18147

Šis bija randomizēts, kontrolēts, atklāts III fāzes pētījums, kurā pētīja bevacizumaba 5,0 mg/kg devas lietošanu reizi 2 nedēļās vai bevacizumaba 7,5 mg/kg devas lietošanu reizi 3 nedēļās kombinācijā ar fluorpirimidīnu saturošu ķīmijterapiju salīdzinot ar fluorpirimidīnu saturošu ķīmijterapiju monoterapijā pacientiem ar mRTZK, kuriem slimība progresējusi, lietojot pirmās izvēles terapijā bevacizumabu saturošu shēmu.

Pacienti ar histoloģiski apstiprinātu mRTZK un slimības progresēšanu tika randomizēti 3 mēnešu laikā pēc pirmās izvēles terapijas ar bevacizumabu pārtraukšanas attiecībā 1:1, lai saņemtu fluorpirimidīnu/oksalipiatīnu vai fluorpirimidīnu/irinotekānu saturošu ķīmijterapiju (ķīmijterapijas veidu izvēlējās atkarībā no pirmās izvēles ķīmijterapijas veida) ar bevacizumabu vai bez tā. Šo ārstēšanu saņēma līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Primārais vērtēšanas kritērijs bija kopējā dzīvildze, kas definēta kā laiks no randomizācijas līdz nāvei jebkura iemesla dēļ.

Kopumā tika randomizēti 820 pacienti. Bevacizumaba pievienošana fluorpirimidīnu saturošai ķīmijterapijai statistiski nozīmīgi palielināja dzīvildzi mRTZK pacientiem, kuriem slimība progresēja pēc pirmās izvēles terapijas ar bevacizumabu saturošu shēmu (ITT populācija = 819) (skatīt 9. tabulu).

9. tabula. Pētījuma ML18147 efektivitātes rezultāti (ITT populācija)

	ML18147	
	Fluorpirimidīnu/irinotekānu vai fluorpirimidīnu/oksaliplatīnu saturoša ķīmijterapija	Fluorpirimidīnu/irinotekānu vai fluorpirimidīnu/oksaliplatīnu saturoša ķīmijterapija + bevacizumabs^a
Pacientu skaits	410	409
Kopējā dzīvildze		
Mediāna (mēneši)	9,8	11,2
Riska attiecība (95% ticamības intervāls)	0,81 (0,69; 0,94) (p-vērtība = 0,0062)	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	4,1	5,7
Riska attiecība (95% ticamības intervāls)	0,68 (0,59; 0,78) (p-vērtība < 0,0001)	
Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs (ORR)		
Analīzē iekļautie pacienti	406	404
Rādītājs	3,9%	5,4%
	(p-vērtība = 0,3113)	

^a5,0 mg/kg reizi 2 nedēļās vai 7,5 mg/kg reizi 3 nedēļās.

Tika novērota arī statistiski nozīmīga dzīvildzes bez slimības progresēšanas uzlabošanās. Abās terapijas grupās objektīvais atbildes reakcijas rādītājs bija mazs un atšķirība bija nenozīmīga.

Pētījumā E3200 lietoja 5 mg/kg/nedēļā devai līdzvērtīgu bevacizumaba devu iepriekš ar bevacizumabu neārstētiem pacientiem, bet pētījumā ML18147 lietoja 2,5 mg/kg/nedēļā devai līdzvērtīgu bevacizumaba devu iepriekš ar bevacizumabu ārstētiem pacientiem. Dažādos pētījumos novērotās efektivitātes un drošuma salīdzināšanu ierobežo šo pētījumu atšķirības, īpaši pacientu populāciju atšķirības, iepriekšēja bevacizumaba lietošana un ķīmijterapijas shēmu atšķirības. Gan 5 mg/kg/nedēļā, gan 2,5 mg/kg/nedēļā devai līdzvērtīgas bevacizumaba devas nodrošināja statistiski nozīmīgu ieguvumu attiecībā uz OS (RA 0,751 pētījumā E3200 un 0,81 pētījumā ML18147) un PFS (RA 0,518 pētījumā E3200 un RA 0,68 pētījumā ML18147). Salīdzinot ar pētījumu ML18147, pētījumā E3200 bija lielāks 3.–5. smaguma pakāpes NBP kopējais gadījumu sastopamības biežums.

Metastātisks krūts vēzis (mKV)

Tika izplānoti divi plaši III fāzes pētījumi, lai pētītu bevacizumaba terapijas efektivitāti kombinācijā ar diviem atsevišķiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ko vērtēja ar PFS primāro mērķa kritēriju. Abos pētījumos tika novērota klīniski un statistiski nozīmīga PFS uzlabošanās.

Turpmāk apkopoti PFS rezultāti atsevišķiem ķīmijterapijas līdzekļiem, kas ietverti indikācijā.

- E2100 pētījums (paklitaksels)
 - PFS mediāna pieauga līdz 5,6 mēnešiem, RA 0,421 (p < 0,0001, 95% TI 0,343; 0,516).
- AVF3694g pētījums (kapecitabīns)
 - PFS mediāna pieauga līdz 2,9 mēnešiem, RA 0,69 (p = 0,0002, 95% TI 0,56; 0,84).

Sīkāka informācija par katru pētījumu un rezultāti sniegti turpmāk.

Pētījums E2100 bija atklāts, randomizēts, aktīvi kontrolēts, daudzcentru klīniskais pētījums, lai novērtētu bevacizumaba kombināciju ar paklitakselu lokāli recidivējoša vai metastātiska krūts vēža gadījumā pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju lokāli recidivējošas vai metastātiskas slimības gadījumā. Pacienti tika randomizēti tikai paklitaksela (90 mg/m² intravenozi 1 stundas laikā reizi nedēļā trīs no četrām nedēļām) terapijai vai kombinācijai ar bevacizumabu (10 mg/kg intravenozas infūzijas veidā reizi 2 nedēļās). Tika pieļauta iepriekšēja hormonāla terapija metastātiskas slimības ārstēšanai. Adjuvanta terapija ar taksānu bija pieļaujama tikai tad, ja tā tika pabeigta vismaz 12 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā. Lielākajai daļai no 722 pētījumā iekļautajiem pacientiem, kuri iepriekš tika ārstēti ar trastuzumabu vai tika uzskatīti par šādai ārstēšanai nepiemērotiem, bija HER2 negatīva slimība (90%) un nelielam pacientu skaitam bija nezināms (8%) vai apstiprināts HER2 pozitīvs statuss (2%). Bez tam 65% pacientu bija saņēmuši adjuvantu ķīmijterapiju, tostarp 19% iepriekš saņēma taksānus un 49% antraciklīnus. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar metastāzēm centrālajā nervu sistēmā, tostarp ar iepriekš ārstētu vai rezecētu smadzeņu bojājumu.

E2100 pētījumā pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai. Ja bija nepieciešama agrīna ķīmijterapijas pārtraukšana, monoterapija ar bevacizumabu tika turpināta līdz slimības progresēšanai. Pētījuma grupās pacientu raksturojums bija līdzīgs. Primārais mērķa kritērijs šajā pētījumā bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), ko pamatoja pētnieka vērtējums par slimības gaitu. Papildus tika veikts arī neatkarīgs primārā mērķa kritērija novērtējums. Šī pētījuma rezultāti ir sniegti 10. tabulā.

10. tabula. Pētījuma E2100 efektivitātes rezultāti

Dzīvildze bez slimības progresēšanas				
	Pētnieka vērtējums*		IRF novērtējums	
	Paklitaksels (n = 354)	Paclitaksels/bevacizumabs (n = 368)	Paklitaksels (n = 354)	Paclitaksels/bevacizumabs (n = 368)
PFS mediāna (mēneši)	5,8	11,4	5,8	11,3
RA (95% TI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-vērtība	< 0,0001		< 0,0001	
Atbildes reakcijas rādītājs (pacientiem ar novērtējamu slimību)				
	Pētnieka vērtējums		IRF novērtējums	
	Paklitaksels (n = 273)	Paclitaksels/bevacizumabs (n = 252)	Paklitaksels (n = 243)	Paclitaksels/bevacizumabs (n = 229)
Pacienti ar objektīvu atbildes reakciju (%)	23,4	48,0	22,2	49,8
p-vērtība	< 0,0001		< 0,0001	

* Primārā analīze

Kopējā dzīvildze		
	Paklitaksels (n = 354)	Paclitaksels/bevacizumabs (n = 368)
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	24,8	26,5
RA (95% TI)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-vērtība	0,1374	

Klīniskais bevacizumaba lietošanas ieguvums, kas novērtēts ar PFS, tika novērots visās iepriekš norādītajās pārbaudāmajās apakšgrupās (tostarp laiks bez slimības simptomiem, metastātisku vietu skaits, iepriekš saņemta adjuvanta ķīmijterapija un estrogēnu receptoru (ER) statuss).

Pētījums AVF3694g bija III fāzes, daudzcentru, randomizēts, placebo kontrolēts pētījums, kas plānots, lai novērtētu bevacizumaba un ķīmijterapijas kombinācijas efektivitāti un lietošanas drošumu salīdzinot ar ķīmijterapijas un placebo kombināciju pirmās izvēles terapijā pacientiem ar HER2 negatīvu metastātisku vai lokāli recidivējošu krūts vēzi.

Ķīmijterapiju izvēlējās pēc pētnieka ieskatiem pirms randomizācijas attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu ķīmijterapiju plus bevacizumabu, vai ķīmijterapiju plus placebo. Ķīmijterapijas izvēles līdzekļi bija kapecitabīns, taksāni (ar olbaltumvielām saistīts paklitaksels vai docetaksels) un antraciklīnus saturoši līdzekļi (doksorubicīns/ciklofosfamīds, epirubicīns/ciklofosfamīds, 5-fluoruracils/doksorubicīns/ciklofosfamīds vai 5-fluoruracils/epirubicīns/ciklofosfamīds), ko lietoja reizi 3 nedēļās. Bevacizumabu vai placebo 15 mg/kg devu ievadīja reizi 3 nedēļās.

Šajā pētījumā bija maskēta terapijas fāze, izvēles atklātā fāze pēc progresēšanas un dzīvildzes novērošanas fāze. Maskētās terapijas fāzes laikā pacienti saņēma ķīmijterapiju un zāles (bevacizumabu vai placebo) reizi 3 nedēļās līdz slimības progresēšanai, terapiju ierobežojošai toksicitātei vai nāvei. Pēc dokumentētas slimības progresēšanas pacienti, kuri iekļuva atklātajā izvēles fāzē, varēja atklāti saņemt bevacizumabu kopā ar dažādām otrās izvēles terapijām.

Tika veiktas neatkarīgas statistiskas analīzes par 1) pacientiem, kuri saņēma kapecitabīnu kombinācijā ar bevacizumabu vai placebo; 2) pacientiem, kuri saņēma taksānus vai antraciklīnus saturošu ķīmijterapiju kopā ar bevacizumabu vai placebo. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) pēc pētnieka vērtējuma. Turklāt primāro mērķa kritēriju vērtēja arī Neatkarīga pārskata komiteja (NPK).

Šī pētījuma rezultāti, kas iegūti, analizējot galīgās protokolā definētās dzīvildzes bez slimības progresēšanas un atbildes reakcijas rādītājus par pētījuma AVF3694g neatkarīgā kapecitabīna kopas, sniegti 11. tabulā. Sniegti arī rezultāti no pētnieciskā kopējās dzīvildzes analīzes, ietverot papildu 7 mēnešus ilgu novērošanas periodu (aptuveni 46% pacientu nomira). Pacientu īpatsvars, kuri atklātajā fāzē saņēma bevacizumabu, kapecitabīna + placebo grupā bija 62,1% un kapecitabīna + bevacizumaba grupā tas bija 49,9%.

11. tabula. Pētījuma AVF3694g efektivitātes rezultāti: kapecitabīns^a un bevacizumabs /placebo (Cap + bevacizumabs/PI)

Dzīvildze bez slimības progresēšanas ^b				
	Pētnieka vērtējums		NPK vērtējums	
	Cap + PI (n = 206)	Cap + bevacizumabs (n = 409)	Cap + PI (n = 206)	Cap + bevacizumabs (n = 409)
PFS mediāna (mēneši)	5,7	8,6	6,2	9,8
Riska attiecība salīdzinot ar placebo grupu (95% TI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-vērtība	0,0002		0,0011	
Atbildes reakcijas rādītājs (pacientiem ar raksturojamu slimību) ^b				
	Cap + PI (n = 161)		Cap + bevacizumabs (n = 325)	
Pacienti ar objektīvu atbildes reakciju (%)	23,6		35,4	
p-vērtība	0,0097			
Kopējā dzīvildze ^b				
RA (95% TI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-vērtība (pētnieciskā)	0,33			

^a1000 mg/m² divas reizes dienā 14 dienas iekšķīgi reizi 3 nedēļās.

^bStratificētajā analizē tika iekļauti visi progresēšanas un nāves gadījumi, izņemot gadījumus, kas radās pēc tam, kad protokolā neparedzēta ārstēšana tika sākota pirms dokumentētas slimības progresēšanas. Dati par šiem pacientiem tika izslēgti no pēdējā audzēja novērtējuma pirms protokolā neparedzētas ārstēšanas uzsākšanas.

Tika veikta nestratificēta PFS (pēc pētnieka vērtējuma) analīze, neizslēdzot protokolā neparedzētas ārstēšanas gadījumus pirms slimības progresēšanas. Šīs analīzes rezultāti bija ļoti līdzīgi primārās PFS analīzes rezultātiem.

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV)

Neplakanšūnu NSŠPV pirmās izvēles terapija kombinācijā ar platīna grupas līdzekli saturošu ķīmijterapiju.

Bevacizumaba drošums un efektivitāte papildu platīnu saturošai ķīmijterapijai pirmās izvēles terapijā pacientiem ar neplakanšūnu nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV) tika pētīts pētījumā E4599 un BO17704. Kopējais dzīvildzes ieguvums pierādīts pētījumā E4599 ar bevacizumaba 15 mg/kg devu reizi 3 nedēļās. Pētījums BO17704 liecināja, ka bevacizumaba gan 7,5 mg/kg, gan 15 mg/kg deva reizi 3 nedēļās palielina dzīvildzi bez slimības progresēšanas un atbildes reakcijas rādītāju.

E4599

Pētījums E4599 bija atklāts, randomizēts, aktīvi kontrolēts, daudzcentru klīniskais pētījums, kurā izvērtēja bevacizumabu pirmās izvēles terapijā pacientiem ar lokāli progresējošu (IIIB stadijas ar ļaundabīgu izsvīdumu pleirā), metastātisku vai recidivējošu NSŠPV, kam histoloģijā galvenokārt nav plakanās šūnas.

Pacienti tika randomizēti platīnu saturošai ķīmijterapijai (200 mg/m² paklitaksela un karboplatīna AUC = 6,0, abus ievadot intravenozas infūzijas veidā (PC)), saņemot devu reizi 3 nedēļās cikla 1. dienā līdz pat 6 ciklu laikā, vai PC kombinācijā ar bevacizumabu, saņemot 15 mg/kg devu intravenozas infūzijas veidā reizi 3 nedēļās cikla 1. dienā. Pabeidzot karboplatīna-paklitaksela ķīmijterapijas sešus ciklus vai priekšlaicīgi pārtraucot ķīmijterapiju, pacienti no bevacizumaba + karboplatīna-paklitaksela grupas turpināja lietot bevacizumabu monoterapijā reizi 3 nedēļās līdz slimības progresēšanai. 878 pacienti tika randomizēti divās grupās.

Pētījuma laikā 32,2% (136/422) pacientu, kuri saņēma pētījuma ārstēšanu, saņēma bevacizumabu 7–12 reizes, un 21,1% (89/422) pacientu saņēma bevacizumabu 13 vai vairāk reizes.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildzes ilgums. Rezultāti sniegti 12. tabulā.

12. tabula. Pētījuma E4599 efektivitātes rezultāti

	1. grupa Karboplatīns/paklitaksels	2. grupa Karboplatīns/paklitaksels + bevacizumabs 15 mg/kg reizi 3 nedēļās
Pacientu skaits	444	434
Kopējā dzīvildze		
Mediāna (mēneši)	10,3	12,3
Riska attiecība	0,80 (p = 0,003) 95% TI (0,69; 0,93)	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	4,8	6,4
Riska attiecība	0,65 (p<0,0001) 95% TI (0,56; 0,76)	
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs		
Rādītājs (procenti)	12,9	29,0 (p<0,0001)

Pētnieciskā analīzē bevacizumaba labvēlīgā ietekme uz kopējo dzīvildzi bija mazāk izteikta pacientu apakšgrupā, kuriem histoloģijā nebija atklāta adenokarcinoma.

BO17704

Pētījums BO17704 bija randomizēts, dubultakls III fāzes pētījums par bevacizumabu papildu cisplatīnam un gemcitabīnam, salīdzinot ar placebo, cisplatīnu un gemcitabīnu pacientiem ar lokāli progresējošu (IIIB stadijas ar metastāzēm supraklavikulāros limfmezglos vai ar ļaundabīgu izsvīdumu pleirā vai perikardā), metastātisku vai recidivējošu neplakanšūnu NSSPV, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju. Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas, sekundārie pētījuma mērķa kritēriji ietvēra kopējās dzīvildzes ilgumu.

Pacienti tika randomizēti platīnu saturošai ķīmijterapijai, cisplatīna 80 mg/m² devai intravenozas infūzijas veidā katra 3 nedēļas ilga cikla 1. dienā un gemcitabīna 1250 mg/m² devai intravenozas infūzijas veidā katra 3 nedēļas ilga cikla 1. un 8. dienā līdz pat 6 cikliem (CG) ar placebo vai CG ar bevacizumaba 7,5 vai 15 mg/kg devu intravenozas infūzijas veidā katra 3 nedēļas ilga cikla 1. dienā. Grupās, kurās lietoja bevacizumabu, pacienti saņēma bevacizumabu monoterapijā reizi 3 nedēļās līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pētījuma rezultāti liecina, ka 94% (277/296) pētījumam piemērotu pacientu saņēma bevacizumaba monoterapiju 7. ciklā. Liels pacientu īpatsvars (apmēram 62%) turpināja lietot dažādus protokolā neiekļautos pretvēža līdzekļus, kas varēja ietekmēt kopējās dzīvildzes analīzi.

Efektivitātes rezultāti sniegti 13. tabulā.

13. tabula. Pētījuma BO17704 efektivitātes rezultāti

	Cisplatīns/gemcitabīns + placebo	Cisplatīns/gemcitabīns + bevacizumabs 7,5 mg/kg reizi 3 nedēļās	Cisplatīns/gemcitabīns + bevacizumabs 15 mg/kg reizi 3 nedēļās
Pacientu skaits	347	345	351
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Mediāna (mēneši)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Riska attiecība		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Labākais kopējais atbildes reakcijas rādītājs ^a	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)

^aPacienti ar novērtējamu slimību sākuma stadijā.

Kopējā dzīvildze			
Mediāna (mēneši)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Riska attiecība		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Neplakanšūnu NSSPV ar EGFR aktivējošām mutācijām pirmās izvēles terapija kombinācijā ar erlotinibu

JO25567

Pētījums JO25567 bija randomizēts, atklāts, daudzcentru, Japānā veikts II fāzes pētījums, lai novērtētu bevacizumaba efektivitāti un drošumu, lietojot to papildus erlotinibam pacientiem ar neplakanšūnu NSSPV ar EGFR aktivējošām mutācijām (19. eksona delēcijas vai L858R mutācijas 21. eksonā), kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju IIIB/IV stadijas vai recidivējošas slimības ārstēšanai.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), pamatojoties uz neatkarīgu novērtējumu. Sekundārie mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze, atbildes reakcijas biežums, slimības kontroles biežums, atbildes reakcijas ilgums un drošums.

Pirms atlasē katram pacientam noteica EGFR mutāciju statusu, un 154 pacienti tika randomizēti grupās erlotiniba + bevacizumaba (150 mg erlotiniba iekšķīgi reizi dienā + bevacizumabs [15 mg/kg intravenozi reizi 3 nedēļās]) vai erlotiniba monoterapijai (150 mg iekšķīgi reizi dienā) lietošanai līdz slimības progresēšanai (*disease progression*, PD) vai nepieņemamai toksicitātei. Ja nebija vērojama PD, viena pētījuma terapijas komponenta lietošanas pārtraukšana erlotiniba + bevacizumaba grupā neizraisīja otrā pētījuma ārstēšanas komponenta lietošanas pārtraukšanu, kā noteikts pētījuma protokolā.

Efektivitātes rezultāti sniegti 14. tabulā.

14. tabula. Pētījuma JO25567 efektivitātes rezultāti

	Erlotinibs N = 77[#]	Erlotinibs + bevacizumabs N = 75[#]
PFS [^] (mēneši)		
Mediāna	9,7	16,0
RA (95% TI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-vērtība	0,0015	
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs		
Biežums (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
p-vērtība	0,4951	
Kopējā dzīvildze* (mēneši)		
Mediāna	47,4	47,0
RA (95% TI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-vērtība	0,3267	

[#]Kopumā tika randomizēti 154 pacienti (ECOG vispārējā veselības stāvokļa vērtējums 0 vai 1). Tomēr divi randomizētie pacienti izstājās no pētījuma pirms jebkādas pētījuma terapijas saņemšanas.

[^]Maskēts neatkarīgs novērtējums (protokolā noteiktā primārā analīze).

*Pētnieciskā analīze; galīgā OS analīze izmantojot klīniskos datus līdz 2017. gada 31. oktobrim; aptuveni 59% pacientu bija miruši.

TI, ticamības intervāls; RA, riska attiecība (hazard ratio), kas iegūta nestratificētā Koksas regresijas analīzē; NS, nav sasniegts.

Progresējošs un/vai metastātisks nieru šūnu vēzis (mNŠV)

Bevacizumabs kombinācijā ar alfa-2a interferonu progresējoša un/vai metastātiska nieru šūnu vēža (BO17705) pirmās izvēles ārstēšanā

III fāzes randomizēts dubultmaskēts pētījums tika veikts, lai novērtētu bevacizumaba efektivitāti un drošumu kombinācijā ar alfa-2a interferonu (IFN), salīdzinot ar alfa-2a IFN monoterapiju pirmās izvēles ārstēšanā mNŠV gadījumā. 649 randomizētiem pacientiem (641 ārstēti) funkcionālais stāvoklis pēc Karnovska (*Karnofsky Performance Status*, KPS) bija $\geq 70\%$, nebija metastāžu CNS un bija atbilstoša orgānu darbība. Primāras nieru šūnu karcinomas dēļ pacientiem bija veikta nefrektomija. Bevacizumaba 10 mg/kg devu ievadīja reizi 2 nedēļās līdz slimības progresēšanai. Alfa-2a IFN lietoja līdz pat 52 nedēļām vai līdz slimības progresēšanai ieteicamā sākuma devā 9 MSV trīs reizes nedēļā, pieļaujot devas samazināšanu līdz 3 MSV trīs reizes nedēļā 2 posmos. Pacienti tika stratificēti atbilstoši valsts un Mocera (Motzer) skalas punktu skaitam, un ārstēšanas grupas bija labi līdzsvarotas pēc prognostiskiem faktoriem.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze, bet pētījuma sekundārais mērķa kritērijs ietvēra dzīvildzi bez slimības progresēšanas. Bevacizumaba pievienošana alfa-2a IFN shēmai

ievērojami palielināja dzīvildzi bez slimības progresēšanas un objektīvas audzēja atbildes reakcijas rādītāju. Šos rezultātus apstiprināja neatkarīga radioloģisko izmeklējumu apskata rezultāti. Tomēr primārā mērķa kritērija (kopējās dzīvildzes) vērtības palielināšanās par 2 mēnešiem nebija nozīmīga (RA = 0,91). Liela pacientu daļa (aptuveni 63% IFN/placebo grupas pacientu un 55% bevacizumaba/IFN grupas pacientu) pēc pētījuma saņēma daudzus un dažādus precīzi neminētus pretvēža līdzekļus, tostarp arī pretaudzēju līdzekļus, kuri var būt ietekmējuši kopējās dzīvildzes analīzes rezultātus.

Efektivitātes rezultāti sniegti 15. tabulā.

15. tabula. Pētījuma BO17705 efektivitātes rezultāti

	BO17705	
	Placebo + IFN^a	BV^b + IFN^a
Pacientu skaits	322	327
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	5,4	10,2
Riska attiecība 95% TI	0,63 0,52; 0,75 (p-vērtība < 0,0001)	
Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs (%) pacientiem ar novērtējamu slimību		
n	289	306
Atbildes reakcijas rādītājs	12,8%	31,4%
	(p-vērtība < 0,0001)	

^aAlfa-2a interferons 9 MSV 3 reizes nedēļā.

^bBevacizumabs 10 mg/kg reizi 2 nedēļās.

Kopējā dzīvildze		
Mediāna (mēneši)	21,3	23,3
Riska attiecība 95% TI	0,91 0,76; 1,10 (p-vērtība 0,3360)	

Koksa (Cox) regresijas modeļa ar daudziem mainīgajiem apgrieztā secībā analīzes rezultāti liecināja, ka neatkarīgi no terapijas veida ar dzīvildzi ir cieši saistīti šādi sākotnējie prognostiskie faktori: dzimums, balto asins šūnu skaits, trombocītu skaits, ķermeņa masas samazināšanās 6 mēnešu laikā pirms pacienta iekļaušanas pētījumā, metastāžu vietu skaits, mērķa bojājumu garāko diametru summa un pēc Mocera (Motzer) skalas iegūtais rezultāts. Pēc šo sākuma stadijas faktoru korekcijas ieguva terapijas riska attiecību 0,78 (95% TI [0,63; 0,96], p = 0,0219), kas norāda, ka, salīdzinot ar alfa-2a IFN grupu, bevacizumaba + alfa-2a IFN grupas pacientiem nāves risks samazinās par 22%.

Saskaņā ar iepriekš noteiktajām protokola prasībām deviņdesmit septiņi (97) alfa-2a IFN grupas pacientiem un 131 bevacizumaba grupas pacientam alfa-2a IFN deva no 9 MSV tika samazināta līdz 6 vai 3 MSV trīs reizes nedēļā. Kā to pierādīja apakšgrupu analīze, pamatojoties uz gadījumu bez slimības progresēšanas rādītājiem, alfa-2a IFN devas samazināšana neietekmēja bevacizumaba un alfa-2a IFN kombinācijas efektivitāti. 131 bevacizumaba + alfa-2a IFN grupas pacientam, kuram pētījuma laikā alfa-2a IFN deva tika samazināta līdz 6 vai 3 MSV un šādā līmenī tika uzturēta, 6, 12 un 18 mēnešus ilgas dzīvildzes bez slimības progresēšanas rādītāji bija attiecīgi 73, 52 un 21%, salīdzinot ar 61, 43 un 17% kopējā pacientu populācijā, kas saņēma bevacizumabu + alfa-2a IFN.

AVF2938

Šis bija randomizēts, dubultmaskēts, II fāzes klīniskais pētījums, kurā pētīja bevacizumaba 10 mg/kg reizi 2 nedēļās lietošanas shēmu un tādu pašu bevacizumaba devu kombinācijā ar 150 mg erlotiniba vienu reizi dienā pacientiem ar metastātisku gaišo šūnu NŠV. Kopumā ārstēšanai šajā pētījumā tika

randomizēti 104 pacienti, 53 bevacizumaba 10 mg/kg lietošanai reizi 2 nedēļās kopā ar placebo un 51 bevacizumaba 10 mg/kg lietošanai reizi 2 nedēļās kopā ar 150 mg erlotiniba vienu reizi dienā. Primārā mērķa kritērija analīze liecināja, ka nav atšķirības starp bevacizumaba + placebo grupu un bevacizumaba + erlotiniba grupu (dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna 8,5, salīdzinot ar 9,9 mēnešiem). Septiņiem pacientiem katrā grupā bija objektīva atbildes reakcija. Erlotiniba pievienošana bevacizumabam neuzlaboja kopējo dzīvildzi (RA = 1,764; p=0,1789), objektīvās atbildes reakcijas ilgumu (6,7 mēneši, salīdzinot ar 9,1 mēnesi) vai laiku līdz simptomu progresēšanai (RA = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890

Randomizēts II fāzes pētījums tika veikts, lai salīdzinātu bevacizumaba efektivitāti un drošumu, salīdzinot ar placebo. Kopumā tika randomizēti 116 pacienti, lai saņemtu bevacizumaba 3 mg/kg devu reizi 2 nedēļās (n = 39), 10 mg/kg reizi 2 nedēļās; (n = 37) vai placebo (n = 40). Starposma analīze liecināja, ka 10 mg/kg devas grupā, salīdzinot ar placebo grupu, būtiski palielinājās laiks līdz slimības progresēšanai (risks attiecība 2,55; p < 0,001). Laiks līdz slimības progresēšanai 3 mg/kg devas grupā, salīdzinot ar placebo grupu, nedaudz atšķīrās, atšķirības nozīmīgums bija šaubīgs (risks attiecība 1,26; p = 0,053). Četriem pacientiem bija objektīva (daļēja) atbildes reakcija, un visi šie pacienti saņēma bevacizumaba 10 mg/kg devu; objektīvas atbildes reakcijas rādītājs, lietojot 10 mg/kg devu, bija 10%.

Epiteliāls olnīcu vēzis (EOV), olvadu vēzis un primārs peritoneāls vēzis

Pirmās izvēles sākumterapija olnīcu vēža gadījumā

Bevacizumaba lietošanas drošums un efektivitāte pirmās izvēles sākumterapijai pacientiem ar epiteliālu olnīcu vēzi, olvadu vēzi vai primāru peritoneālu vēzi tika pētīta divos III fāzes pētījumos (GOG-0218 un BO17707), kuru laikā tika vērtēta ietekme, ko, salīdzinot ar ķīmijterapiju, izraisa bevacizumaba pievienošana karboplatīnam un paklitakselam.

GOG-0218

Pētījums GOG-0218 bija III fāzes daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts trīs grupu pētījums, kurā tika vērtēta ietekme, ko izraisa bevacizumaba pievienošana apstiprinātai ķīmijterapijas shēmai (karboplatīnam un paklitakselam), ārstējot pacientus ar progresējošu (IIIB, IIIC un IV stadijā pēc FIGO klasifikācijas 1988. gada versijas) epiteliālu olnīcu vēzi, olvadu vēzi vai primāru peritoneālu vēzi.

No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuri agrāk bija ārstēti ar bevacizumabu, agrāk bija saņēmuši sistēmisku pretvēža terapiju olnīcu vēža ārstēšanai (piemēram, ķīmijterapiju, terapiju ar monoklonālajām antivielām, tirozīnkināzes inhibitoru vai hormonu terapiju) vai agrāk bija saņēmuši staru terapiju vēdera vai iegurņa rajonā.

Kopumā tika randomizēti 1873 pacienti, kuri vienādās daļās tika iedalīti trīs šādās grupās:

- CPP grupa: pieci placebo cikli (sākot ar 2. ciklu) kombinācijā ar karboplatīnu (AUC 6) un paklitaksela (175 mg/m²) seši cikli, kam seko tikai placebo, kopā līdz 15 mēnešus ilgai terapijai;
- CPB15 grupa: pieci bevacizumaba cikli (15 mg/kg reizi 3 nedēļās, sākot ar 2. ciklu) kombinācijā ar karboplatīnu (AUC 6) un paklitaksela (175 mg/m²) 6 cikli, kam seko tikai placebo, kopā līdz 15 mēnešus ilgai terapijai;
- CPB15+ grupa: pieci bevacizumaba cikli (15 mg/kg reizi 3 nedēļās, sākot ar 2. ciklu) kombinācijā ar karboplatīnu (AUC 6) un paklitaksela (175 mg/m²) 6 cikli, kam seko tikai bevacizumaba lietošana (15 mg/kg reizi 3 nedēļās) monoterapijas veidā, kopā līdz 15 mēnešus ilgai terapijai.

Lielākā daļa pētījumā iekļauto pacientu bija baltās rases pārstāvji (87% visās trijās grupās). CPP un CPB15 grupās vecuma mediāna bija 60 gadi, bet CPB15+ grupā 59 gadi, turklāt 29% pacientu CPP un CPB15 grupās un 26% pacientu CPB15+ grupā bija vecāki par 65 gadiem. Kopumā pētījuma sākumā

aptuveni 50% pacientu GOG PS rādītājs bija 0, 43% pacientu GOG PS rādītājs bija 1, bet 7% pacientu GOG PS rādītājs bija 2. Vairumam pacientu bija EOv (82% CPP un CPB15 grupās un 85% CPB15+ grupā), kam sekoja PPV (16% CPP grupā, 15% CPB15 grupā un 13% CPB15+ grupā) un OVv (1% CPP grupā, 3% CPB15 grupā un 2% CPB15+ grupā). Vairumam pacientu bija serozas adenokarcinomas histoloģiskais tips (85% CPP un CPB15 grupā un 86% CPB15+ grupā). Kopā aptuveni 34% pacientu bija III stadijas slimības pēc FIGO klasifikācijas un optimāli izoperēta daļa audzēja, 40% bija III stadijas slimības un suboptimāli izoperēta daļa audzēja, bet 26% pacientu slimība bija IV stadijā.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), pamatojoties uz pētnieka veiktu slimības progresēšanas vērtējumu, ņemot vērā radioloģiskās skenēšanas rezultātus, CA-125 līmeni vai simptomātisku stāvokļa pasliktināšanos saskaņā ar protokolu. Turklāt tika veikta iepriekš definēta datu analīze, rezultātus koriģējot pēc CA-125 progresēšanas gadījumiem, kā arī neatkarīga dzīvildzes bez slimības progresēšanas vērtēšana, izmantojot radioloģiskās skenēšanas rezultātus.

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis — PFS uzlabošanās. Salīdzinot ar pacientiem, kuri pirmās izvēles sākumterapijas ietvaros saņēma tikai ķīmijterapiju (karboplatīnu un paklitakselu), pacientiem, kuri reizi 3 nedēļās saņēma bevacizumaba 15 mg/kg devu kombinācijā ar ķīmijterapiju un turpināja saņemt bevacizumabu monoterapijas veidā (CPB15+ grupā), klīniski nozīmīgi un statistiski ticami uzlabojās dzīvildze bez slimības progresēšanas.

Pacientiem, kuri saņēma tikai bevacizumaba un ķīmijterapijas kombināciju, bet neturpināja saņemt bevacizumabu monoterapijas veidā (CPB15 grupā), klīniski nozīmīga dzīvildzes bez slimības progresēšanas uzlabošanās netika novērota.

Šī pētījuma rezultāti ir apkopoti 16. tabulā.

16. tabula. Pētījuma GOG-0218 efektivitātes rezultāti

Dzīvildze bez slimības progresēšanas ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
PFS mediāna (mēneši)	10,6	11,6	14,7
Riska attiecība (95% TI) ²		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-vērtība ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
Pacienti ar objektīvu atbildes reakciju (%)	63,4	66,2	66,0
p-vērtība		0,2341	0,2041
Kopējā dzīvildze ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	40,6	38,8	43,8
Riska attiecība (95% TI) ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p-vērtība ³		0,2197	0,0641

¹Pētnieka vērtējums saskaņā ar GOG protokolā definēto dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīzi (nekorģējot ne pēc CA-125 progresēšanas, ne protokolā neparedzētas terapijas (PNT) pirms slimības progresēšanas), datus apkopojot uz 2010. gada 25. februāri.

²Salīdzinot ar kontroles grupu; stratificēta riska attiecība.

³Vienpusēja log-rank testa p-vērtība.

⁴Saistīta ar p robežvērtību 0,0116.

⁵Pacientiem ar novērtējamu slimību pirms pētījuma sākuma.

⁶Galīgā kopējā dzīvildze tika analizēta pēc tam, kad aptuveni 46,9% pacientu bija miruši.

Iepriekš definētā PFS analīze tika veikta, iekļaujot datus, kas iegūti līdz 2009. gada 29. septembrim. Šīs iepriekš definētās analīzes rezultāti ir šādi:

- pēc pētnieka vērtējuma, veicot protokolā definēto dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīzi (rezultātus nekoriģējot pēc CA-125 progresēšanas vai protokolā neparedzētas terapijas [PNT]), tika konstatēta stratificēta riska attiecība 0,71 (95% TI 0,61–0,83, vienusēja log-rank testa p-vērtība < 0,0001), salīdzinot CPB15+ grupu ar CPP grupu, dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna CPP grupā bija 10,4 mēneši, bet CPB15+ grupā 14,1 mēnesis;
- pēc pētnieka vērtējuma, veicot protokolā definēto dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīzi (rezultātus koriģējot pēc CA-125 progresēšanas un PNT), tika konstatēta stratificēta riska attiecība 0,62 (95% TI 0,52–0,75, vienusēja log-rank testa p-vērtība < 0,0001), salīdzinot CPB15+ grupu ar CPP grupu, dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna CPP grupā bija 12,0 mēneši, bet CPB15+ grupā 18,2 mēneši;
- dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīzēs, ko veica neatkarīga novērošanas komiteja (koriģējot pēc PNT), konstatēja stratificētu riska attiecību 0,62 (95% TI 0,50–0,77, vienusēja log-rank testa p-vērtība < 0,0001), un, salīdzinot CPB15+ grupu ar CPP grupu, dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna CPP grupā bija 13,1 mēnesis, bet CPB15+ grupā 19,1 mēnesis.

Dzīvildzes bez slimības progresēšanas apakšgrupu analīzes atbilstoši slimības stadijai un daļējās audzēja rezekcijas statusam ir apkopotas 17. tabulā. Šie rezultāti apliecina 16. tabulā atainotās dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīzes robustumu.

17. tabula. Pētījumā GOG-0218 iegūtie PFS¹ rezultāti atbilstoši slimības stadijai un daļējās audzēja rezekcijas statusam

Randomizētie pacienti, kuriem ir III stadijas slimība ar optimāli daļēju audzēja rezekciju ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
PFS mediāna (mēneši)	12,4	14,3	17,5
Riska attiecība (95% TI) ⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Randomizētie pacienti, kuriem ir III stadijas slimība ar optimāli daļēju audzēja rezekciju ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
PFS mediāna (mēneši)	10,1	10,9	13,9
Riska attiecība (95% TI) ⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Randomizētie pacienti, kuriem ir IV stadijas slimība			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
PFS mediāna (mēneši)	9,5	10,4	12,8
Riska attiecība (95% TI) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

¹Pētnieka vērtējums saskaņā ar GOG protokolā definēto dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīzi (nekoriģējot ne pēc CA-125 progresēšanas, ne protokolā neparedzētas terapijas (PNT) pirms slimības progresēšanas), datus apkopojot uz 2010. gada 25. februāri.

²Ar lielu atlieku audzēju.

³3,7% no visiem randomizētajiem pacientiem bija IIIB stadijas slimība.

⁴Salīdzinot ar kontroles grupu.

BO17707 (ICON7)

Pētījums BO17707 bija III fāzes daudzcentru, randomizēts, kontrolēts, atklāts divu grupu pētījums, lai salīdzinātu ietekmi, ko izraisa bevacizumaba pievienošana karboplatīna un paklitaksela kombinācijai, pēc operācijas ārstējot pacientus ar I vai IIA stadijas pēc FIGO klasifikācijas (3. pakāpes vai tikai gaišo šūnu histoloģiskā tipa, n = 142) vai IIB–IV stadijas pēc FIGO klasifikācijas (visas pakāpes un visi histoloģiskie tipi, n = 1386) epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi (NCI-CTCAE v.3). Šajā pētījumā tika izmantota FIGO stadiju noteikšanas 1988. gada versija.

No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuri agrāk bija ārstēti ar bevacizumabu, agrāk bija saņēmuši sistēmisku pretvēža terapiju olnīcu vēža ārstēšanai (piemēram, ķīmijterapiju, terapiju ar monoklonālajām antivielām, tirozīnkināzes inhibitoru vai hormonu terapiju) vai agrāk bija saņēmuši staru terapiju vēdera vai iegurņa rajonā.

Kopumā tika randomizēti 1528 pacienti, kuri vienādās daļās tika iedalīti divās šādās grupās:

- CP grupa: karboplatīns (AUC 6) un paklitaksels (175 mg/m²) seši trīs nedēļu ilgi cikli;
- CPB7.5+ grupa: karboplatīns (AUC 6) un paklitaksels (175 mg/m²) plus bevacizumabs (7,5 mg/kg reizi 3 nedēļās) līdz pat 12 mēnešu ilgai ārstēšanai (bevacizumaba lietošanu uzsāka 2. ķīmijterapijas ciklā, ja ārstēšana tika sākota 4 nedēļu laikā pēc operācijas, vai 1. ciklā, ja ārstēšana tika sākota vairāk nekā 4 nedēļas pēc operācijas).

Lielākā daļa pētījumā iekļauto pacientu bija baltās rases pārstāvji (96%), vecuma mediāna abās terapijas grupās bija 57 gadi, 25% pacientu abās terapijas grupās bija 65 gadus veci vai vecāki. Aptuveni 50% pacientu ECOG PS bija 1, bet 7% pacientu vērtējums abās terapijas grupās ECOG PS rādītājs bija 2. Vairumam pacientu bija EOv (87,7%), kam sekoja PPV (6,9%) un OVv (3,7%) vai visu trīs lokalizāciju sajaukums (1,7%). Vairumam pacientu bija III stadijas slimība pēc FIGO klasifikācijas (abās grupās pa 68%), kam sekoja IV stadijas (13% un 14%), II stadijas (10% un 11%) un I stadijas (9% un 7%) slimība. Lielākajai pacientu daļai (74% un 71%) abās terapijas grupās pētījuma sākumā bija primāri, vāji diferencēti (3. pakāpes) audzēji. Visu EOv histoloģisko apakštipu sastopamība abās terapijas grupās bija līdzīga; 69% pacientu abās terapijas grupās bija serozas adenokarcinomas histoloģiskais tips.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas pēc pētnieka vērtējuma, izmantojot RECIST.

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis — PFS uzlabošanās. Salīdzinot ar pacientiem, kuri pirmās izvēles sākumterapijā saņēma tikai ķīmijterapiju (karboplatīnu un paklitakselu), pacientiem, kuri reizi 3 nedēļās saņēma bevacizumaba 7,5 mg/kg devu kombinācijā ar ķīmijterapiju un līdz pat 18 cikliem turpināja saņemt bevacizumabu monoterapijas veidā, statistiski nozīmīgi uzlabojās dzīvildze bez slimības progresēšanas.

Šī pētījuma rezultāti ir apkopoti 18. tabulā.

18. tabula. Pētījuma BO17707 (ICON7) efektivitātes rezultāti

Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
PFS mediāna (mēneši) ²	16,9	19,3
Riska attiecība [95% TI] ²	0,86 [0,75; 0,98] (p-vērtība = 0,0185)	
Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs ¹		
	CP (n = 277)	CPB7.5+ (n = 272)
Atbildes reakcijas rādītājs	54,9%	64,7%
	(p-vērtība = 0,0188)	
Kopējā dzīvildze ³		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Mediāna (mēneši)	58,0	57,4
Riska attiecība [95% TI]	0,99 [0,85; 1,15] (p-vērtība = 0,8910)	

¹Pacientiem ar kvantitatīvi raksturojamu slimību pirms pētījuma sākuma.

²Dzīvildze bez slimības progresēšanas pēc pētnieka vērtējuma, iekļaujot līdz 2010. gada 30. novembrim iegūtos datus.

³Galīgā kopējā dzīvildze tika analizēta pēc tam, kad 46,7% pacientu bija miruši, iekļaujot līdz 2013. gada 31. martam iegūtos datus.

Pētnieka vērtētās PFS primārajā analizē iekļaujot līdz 2010. gada 28. februārim iegūtos datus, tika konstatēta nestratificēta riska attiecība 0,79 (95% TI 0,68–0,91, divpusēja log-rank testa p-vērtība = 0,0010), un vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas CP un CPB7.5+ grupās bija attiecīgi 16,0 un 18,3 mēneši.

Dzīvildzes bez slimības progresēšanas apakšgrupu analīzes atbilstoši slimības stadijai un daļējās audzēja rezekcijas statusam ir apkopotas 19. tabulā. Šie rezultāti apliecina 18. tabulā norādīto dzīvildzes bez slimības progresēšanas primārās analīzes robustumu.

19. tabula. Pētījumā BO17707 (ICON7) iegūtie PFS¹ rezultāti atbilstoši slimības stadijai un daļējās audzēja rezekcijas statusam

Randomizētie pacienti, kuriem ir III stadijas slimība ar optimāli daļēju audzēja rezekciju ^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7.5+ (n = 383)
PFS mediāna (mēneši)	17,7	19,3
Riska attiecība (95% TI) ⁴		0,89 (0,74; 1,07)
Randomizētie pacienti, kuriem ir III stadijas slimība ar optimāli daļēju audzēja rezekciju ³		
	CP (n = 154)	CPB7.5+ (n = 140)
PFS mediāna (mēneši)	10,1	16,9
Riska attiecība (95% TI) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
Randomizētie pacienti, kuriem ir IV stadijas slimība		
	CP (n = 97)	CPB7.5+ (n = 104)
PFS mediāna (mēneši)	10,1	13,5
Riska attiecība (95% TI) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

¹Dzīvildze bez slimības progresēšanas pēc pētnieka vērtējuma, iekļaujot līdz 2010. gada 30. novembrim iegūtos datus.

²Ar vai bez lielu atlieku audzēju.

³5,8% no visiem randomizētajiem pacientiem bija IIIB stadijas slimība.

⁴Salīdzinot ar kontroles grupu.

Recidivējošs olnīcu vēzis

Bevacizumaba drošums un efektivitāte epiteliāla recidivējoša olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža ārstēšanai pētīta trijos III fāzes pētījumos (AVF4095g, MO22224 un GOG-0213), kuros piedalījās dažādu populāciju pacienti, kuri saņēma atšķirīgas ķīmijterapijas shēmas.

- Pētījumā AVF4095g vērtēja bevacizumaba lietošanas efektivitāti un drošumu kombinācijā ar karboplatīnu un gemcitabīnu, pēc tam monoterapijas veidā lietojot bevacizumabu pacientiem, kuriem bija pret platīnu saturošiem līdzekļiem jutīga epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvs.
- GOG-0213 vērtēja bevacizumaba lietošanas efektivitāti un drošumu kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu, pēc tam monoterapijas veidā lietojot bevacizumabu pacientiem, kuriem bija pret platīnu saturošiem līdzekļiem jutīga epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvs.
- MO22224 vērtēja bevacizumaba lietošanas efektivitāti un drošumu kombinācijā ar paklitakselu, topotekānu vai pegilētu liposomālu doksorubicīnu pacientiem, kuriem bija pret platīnu saturošiem līdzekļiem rezidenta epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvs.

AVF4095g

Bevacizumaba drošumu un efektivitāti, ārstējot pacientus ar pret platīniem jutīga epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvu, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju recidīva ārstēšanai vai iepriekš nebija ārstēti ar bevacizumabu, pētīja randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (AVF4095g). Šajā pētījumā tika salīdzināta ietekme, kādu izraisīja bevacizumaba pievienošana ķīmijterapijai ar karboplatīnu un gemcitabīnu, pēc tam turpinot lietot bevacizumabu monoterapijā līdz slimības progresēšanai, un terapiju tikai ar karboplatīnu un gemcitabīnu.

Šajā pētījuma iekļāva tikai tādus pacientus, kuriem bija histoloģiski dokumentēts olnīcu, primārs peritoneāls vai olvadu vēzis ar recidīvu > 6 mēnešus pēc platīnu saturošu līdzekļu ķīmijterapijas, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju recidīva gadījumā un kuri iepriekš nebija saņēmuši terapiju ar bevacizumabu vai citiem VEGF inhibitoriem, vai līdzekļiem, kas darbojas uz VEGF receptoriem.

Kopumā 484 pacienti ar novērtējamu slimību tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu:

- karboplatīnu (AUC 4, 1. diena) un gemcitabīnu (1 000 mg/m² 1. un 8. dienā), un vienlaikus placebo reizi 3 nedēļās 6 līdz pat 10 ciklus, pēc tam turpinot lietot tikai placebo (reizi 3 nedēļās) līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei;
- karboplatīnu (AUC 4, 1. diena) un gemcitabīnu (1 000 mg/m² 1. un 8. dienā), un vienlaikus bevacizumabu (15 mg/kg 1. dienā) reizi 3 nedēļās 6 līdz pat 10 ciklus, pēc tam lietojot tikai bevacizumabu (15 mg/kg reizi 3 nedēļās) līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas pēc pētnieka vērtējuma, izmantojot modificētu RECIST 1.0. Papildu mērķa kritēriji bija objektīva atbildes reakcija, atbildes reakcijas ilgums, kopējā dzīvildze un drošums. Tika veikta arī neatkarīga primārā mērķa kritērija pārskatīšana.

Šī pētījuma rezultāti ir apkopoti 20. tabulā.

20. tabula. Pētījuma AVF4095g efektivitātes rezultāti

Dzīvildze bez slimības progresēšanas				
	Pētnieka vērtējums		NPK vērtējums	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumabs + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumabs + C/G (n = 242)
<i>Neizslēdzot NPT</i>				
PFS mediāna (mēneši)	8,4	12,4	8,6	12,3
Riska attiecība (95% TI)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p-vērtība	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Izslēdzot NPT</i>				
PFS mediāna (mēneši)	8,4	12,4	8,6	12,3
Riska attiecība (95% TI)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p-vērtība	< 0,0001		< 0,0001	
Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs				
	Pētnieka vērtējums		NPK vērtējums	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumabs + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumabs + C/G (n = 242)
Pacienti ar objektīvu atbildes reakciju (%)	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p-vērtība	< 0,0001		< 0,0001	
Kopējā dzīvildze				
	Placebo + C/G (n = 242)		Bevacizumabs + C/G (n = 242)	
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	32,9		33,6	
Riska attiecība (95% TI)	0,952 [0,771; 1,176]			
p-vērtība	0,6479			

PFS apakšgrupas analīzes rezultāti atkarībā no recidīva pēc pēdējās platīnu saturošu līdzekļu terapijas ir apkopoti 21. tabulā.

21. tabula. Dzīvildze bez slimības progresēšanas atkarībā no laika pēc pēdējās platīnu saturošu līdzekļu terapijas līdz slimības recidīvam

Laiks no pēdējās platīnu saturošu līdzekļu terapijas līdz slimības recidīvam	Pētnieka vērtējums	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumabs + C/G (n = 242)
6–12 mēneši (n = 202)		
Mediāna	8,0	11,9
Riska attiecība (95% TI)	0,41 (0,29–0,58)	
> 12 mēneši (n = 282)		
Mediāna	9,7	12,4
Riska attiecība (95% TI)	0,55 (0,41–0,73)	

GOG-0213

GOG-0213, III fāzes, randomizētā, kontrolētā, atklātā pētījumā tika vērtēts bevacizumaba drošums un efektivitāte, ārstējot pacientus, kuriem bija pret platīnu saturošiem līdzekļiem jutīgs epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvs un kuri recidīva ārstēšanai iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju. Iepriekš saņemta antiangiogēna terapija nebija izslēgšanas kritērijs. Pētījumā tika vērtēta ietekme, ko rada bevacizumaba pievienošana karboplatīna un paklitaksela terapijai, pēc tam turpinot lietot bevacizumabu monoterapijā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei, salīdzinot ar karboplatīna un paklitaksela terapiju.

Kopumā tika randomizēti 673 pacienti, kuri vienādās daļās tika iedalīti divās terapijas grupās:

- CP grupa: karboplatīns (AUC5) un paklitaksels (175 mg/m² intravenozi) reizi 3 nedēļās 6 līdz 8 ciklus;
- CPB grupa: karboplatīns (AUC5) un paklitaksels (175 mg/m² intravenozi) un vienlaicīgi bevacizumabs (15 mg/kg) reizi 3 nedēļās 6 līdz pat 8 ciklus un pēc tam bevacizumabs (15 mg/kg reizi 3 nedēļās) monoterapijas veidā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Vairums CP un CPB grupas pacientu (attiecīgi 80,4% un 78,9%) bija baltās rases pārstāvji. CP grupā vecuma mediāna bija 60,0 gadi, un CPB grupā 59,0 gadi. Vairums pacientu (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) bija vecuma kategorijā < 65 gadi. Pētījuma sākumā lielākās daļas pacientu novērtējums pēc GOG PS sistēmas bija "0" (CP grupā 82,4% un CBP grupā 80,7%) vai "1" (CP grupā 16,7% un CPB grupā 18,1%). Ziņots, ka pētījuma sākumā 0,9% CP grupas pacientu un 1,2% CPB grupas pacientu novērtējums pēc GOG PS sistēmas bija "2".

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS). Galvenais sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS). Rezultāti apkopoti 22. tabulā.

22. tabula. Pētījumā GOG-0213 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti^{1,2}

Primārais mērķa kritērijs		
Kopējā dzīvildze (OS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	37,3	42,6
Riska attiecība (95% TI) (eCRF) ^a	0,823 (TI 0,680–0,996)	
p-vērtība	0,0447	
Riska attiecība (95% TI) (reģistrācijas veidlapa) ^b	0,838 [TI 0,693–1,014]	
p-vērtība	0,0683	
Sekundārais mērķa kritērijs		
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
PFS mediāna (mēneši)	10,2	13,8
Riska attiecība (95% TI)	0,613 [TI 0,521–0,721]	
p-vērtība	< 0,0001	

¹Galīgās analīzes rezultāts.

²Audzēja un atbildes reakcijas vērtēšanai pētnieki izmantoja GOG RECIST kritērijus (Pārskatītas RECIST vadlīnijas (versija 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

^aRiska attiecības aprēķināšanai tika izmantoti Koksas proporcionālā riska modeļi, saskaņā ar elektronisko gadījumu aprakstu veidlapu (eCRF) stratificējot pēc laika, kad pirms iekļaušanas šajā pētījumā nebija lietoti platīnu saturoši līdzekļi, un sekundārās ķirurģiskas audzēja samazināšanas statusa “Jā” vai “Nē” (“Jā” — pacients ir randomizēts, lai veiktu vai neveiktu ķirurģisku audzēja samazināšanu; “Nē” — pacients nav ķirurģiskas audzēja samazināšanas kandidāts vai arī nav tai piekritis).

^bStratificēts pēc laika, kad saskaņā ar reģistrācijas veidlapā norādītajiem datiem pirms iekļaušanas šajā pētījumā nav saņemta terapija, un sekundārās ķirurģiskās audzēja samazināšanas statusa “Jā” vai “Nē”.

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis — OS uzlabošanās. Saskaņā ar eCRF norādītajiem datiem ārstēšana ar bevacizumabu 15 mg/kg reizi 3 nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju (karboplatīns vai paklitaksels) 6 līdz pat 8 ciklus, turpinot ar bevacizumabu līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei, izraisīja klīniski un statistiski nozīmīgu OS uzlabošanos, salīdzinot ar karboplatīna un paklitaksela monoterapiju.

MO22224

MO22224 pētījumā vērtēja bevacizumaba efektivitāti un drošumu kombinācijā ar ķīmijterapiju, lietojot pret platīnu saturošiem līdzekļiem rezidenta, recidivējoša epiteliāla olnīcu, olvadū vai primāra peritoneāla vēža gadījumā. Šis pētījums bija izveidots kā atklāts, randomizēts, divu grupu III fāzes pētījums, kurā vērtēja bevacizumabu kopā ar ķīmijterapiju (ĶT+BV), salīdzinot tikai ar ķīmijterapiju (ĶT).

Pavisam šajā pētījumā bija iekļauts 361 pacients, kurš saņēma vai nu ķīmijterapiju (paklitaksels, topotekāns vai pegilēts liposomāls doksorubicīns (PLD)) atsevišķi, vai kombinācijā ar bevacizumabu:

ĶT grupa (tikai ķīmijterapija):

- paklitaksela 80 mg/m² deva 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1., 8., 15. un 22. dienā reizi 4 nedēļās;
- topotekāna 4 mg/m² deva 30 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā 1., 8. un 15. dienā reizi 4 nedēļās. Alternatīvi, 1,25 mg/m² devu varēja arī ievadīt 30 minūtēs 1.–5. dienā ik pēc 3 nedēļām;
- PLD 40 mg/m² deva intravenozas infūzijas veidā 1 mg/min tikai 1. dienā reizi 4 nedēļās. Pēc 1. cikla zāles varēja ievadīt 1 stundu ilgas infūzijas veidā.

ĶT + BV grupa (ķīmijterapija un bevacizumabs):

- izvēlēto ķīmijterapiju kombinēja ar 10 mg/kg bevacizumabu intravenozi reizi 2 nedēļās (vai 15 mg/kg bevacizumabu reizi 3 nedēļās, lietojot kombinācijā ar 1,25 mg/m² topotekānu 1.–5. dienā reizi 3 nedēļās).

Pētījumam piemērotiem pacientiem bija epiteliāls olnīcu, olvadu vai primārs peritoneāls vēzis, kas progresēja < 6 mēnešos pēc platīnu saturoša līdzekļa terapijas ar vismaz 4 platīnu saturoša līdzekļa terapijas cikliem. Pacientu paredzamajam dzīves ilgumam bija jābūt \geq 12 nedēļas, un viņiem iepriekš nedrīkstēja būt veikta iegurnā vai vēdera staru terapija. Vairumam pacientu bija IIIc vai IV stadija pēc FIGO klasifikācijas. Lielākajai daļai pacientu abās grupās ECOG vispārējā veselības stāvokļa (PS) vērtējums bija 0 (ĶT: 56,4%, salīdzinot ar ĶT + BV: 61,2%). Pacientu procentuālais īpatsvars ar ECOG PS 1 vai \geq 2 bija 38,7% un 5,0% ĶT grupā, un 29,8% un 9,0% ĶT + BV grupā. Informācija par rasi bija sniegta par 29,3% pacientu un gandrīz visi pacienti bija baltās rases pārstāvji. Pacientu vecuma mediāna bija 61,0 (diapazons: 25–84) gads. Pavisam 16 pacienti (4,4%) bija > 75 gadus veci. Kopējais terapijas pārtraukšanas rādītājs nevēlamu blakusparādību dēļ bija 8,8% ĶT grupā un 43,6% ĶT + BV grupā (galvenokārt 2.–3. pakāpes nevēlamo blakusparādību dēļ), bet mediānais laiks līdz terapijas pārtraukšanai ĶT + BV grupā bija 5,2 mēneši, salīdzinot ar 2,4 mēnešiem ĶT grupā. Terapijas pārtraukšanas rādītāji nevēlamu blakusparādību dēļ > 65 gadus vecu pacientu apakšgrupā bija 8,8% ĶT grupā un ĶT + BV grupā – 50,0%. PFS RA bija 0,47 (95% TI: 0,35; 0,62) un 0,45 (95% TI: 0,31; 0,67) attiecīgi < 65 un \geq 65 gadus vecu pacientu apakšgrupās.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas, sekundārie mērķa kritēriji bija objektīvais atbildes reakcijas rādītājs un kopējā dzīvildze. Rezultāti apkopoti 23. tabulā.

23. tabula. Pētījuma MO22224 efektivitātes rezultāti

Primārais mērķa kritērijs		
Dzīvildze bez slimības progresēšanas*		
	ĶT (n = 182)	ĶT + BV (n = 179)
Mediāna (mēneši)	3,4	6,7
Riska attiecība (95% TI)	0,379 [0,296; 0,485]	
p-vērtība	< 0,0001	
Sekundārie mērķa kritēriji		
Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs**		
	ĶT (n = 144)	ĶT + BV (n = 142)
Pacienti ar objektīvu atbildes reakciju (%)	18 (12,5%)	40 (28,2%)
p-vērtība	0,0007	
Kopējā dzīvildze (galīgā analīze)***		
	ĶT (n = 182)	ĶT + BV (n = 179)
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	13,3	16,6
Riska attiecība (95% TI)	0,870 [0,678; 1,116]	
p-vērtība	0,2711	

Visas šajā tabulā minētās analīzes ir stratificētas.

*Primārā analīze veikta, izmantojot līdz 2011. gada 14. novembrim iegūtos datus.

**Randomizēti pacienti ar novērtējamu slimību pētījuma sākumā.

***Kopējās dzīvildzes galīgo analīzi veica, kad bija novēroti 266 nāves gadījumi, kas bija 73,7% iesaistīto pacientu.

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis — PFS uzlabošanās. Salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja tikai ar ķīmijterapiju (paklitaksels, topotekāns vai PLD) recidivējošas pret platīnu saturošiem

līdzekļiem rezistentas slimības gadījumā, pacientiem, kuri saņēma 10 mg/kg bevacizumaba reizi 2 nedēļās (vai 15 mg/kg reizi 3 nedēļās, ja to lietoja kombinācijā ar 1,25 mg/m² topotekāna 1.–5. dienā reizi 3 nedēļās) kombinācijā ar ķīmijterapiju un turpināja saņemt bevacizumabu līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei, bija statistiski nozīmīga PFS uzlabošanās. Pētnieciskās PFS un kopējās dzīvildzes analīzes rezultāti atbilstoši ķīmijterapijas grupai (paklitaksela, topotekāna un PLD) ir apkopoti 24. tabulā.

24. tabula. Pētnieciskās PFS un kopējās dzīvildzes analīzes atbilstoši ķīmijterapijas grupai

	KT	KT + BV
Paklitaksels	n = 115	
PFS mediāna (mēneši)	3,9	9,2
Riska attiecība (95% TI)	0,47 [0,31; 0,72]	
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	13,2	22,4
Riska attiecība (95% TI)	0,64 [0,41; 0,99]	
Topotekāns	n = 120	
PFS mediāna (mēneši)	2,1	6,2
Riska attiecība (95% TI)	0,28 [0,18; 0,44]	
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	13,3	13,8
Riska attiecība (95% TI)	1,07 [0,70; 1,63]	
PLD	n = 126	
PFS mediāna (mēneši)	3,5	5,1
Riska attiecība (95% TI)	0,53 [0,36; 0,77]	
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	14,1	13,7
Riska attiecība (95% TI)	0,91 [0,61; 1,35]	

Dzemes kakla vēzis

GOG-0240

Randomizētā, četru grupu, atklātā, daudzcentru, III fāzes pētījumā GOG-0240 vērtēja bevacizumaba efektivitāti un drošumu kombinācijā ar ķīmijterapiju (paklitaksels un cisplatīns vai paklitaksels un topotekāns), ārstējot pacientus ar pastāvīgu, recidivējošu vai metastātisku dzemes kakla karcinomu.

Kopumā tika randomizēti 452 pacienti, kuri saņēma vienu no šādām terapijām:

- paklitaksels 135 mg/m² intravenozi 24 stundās 1. dienā un cisplatīns 50 mg/m² intravenozi 2. dienā reizi 3 nedēļās; vai
paklitaksels 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un cisplatīns 50 mg/m² intravenozi 2. dienā reizi 3 nedēļās; vai
paklitaksels 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un cisplatīns 50 mg/m² intravenozi 1. dienā reizi 3 nedēļās;
- paklitaksels 135 mg/m² intravenozi 24 stundās 1. dienā un cisplatīns 50 mg/m² intravenozi 2. dienā kopā ar bevacizumabu 15 mg/kg intravenozi 2. dienā reizi 3 nedēļās; vai
paklitaksels 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un cisplatīns 50 mg/m² intravenozi 2. dienā kopā ar bevacizumabu 15 mg/kg intravenozi 2. dienā reizi 3 nedēļās; vai
paklitaksels 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un cisplatīns 50 mg/m² intravenozi 1. dienā kopā ar bevacizumabu 15 mg/kg intravenozi 1. dienā reizi 3 nedēļās;
- paklitaksels 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un topotekāns 0,75 mg/m² intravenozi 30 minūtēs 1.–3. dienā reizi 3 nedēļās;
- paklitaksels 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un topotekāns 0,75 mg/m² intravenozi 30 minūtēs 1.–3. dienā kopā ar bevacizumabu 15 mg/kg intravenozi 1. dienā reizi 3 nedēļās.

Piemērotiem pacientiem bija pastāvīga, recidivējoša vai metastātiska plakanšūnu karcinoma, plakanšūnu adenokarcinoma vai dzemdes kakla adenokarcinoma, kas nebija operējama un/vai piemērota starpterapijai, un pacienti iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu ar bevacizumabu vai citiem VEGF inhibitoriem, vai pret VEGF receptoriem vēršiem līdzekļiem.

Vecuma mediāna bija 46,0 gadi (robežas: 20–83) tikai ķīmijterapijas grupā un 48,0 gadi (robežas: 22–85) ķīmijterapijas + bevacizumaba grupā; 9,3% pacientu tikai ķīmijterapijas grupā un 7,5% pacientu ķīmijterapijas + bevacizumaba grupā bija vecāki par 65 gadiem.

No sākumstadijā randomizētiem 452 pacientiem vairums bija baltās rases pārstāvji (80,0% tikai ķīmijterapijas grupā un 75,3% ķīmijterapijas + bevacizumaba grupā), tiem bija plakanšūnu karcinoma (67,1% tikai ķīmijterapijas grupā un 69,6% ķīmijterapijas + bevacizumaba grupā), pastāvīga/recidivējoša slimība (83,6% tikai ķīmijterapijas grupā un 82,8% ķīmijterapijas + bevacizumaba grupā), 1–2 metastāžu vietas (72,0% tikai ķīmijterapijas grupā un 76,2% ķīmijterapijas + bevacizumaba grupā), skarti limfmezgli (50,2% tikai ķīmijterapijas grupā un 56,4% ķīmijterapijas + bevacizumaba grupā), nebija lietojuši platīnu saturošus līdzekļus ≥ 6 mēnešus (72,5% tikai ķīmijterapijas grupā un 64,4% ķīmijterapijas + bevacizumaba grupā).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas un objektīvais atbildes reakcijas rādītājs. Primārās un novērojumu analīzes rezultāti parādīti atbilstoši ārstēšanai ar bevacizumabu un atbilstoši pētījumā izmantotajai ārstēšanai attiecīgi 25. un 26. tabulā.

25. tabula. Pētījuma GOG-0240 efektivitātes rezultāti pēc ārstēšanas ar bevacizumabu

	Ķīmijterapija (n = 225)	Ķīmijterapija + bevacizumabs (n = 227)
Primārais mērķa kritērijs		
Kopējā dzīvildze saskaņā ar primāro analīzi⁶		
Mediāna (mēneši) ¹	12,9	16,8
Riska attiecība [95% TI]		0,74 [0,58; 0,94] (p-vērtība ⁵ = 0,0132)
Kopējā dzīvildze saskaņā ar novērojumu analīzi⁷		
Mediāna (mēneši) ¹	13,3	16,8
Riska attiecība [95% TI]		0,76 [0,62; 0,94] (p-vērtība ^{5,8} = 0,0126)
Sekundārie mērķa kritēriji		
Dzīvildze bez slimības progresēšanas saskaņā ar primāro analīzi⁶		
PFS mediāna (mēneši) ¹	6,0	8,3
Riska attiecība [95% TI]		0,66 [0,54; 0,81] (p-vērtība ⁵ < 0,0001)
Labākā kopējā atbildes reakcija saskaņā ar primāro analīzi⁶		
Reaģējošie pacienti (atbildes reakcijas biežums ²)	76 (33,8%)	103 (45,4%)
95% TI atbildes reakcijas biežumam ³	[27,6%, 40,4%]	[38,8%, 52,1%]
Atbildes reakcijas atšķirība		11,60%
95% TI atbildes reakcijas biežuma atšķirībai ⁴		[2,4%; 20,8%]
p-vērtība (Hī kvadrāta tests)		0,0117

¹Kaplāna-Meiera novērtējums.

²Pacienti un viņu procentuālā daļa ar labāko kopējo atbildes reakciju apstiprinātu CR vai PR; procentuālais rādītājs aprēķināts pacientiem ar kvantitatīvi raksturojamu slimību pētījuma sākumā.

³95% TI vienam binoma paraugam, izmantojot Pīrsona-Klopera metodi.

⁴Aptuvenus 95% TI divu sastopamības biežumu atšķirībai, izmantojot Hauka-Andersona metodi.

⁵log-rank tests (stratificēts).

⁶Primārā analīze tika veikta, izmantojot līdz 2012. gada 12. decembrim iegūtos datus, un tā ir uzskatāma par galīgo analīzi.

⁷Novērojumu rezultātu analīze tika veikta, izmantojot līdz 2014. gada 7. martam iegūtos datus.

⁸p-vērtība ir norādīta tikai aprakstošā nolūkā.

26. tabula. Pētījuma GOG-0240 kopējās dzīvildzes rezultāti atbilstoši pētījumā piemērotajai ārstēšanai

Terapiju salīdzinājums	Citi faktori	Kopējā dzīvildze saskaņā ar primāro analīzi ¹ Riska attiecība (95% TI)	Kopējā dzīvildze saskaņā ar novērojumu analīzi ² Riska attiecība (95% TI)
Bevacizumabs, salīdzinot ar Terapija bez bevacizumaba	Cisplatīns + paklitaksels	0,72 (0,51; 1,02) (17,5, salīdzinot ar 14,3 mēnešiem; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5, salīdzinot ar 15,0 mēnešiem; p = 0,0584)
	Topotekāns + paklitaksels	0,76 (0,55; 1,06) (14,9, salīdzinot ar 11,9 mēnešiem; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2, salīdzinot ar 12,0 mēnešiem; p = 0,1342)
Topotekāns + paklitaksels, salīdzinot ar cisplatīnu + paklitakselu	Bevacizumabs	1,15 (0,82; 1,61) (14,9, salīdzinot ar 17,5 mēnešiem; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2, salīdzinot ar 17,5 mēnešiem; p = 0,3769)
	Terapija bez bevacizumaba	1,13 (0,81; 1,57) (11,9, salīdzinot ar 14,3 mēnešiem; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0, salīdzinot ar 15,0 mēnešiem; p = 0,6267)

¹Primārā analīze tika veikta, izmantojot līdz 2012. gada 12. decembrim iegūtos datus, un tā ir uzskatāma par galīgo analīzi.

²Novērojumu rezultātu analīze tika veikta, izmantojot līdz 2014. gada 7. martam iegūtos datus; visas p-vērtības ir norādītas tikai aprakstošā nolūkā.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus visās pediātriskās populācijas apakšgrupās par krūts vēža, kolorektālās adenokarcinomas, plaušu vēža (sīkšūnu un nesīkšūnu karcinoma), nieru un nieru bļodiņu karcinoma (izņemot nefroblastomas, nefroblastomatozes, gaišo šūnu karcinomas, mezoblastiskās nefromas, nieru medulārās daļas karcinomas, nieru rabdoīdā audzēja), olnīcu karcinomas (izņemot rabdomiosarkomas un dzimumšūnu audzējus), olvadņu karcinomas (izņemot rabdomiosarkomas un dzimumšūnu audzējus), peritoneālas karcinomas (izņemot blastomas un sarkomas) un dzemdes kakla un dzemdes ķermeņa karcinomas gadījumiem.

Augstas diferenciācijas pakāpes glioma

Pretaudzēju aktivitāte netika novērota divos iepriekš veiktos pētījumos, kuros piedalījās kopumā 30 bērni > 3 gadu vecumā ar recidivējošu vai progresējošu augstas pakāpes gliomu, kas tika ārstēta ar bevacizumabu un irinotekānu (CPT 11). Nav pietiekamas informācijas, lai noteiktu bevacizumaba lietošanas drošumu un efektivitāti bērniem ar pirmreizēji diagnosticētu augstas pakāpes gliomu.

- Vienas grupas pētījumā (PBTC-022) 18 bērni ar recidivējošu vai progresējošu augstas pakāpes gliomu, kas nav skārusi smadzeņu tiltu (tostarp 8 bērni ar IV pakāpes glioblastomu (pēc PVO klasifikācijas), 9 bērni ar III pakāpes anaplastisku astrocītomu un 1 bērns ar III pakāpes anaplastisku oligodendrogliomu) tika ārstēti ar bevacizumabu (10 mg/kg), saņemot to ar divu nedēļu intervālu, pēc tam turpinot terapiju līdz slimības progresēšanai, reizi 2 nedēļās ievadot

bevacizumaba un CPT-11 (125–350 mg/m²) kombināciju. Daļēja vai pilnīga radioloģiska atbildes reakcija, kas atbilst Makdonalda kritērijiem, netika novērota. Toksicitāte un nevēlamās blakusparādības izpaudās kā arteriāla hipertensija, nespēks un CNS išēmija kopā ar akūtiem neiroloģiskiem traucējumiem.

- Retrospektīva, vienā iestādē veikta pētījuma laikā 12 bērni (dzimuši 2005.–2008. gadā) ar recidivējošu vai progresējošu augstas pakāpes gliomu (3 bērniem bija IV pakāpes un 9 bērniem bija III pakāpes glioma pēc PVO klasifikācijas) tika ārstēti ar bevacizumabu (10 mg/kg) un irinotekānu (125 mg/m²) reizi 2 nedēļās. Pilnīga atbildes reakcija netika novērota, bet 2 gadījumos tika novērota daļēja atbildes reakcija (pēc Makdonalda kritērijiem).

Randomizētā II fāzes pētījumā (BO25041) kopumā 121 pacients, kuru vecums bija no ≥ 3 līdz < 18 gadiem, ar pirmreizēji diagnosticētu supratentoriālu vai infratentoriālu smadzeņu vai pedunkulāru augstas diferenciacijas pakāpes gliomu (high-grade glioma, HGG), saņēma pēcooperācijas staru terapiju (ST) un adjuvantu temozolomīda (T) terapiju kopā ar bevacizumabu vai bez tā: 10 mg/kg intravenozi reizi 2 nedēļās.

Šajā pētījumā netika sasniegts tā primārais mērķa kritērijs, proti, netika pierādīts būtisks dzīvildzes bez notikumiem (event free survival, EFS) uzlabojums (Centrālās radioloģijas pārskata komitejas (Central Radiology Review Committee, CRRC) vērtējumā), ja ST/T grupā terapijai pievienojot bevacizumabu, salīdzinot ar tikai ST/T terapiju (RA= 1,44; 95% TI: 0,90; 2,30). Šie rezultāti atbilda tiem, kādi bija iegūti dažādās jutīguma analīzēs un klīniski nozīmīgajās apakšgrupās. Visu sekundāro mērķa kritēriju (pētnieka vērtētas EFS, ORR un OS) vērtēšanas rezultāti bija atbilstoši, tie neliecināja par uzlabojumu, kas būtu saistīts ar bevacizumaba pievienošanu terapijai ST/T grupā, salīdzinot tikai ar ST/T terapiju.

Bevacizumaba pievienošana ST/T nesniedza klīnisku ieguvumu pētījumā BO25041 60 pediatriiskajiem pacientiem, kuri bija piemēroti novērtēšanai un kuriem bija pirmreizēji diagnosticēta supratentoriāla vai infratentoriāla smadzeņu vai pedunkulāra augstas diferenciacijas pakāpes glioma (HGG) (informāciju par lietošanu pediatrijā skatīt 4.2. apakšpunktā).

Mīksto audu sarkoma

Randomizētā II fāzes pētījumā (BO20924) kopumā 154 pacienti vecumā no ≥ 6 mēnešiem līdz < 18 gadiem, kuriem pirmo reizi bija diagnosticēta metastātiska rabdomiosarkoma vai cita mīksto audu sarkoma, kas nebija rabdomiosarkoma, saņēma standarta terapiju (indukcija ar IVADO/IVA+/- lokāla terapija, kam sekoja balstterapija ar vinorelbīnu un ciklofosfamīdu) kopā ar bevacizumabu (2,5 mg/kg nedēļā) vai bez tā; kopējais ārstēšanas ilgums bija aptuveni 18 mēneši. Galīgās primārās analīzes laikā, neatkarīga centrāla vērtēšanas komiteja, vērtējot primāro mērķa kritēriju EFS, statistiski nozīmīgu atšķirību starp abām ārstēšanas grupām nekonstatēja; RA bija 0,93 (95% TI: 0,61; 1,41; p-vērtība = 0,72). Neatkarīgā centrālā pārskatā nelielam skaitam pacientu, kuriem sākuma stadijā bija izvērtējams audzējs un apstiprināta atbildes reakcija pirms jebkādas lokālas terapijas saņemšanas, ORR atšķirība starp abām terapijas grupām bija 18% (TI: 0,6%, 35,3%): 27/75 pacienti (36,0%, 95% TI: 25,2%; 47,9%) ķīmijterapijas grupā un 34/63 pacienti (54,0%, 95% TI: 40,9%; 66,6%) BV + ķīmijterapijas grupā. Galīgā kopējās dzīvildzes (OS) analīze pierādīja, ka bevacizumaba pievienošana ķīmijterapijai nesniedza ievērojamu klīnisku ieguvumu šajā pacientu populācijā.

Bevacizumaba pievienošana standarta terapijai klīniskajā pētījumā BO20924 nesniedza klīnisku ieguvumu 71 novērtējamam pediatriiskam pacientam (vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem) ar metastātisku rabdomiosarkomu un citu mīksto audu sarkomu, kas nebija rabdomiosarkoma (informāciju par lietošanu pediatrijā skatīt 4.2. apakšpunktā).

Nevēlamo notikumu sastopamības biežums, tostarp ≥ 3 . pakāpes nevēlamo notikumu un nozīmīgu nevēlamu notikumu sastopamības biežums, bija līdzīgs abās ārstēšanas grupās. Nevienā no ārstēšanas grupām neradās neviens nevēlams notikums, kura dēļ būtu iestājusies nāve; visi nāves gadījumi bija saistīti ar slimības progresēšanu. Bevacizumaba pievienošanai multimodālai standarta ārstēšanai šajā pediatriiskajā populācijā šķietami bija laba panesība.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ir pieejami bevacizumaba farmakokinētikas dati, kas iegūti 10 klīniskajos pētījumos, kuros tika iekļauti pacienti ar norobežotiem audzējiem. Visos klīniskajos pētījumos bevacizumabs tika ievadīts intravenozas infūzijas veidā. Infūzijas ātrums bija atkarīgs no panesības; pirmās infūzijas ilgums bija 90 minūtes. Bevacizumaba farmakokinētika bija lineāra, lietojot devas 1–10 mg/kg.

Izkliede

Centrālā tilpuma (Vc) tipiskās vērtības sieviešu un vīriešu dzimuma pacientiem bija attiecīgi 2,73 l un 3,28 l, kas atbilst diapazonam, kas aprakstīts IgG grupas un citu monoklonālo antivielu lietošanas gadījumos. Gadījumos, kad bevacizumabs tika lietots kopā ar pretaudzēju līdzekļiem, perifērā tilpuma (Vp) tipiskās vērtības sieviešu un vīriešu dzimuma pacientiem bija attiecīgi 1,69 l un 2,35 l. Pēc korekcijas atbilstoši ķermeņa masai, vīriešu dzimuma pacientiem Vc bija par 20% lielāks nekā sieviešu dzimuma pacientēm.

Biotransformācija

Bevacizumaba metabolisma novērtējums trušiem pēc 125I-bevacizumaba vienreizējās intravenozas devas ievadīšanas liecināja, ka tā metabolisms bija līdzīgs paredzamajam tādas dabīgas IgG molekulas, kas nesaistās ar VEGF, metabolismam. Bevacizumaba metabolisms un eliminācija ir līdzīgi kā endogēnajam IgG, t. i., galvenokārt proteolītiskais katabolisms visā organismā, tostarp endotēlija šūnās, un tas nav galvenokārt atkarīgs no izvadīšanai caur nierēm un aknām. IgG saistīšanās ar FcRn receptoriem nodrošina aizsardzību pret šūnu metabolismu un ilgstošu terminālo eliminācijas pusperiodu.

Eliminācija

Sieviešu un vīriešu dzimuma pacientiem vidējais klīrenss ir attiecīgi 0,188 un 0,220 l/dienā. Pēc korekcijas atbilstoši ķermeņa masai, vīriešu dzimuma pacientiem bevacizumaba klīrensa ātrums bija (+17%) lielāks nekā sieviešu dzimuma pacientēm. Saskaņā ar divu nodalījumu modeli eliminācijas pusperiods tipiskām sieviešu dzimuma pacientēm ir 18 dienas, bet tipiskiem vīriešu dzimuma pacientiem 20 dienas.

Zemā saistība ar albumīniem un augstā audzēja slodze parasti norāda uz slimības smaguma pakāpi. Salīdzinot ar tipiskiem pacientiem ar mediānām albumīnu koncentrācijas un audzēja slodzes vērtībām pacientiem ar zemu albumīnu koncentrāciju serumā bevacizumaba klīrenss bija par aptuveni 30% ātrāks, bet pacientiem ar augstāku audzēja slodzi — par 7% ātrāks.

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Farmakokinētika populācijā tika analizēta pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem, lai novērtētu demogrāfisko parametru ietekmi. Rezultāti pieaugušajiem neuzrādīja nozīmīgas, ar pacienta vecumu saistītas bevacizumaba farmakokinētikas atšķirības.

Nieru darbības traucējumi

Pētījumi bevacizumaba farmakokinētikas novērtēšanai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti, jo nieres nav nozīmīgākais bevacizumaba metabolisma vai izvadīšanas orgāns.

Aknu darbības traucējumi

Pētījumi bevacizumaba farmakokinētikas novērtēšanai pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, nav veikti, jo aknas nav nozīmīgākais bevacizumaba metabolisma vai izvadīšanas orgāns.

Pediātriskā populācija

Bevacizumaba farmakokinētika tika vērtēta 152 bērniem, pusaudžiem un jauniešiem (vecumā no 7 mēnešiem līdz 21 gadam, ar ķermeņa masu 5,9–125 kg) četros klīniskajos pētījumos, kuros izmantoja populācijas farmakokinētikas modeli. Farmakokinētikas rezultāti liecina, ka normalizējot datus pēc ķermeņa masas, bevacizumaba klīrenss un izkļedes tilpums pediātriskajiem un jauniem pieaugušajiem pacientiem bija līdzīgi, un, samazinoties ķermeņa masai, arī kopējai iedarbībai bija tendence samazināties. Ņemot vērā ķermeņa masu, vecums neizrādījās saistīts ar bevacizumaba farmakokinētiku.

Pediātriskās populācijas FK modelī tika labi raksturota bevacizumaba farmakokinētika 70 pacientiem pētījumā BO20924 (1,4–17,6 gadi; 11,6–77,5 kg) un 59 pacientiem pētījumā BO25041 (1–17 gadi; 11,2–82,3 kg). Pētījumā BO20924 bevacizumaba iedarbība kopumā bija mazāka nekā standarta pieaugušajam pacientam, kurš lieto tādu pašu devu. Pētījumā BO25041 bevacizumaba iedarbība bija līdzīga kā standarta pieaugušajam pacientam, kurš lieto tādu pašu devu. Abos pētījumos bevacizumaba iedarbībai bija tendence samazināties, samazinoties ķermeņa masai.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumos ar makaka sugas pērtiķiem, kas ilga līdz pat 26 nedēļas, augšanas zonas displāzija tika novērota jauniem dzīvniekiem, kuriem nebija slēgušās augšanas plātnītes, ja bevacizumaba vidējā koncentrācija serumā bija zemāka par paredzamo vidējo terapeitisko koncentrāciju serumā cilvēkiem. Tika pierādīts, ka trušiem bevacizumabs kavēja brūču dzišanu, lietojot devas, kas bija mazākas par ieteicamo klīnisko devu. Tika pierādīts, ka ietekme uz brūču dzišanu bija pilnīgi atgriezeniska.

Pētījumi, lai novērtētu bevacizumaba mutagēno un kancerogēno potenciālu, nav veikti.

Īpaši pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu ietekmi uz fertilitāti, nav veikti. Tomēr ir iespējama nelabvēlīga ietekme uz sievietu fertilitāti, jo atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta olnīcu folikulu nobriešanas kavēšana un corpora lutea samazināšanās/trūkums un ar to saistīta olnīcu un dzemdes masas samazināšanās, kā arī menstruālo ciklu skaita samazināšanās.

Lietojot trušiem, ir pierādīts, ka bevacizumabs ir embriotoksisks un teratogēns. Novērotā iedarbība ietver mātes un augļa ķermeņa masas samazināšanos, augstāku augļa resorbcijas gadījumu skaitu un paaugstinātu specifisku makroskopisku un iedzimtu skeleta patoloģiju sastopamības biežumu. Auglim nelabvēlīgs iznākums tika novērots visu pārbaudīto devu gadījumos, no kurām mazākā izraisīja tādu vidējo koncentrāciju serumā, kas bija apmēram trīs reizes augstāka nekā cilvēkiem, kas saņēma 5 mg/kg reizi 2 nedēļās. Informācija par pēcreģistrācijas periodā novērotajām augļa patoloģijām sniegta 4.6. un 4.8. apakšpunktā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Trehalozes dihidrāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāts
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

Atšķaidot ar 5% glikozes šķīdumu, tika novērota no koncentrācijas atkarīga bevacizumaba noārdīšanās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

36 mēneši

Atšķaidītas zāles

Ir pierādīts, ka lietošanas laikā ķīmiska un fizikāla stabilitāte saglabājas 30 dienas 2°C – 8°C temperatūrā un vēl 48 stundas temperatūrā līdz 30°C nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām. No mikrobioloģijas viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbildīgs ir lietotājs, un parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām, uzglabājot 2°C – 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesalsdēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

4 ml šķīduma flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (hlorbutilgumija) satur 100 mg bevacizumaba.

16 ml šķīduma flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (hlorbutilgumija) satur 400 mg bevacizumaba.

Iepakojumā 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Flakonu nedrīkst sakratīt.

Alymsys jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, ievērojot aseptikas noteikumus, lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti. Jāizmanto sterila adata un šļirce, lai sagatavotu Alymsys.

Jāizvelk nepieciešamais bevacizumaba daudzums un jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām līdz nepieciešamajam ievadīšanas tilpumam. Bevacizumaba šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt robežās no 1,4 mg/ml līdz 16,5 mg/ml. Vairumā gadījumu nepieciešamo Alymsys daudzumu var atšķaidīt ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām līdz kopējam tilpumam 100 ml.

Alymsys un polivinilhlorīda vai poliiolefīna infūzijas maisu vai sistēmu nesaderība nav novērota.

Parenterāli lietojamās zālēm pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas daļiņas un vai nav mainījusies krāsa.

Alymsys ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai, jo šīs zāles nesatur konservantus. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Mabxience Research SL

C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta

28050 Madrid
Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1509/001 – 100 mg/4 ml
EU/1/20/1509/002 – 400 mg/16 ml

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 26. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālas receptu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alymsys 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
bevacizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons koncentrāta satur 100 mg bevacizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Trehalozes dihidrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāts, polisorbāts 20, ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons (4 ml)

100 mg/4 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1509/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Alymsys 25 mg/ml sterils koncentrāts
bevacizumabum
i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg/4 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alymsys 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
bevacizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons koncentrāta satur 400 mg bevacizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Trehalozes dihidrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāts, polisorbāts 20, ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons (16 ml)

400 mg/16 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesalsdēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1509/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Alymsys 25 mg/ml sterils koncentrāts
bevacizumabum
i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

400 mg/16 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Alymsys 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai bevacizumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Alymsys un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Alymsys lietošanas
3. Kā lietot Alymsys
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Alymsys
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Alymsys un kādam nolūkam to lieto

Alymsys satur aktīvo vielu bevacizumabu, kas ir humanizēta monoklonālā antivielā (olbaltumvielas veids, ko normāli ražo organisma imūnā sistēma, lai palīdzētu organismam aizsargāties pret infekcijām un vēzi). Bevacizumabs selektīvi saistās ar olbaltumvielu, ko sauc par cilvēka asinsvadu endotēlija augšanas faktoru (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) un kas atrodas asinsvadu un limfvadu iekšējā slānī. Olbaltumviela VEGF izraisa asinsvadu ieaugšanu audzējā, nodrošinot audzēju ar barības vielām un skābekli. Tiklīdz bevacizumabs ir saistījies ar VEGF, tiek novērsta audzēja augšana, bloķējot asinsvadu, kas nodrošina barības vielu un skābekļa piegādi audzējam, veidošanos.

Alymsys ir zāles, ko lieto progresējoša resnās vai taisnās zarnas vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Alymsys tiks lietots kombinācijā ar ķīmijterapiju, kas ietver fluorpirimidīnu saturošas zāles.

Alymsys lieto arī metastātiska krūts vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Pacientiem ar krūts vēzi to lieto kopā ar ķīmijterapijas zālēm, ko sauc par paklitakselu vai kapecitabīnu.

Alymsys lieto arī progresējoša nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Alymsys lieto kopā ar platīnu saturošas ķīmijterapijas shēmu.

Alymsys lieto arī progresējuša nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja vēža šūnās ir specifiskas olbaltumvielu, ko sauc par epidermālā augšanas faktora receptoru (epidermal growth factor receptor, EGFR), mutācijas. Alymsys tiks lietots kombinācijā ar erlotinību.

Alymsys lieto arī progresējoša nieru vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Pacientiem ar nieru vēzi to lieto kopā ar cita veida zālēm, ko sauc par interferonu.

Alymsys tiek lietots arī progresējoša epiteliāla olnīcu vēža, olvadu vēža vai primāra peritoneāla vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Lietojot pacientiem ar epiteliālu olnīcu vēzi, olvadu vēzi vai primāru peritoneālu vēzi, tas tiks lietots kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu.

Lietojot pieaugušiem pacientiem ar progresējošu epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kuriem slimība atkārtosies ne ātrāk kā 6 mēnešus pēc pēdējās reizes, kad viņi ārstēti ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, Alymsys lietos kombinācijā ar karboplatīnu un gemcitabīnu vai karboplatīnu un paklitakselu.

Lietojot pieaugušiem pacientiem ar progresējošu epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, ja slimība atkārtosies 6 mēnešu laikā pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa ar platīnu saturošu līdzekli, Alymsys lietos kombinācijā ar topotekānu vai pegilētu liposomālu doksorubicīnu.

Alymsys lieto arī pastāvīga, recidivējoša vai metastātiska dzemdes kakla vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Pacientiem, kuri nevar saņemt platīnu saturošu terapiju, Alymsys ievadīs kombinācijā ar paklitakselu un cisplatīnu vai arī ar paklitakselu un topotekānu.

2. Kas Jums jāzina pirms Alymsys lietošanas

Nelietojiet Alymsys šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret bevacizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret Ķīnas kāmju olnīcu šūnu produktiem vai citām rekombinantām cilvēka vai humanizētām antivielām;
- ja Jūs esat grūtniece.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Alymsys lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Alymsys var paaugstināt caurumu veidošanās zarnu sienīnās risku. Ja Jums ir traucējumi, kas izraisa iekaisumu vēdera dobumā (piemēram, divertikulīts, kuņģa čūla, kolīts, kas saistīts ar ķīmijterapiju), lūdzu, pārrunājiet to ar ārstu.
- Alymsys var paaugstināt patoloģiska savienojuma veidošanos starp diviem orgāniem vai asinsvadiem risku. Savienojuma veidošanās risks starp maksti un jebkuru zarnu daļu var paaugstināties, ja Jums ir pastāvīgs, recidivējošs vai metastātisks dzemdes kakla vēzis.
- Alymsys var paaugstināt asiņošanas risku vai paaugstināt brūču dzīšanas traucējumu risku pēc ķirurģiskām operācijām. Ja Jums tiek plānota ķirurģiska operācija vai arī Jums ir bijusi plaša apjoma ķirurģiska operācija pēdējo 28 dienu laikā, vai arī ja Jums vēl nav sadzījusi operācijas brūce, Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles.
- Alymsys var paaugstināt smagu ādas vai dziļāku zemādas slāņu infekciju rašanās risku, jo īpaši, ja Jums ir caurumi zarnu sienīnās vai brūču dzīšanas traucējumi.
- Alymsys var paaugstināt augsta asinsspiediena gadījumu sastopamības biežumu. Ja Jums ir augsts asinsspiediens, kas netiek labi kontrolēts ar augstu asinsspiedienu pazeminošām zālēm, konsultējieties ar ārstu, jo pirms Alymsys terapijas uzsākšanas ir svarīgi pārliecināties, ka Jūsu asinsspiediens tiek kontrolēts.
- Ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienīņas paplašināšanās un pavājināšanās) vai asinsvadu sienīņas plīsums.
- Alymsys paaugstina risku, ka urīnā varētu nonākt olbaltumvielas, jo īpaši, ja Jums jau ir augsts asinsspiediens.
- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, ja Jums ir cukura diabēts vai arī Jums jau iepriekš ir bijuši asins recekļi artērijās, Jums var paaugstināties asins recekļu veidošanās risks artērijās (noteikta veida asinsvadi). Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, jo asins recekļi var izraisīt sirdslēkmi un insultu.

- Alymsys var paaugstināt arī asins recekļu veidošanās vēnās (noteikta veida asinsvadi) risku.
- Alymsys var izraisīt asiņošanu, jo īpaši ar audzēju saistītu asiņošanu. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, ja Jums vai kādam no Jūsu ģimenes locekļiem ir nosliece uz asinsreces traucējumiem vai arī Jūs jebkāda iemesla dēļ lietojat zāles, kas šķīdina asinis.
- Alymsys var izraisīt asiņošanu galvas smadzenēs vai to apvidū. Lūdzu, pārrunājiet to ar ārstu, ja Jums ir metastātisks vēzis, kas skar galvas smadzenes.
- Alymsys var paaugstināt plaušu asiņošanas risku, tostarp asiņu atklepošanu vai spļaušanu. Lūdzu, pārrunājiet to ar ārstu, ja agrāk esat novērojis šādas pazīmes.
- Alymsys var paaugstināt sirds vājuma attīstības risku. Ir svarīgi, lai ārsts zinātu, ja Jūs kādreiz esat saņēmis antraciklīnus (piemēram, dokсорubicīnu, īpašu ķīmijterapijas veidu, ko lieto dažu vēža veidu ārstēšanai), Jums ir veikta staru terapija krūšu kurvja apvidū vai arī Jums ir sirds slimība.
- Alymsys var izraisīt infekciju un samazinātu neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids, kam ir svarīga loma organisma aizsardzībā pret baktērijām) skaitu.
- Alymsys var izraisīt paaugstinātas jutības (tai skaitā anafilaktisko šoku) un/vai ar infūziju saistītas reakcijas (reakcijas, kas saistītas ar šo zāļu injicēšanu). Lūdzu, pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums iepriekš ir bijušas problēmas pēc injekcijām, piemēram, reibonis/ģībšanas sajūta, elpas trūkums, pietūkums vai izsitumi uz ādas.
- Alymsys terapija ir bijusi saistīta ar reti sastopamu neiroloģisku blakusparādību, ko sauc par atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindromu (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Sazinieties ar ārstu, ja Jums ir galvassāpes, redzes izmaiņas, apjukums vai krampji ar augstu asinsspiedienu vai bez tā.
- Pacientiem vecumā līdz 18 gadiem, kurus ārstēja ar Alymsys, novērota kaulaudu bojāeja (osteonekroze) kaulos, izņemot žokļa kaulus. Sāpes mutē, zobu un/vai žokļa sāpes, tūska vai iekaisums mutes dobumā, žokļa nejutīgums vai smaguma sajūta vai zobu kustēšanās var būt žokļa kaula bojājuma (osteonekrozes) pazīmes vai simptomi. Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, nekavējoties pastāstiet par tiem ārstam un zobārstam.

Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pat tad, ja iepriekš minētie apgalvojumi ir attiekušies uz Jums tikai pagātnē.

Pirms Jums ievada Alymsys vai laikā, kad Jūs ārstē ar Alymsys:

- ja Jums ir vai agrāk ir bijušas sāpes mutē vai zobu un/vai žokļa sāpes, mutes dobuma tūska vai iekaisums, žokļa nejutīgums vai smaguma sajūta, kā arī tad, ja Jums kustas zobi, nekavējoties pastāstiet par to ārstam un zobārstam;
- ja Jums nepieciešama plaša zobu ārstēšana vai stomatoloģiska operācija, pastāstiet zobārstam, ka Jūs ārstē ar Alymsys, īpaši tad, ja Jūs esat saņēmis vai saņemat bifosfonātu injekcijas vēnā.

Pirms Alymsys terapijas uzsākšanas Jums var ieteikt pārbaudīt zobus.

Alymsys ir izstrādāts un izgatavots, lai, injicējot to asins plūsmā, ārstētu vēzi. Tas nav pētīts vai izstrādāts injicēšanai acī. Tādēļ tas nav apstiprināts šāda veida lietošanai. Ja Alymsys injicē tieši acī (neapstiprināta lietošana), iespējamas šādas nevēlamās blakusparādības:

- acs ābola infekcija vai iekaisums;
- acs apsārtums, nelielas daļiņas vai plankumi redzes laukā (“peldošās mušiņas”), acu sāpes;
- gaismas uzplaisnījumi ar “peldošajām mušiņām” redzes laukā, kas var progresēt līdz daļējam redzes zudumam;
- paaugstināts spiediens acīs;

- asiņošana acī.

Bērni un pusaudži

Alymsys nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pierādīts drošums un ieguvums šajās pacientu populācijās.

Citas zāles un Alymsys

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Alymsys kombinēšana ar citām zālēm, ko sauc par sunitiniba malātu (ko nozīmē nieru un kuņģa-zarnu trakta vēža ārstēšanai), var izraisīt smagas blakusparādības. Konsultējieties ar ārstu, lai pārliecinātos, ka nekombinējat šīs zāles.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs saņemat platīnu vai taksānus saturošu terapiju plaušu vai metastātiska krūts vēža ārstēšanai. Šāda terapija kombinācijā ar Alymsys var paaugstināt smagu blakusparādību risku.

Pastāstiet ārstam, ja nesen esat saņēmis vai pašlaik saņemat staru terapiju.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece, Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles. Alymsys var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam, jo tas var apturēt jaunu asinsvadu veidošanos. Ārstam jāinformē Jūs par nepieciešamību lietot kontracepcijas līdzekļus Alymsys terapijas laikā un vēl vismaz 6 mēnešus pēc Alymsys pēdējās devas saņemšanas.

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Alymsys terapijas laikā un vēl vismaz 6 mēnešus pēc Alymsys pēdējās devas lietošanas, jo šīs zāles var ietekmēt Jūsu bērna augšanu un attīstību.

Alymsys var negatīvi ietekmēt sieviešu fertilitāti. Lai saņemtu vairāk informācijas, konsultējieties ar ārstu.

Sievietes pirmsmenopauzes vecumā (sievietes, kurām ir menstruālais cikls) var pamanīt, ka viņu mēnešreizes kļūst neregulāras vai izpaliek, un viņām ir iespējami fertilitātes traucējumi. Ja Jūs plānojat grūtniecību, Jums par to jākonsultējas ar ārstu pirms ārstēšanas sākuma.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav pierādīts, ka Alymsys pavājinātu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot jebkādas ierīces vai mehānismus. Tomēr saistībā ar Alymsys lietošanu ir ziņots par miegainību un ģīboni. Ja Jums rodas simptomi, kuri ietekmē redzi vai koncentrēšanos, vai arī reakcijas spēju, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, līdz simptomi nav izzuduši.

Alymsys satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Alymsys

Devas un lietošanas biežums

Nepieciešamā Alymsys deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un ārstējamā vēža veida. Ieteicamā deva ir 5 mg, 7,5 mg, 10 mg vai 15 mg uz kilogramu Jūsu ķermeņa masas. Ārsts nozīmēs Jums atbilstošu Alymsys devu. Jūs ārstēs ar Alymsys vienu reizi 2 vai 3 nedēļās. Infūziju skaits, ko Jūs saņemsiet, būs atkarīgs no tā, kāda būs Jūsu atbildes reakcija uz terapiju. Jums būs jālieto Alymsys tik ilgi, kamēr tas spēs apturēt audzēja augšanu. Ārsts apspriedīs to ar Jums.

Lietošanas metode un veids

Flakonu nedrīkst sakratīt. Alymsys ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Atkarībā no Jums nozīmētās devas viss Alymsys flakona saturs vai daļa no tā pirms lietošanas tiks atšķaidīts ar nātrija hlorīda šķīdumu. Ārsts vai medmāsa ievadīs Jums šo atšķaidīto Alymsys šķīdumu intravenozas infūzijas veidā (pilotot vēnā). Pirmā infūzija tiks ievadīta 90 minūšu laikā. Ja pirmās infūzijas panesība ir laba, otro infūziju var veikt 60 minūšu laikā. Nākamās infūzijas var tikt ievadītas 30 minūšu laikā.

Alymsys lietošana īslaicīgi jāpārtrauc šādos gadījumos:

- ja Jums stipri paaugstinās asinsspiediens un ir nepieciešama ārstēšana ar asinsspiedienu pazeminošām zālēm;
- ja Jums pēc ķirurģiskas operācijas ir brūces dzīšanas sarežģījumi;
- ja Jums tiek veikta ķirurģiska operācija.

Alymsys lietošana jāpārtrauc, ja Jums rodas:

- ļoti augsts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt, lietojot asinsspiedienu pazeminošas zāles, vai pēkšņi un ļoti izteikti paaugstinās asinsspiediens;
- olbaltumvielu piejaukums urīnā, ko pavada ķermeņa pietūkums;
- zarnu sienīgas plīsums;
- patoloģisks elpceļu un barības vada, iekšējo orgānu un ādas, maksts un jebkuras zarnu daļas vai citu, normāli savstarpēji nesavienotu audu cauruļveida savienojums vai kanāls (fistula), kuru ārsts atzinis par smagu komplikāciju;
- smagas ādas vai dziļāku zemādas slāņu infekcijas;
- asins receklis artērijās;
- asins receklis plaušu asinsvados;
- jebkāda veida smaga asiņošana.

Ja Alymsys ir ievadīts vairāk nekā noteikts

- Jums var rasties smaga migrēna. Ja tas tā notiek, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja Alymsys deva ir izlaista

- Ārsts izlems, kad Jums tiks ievadīta nākamā Alymsys deva. Jums tas jāapspriež ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Alymsys

Alymsys terapijas pārtraukšana var apturēt iedarbību uz audzēja augšanu. Nepārtrauciet Alymsys terapiju, ja vien neesat apspriedis to ar ārstu.

Ja Jums ir jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ievadot Alymsys vienlaicīgi ar ķīmijterapiju, tika novērotas turpmāk uzskaitītās blakusparādības. Tas ne vienmēr nozīmē, ka šīs blakusparādības izraisīja tieši Alymsys.

Alerģiskas reakcijas

Ja Jums ir alerģiska reakcija, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medicīniskajam personālam. Pazīmes var būt apgrūtināta elpošana vai sāpes krūtīs. Jums var rasties arī ādas apsārtums, pietūkums vai izsitumi, drebuļi un trīce, slikta dūša vai vemšana, pietūkums, reibonis, paātrināta sirdsdarbība un samaņas zudums.

Ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties meklējiet palīdzību.

Smagas blakusparādības, kas var būt **ļoti biežas** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), ir šādas:

- augsts asinsspiediens;
- plauktu vai pēdu tirpšana vai nejutīgums;
- asins šūnu, tostarp balto asins šūnu, kas palīdz cīnīties pret infekcijām (tam var pievienoties drudzis), un šūnu, kas palīdz asinīm sarecēt, skaita samazināšanās;
- vājuma sajūta un enerģijas trūkums;
- nogurums;
- caureja, slikta dūša, vemšana un sāpes vēderā.

Smagas blakusparādības, kas var būt **biežas** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem), ir šādas:

- zarnu perforācija;
- asiņošana, tostarp asiņošana plaušās pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi;
- artēriju nosprostošanās ar asins recekli;
- vēnu nosprostošanās ar asins recekli;
- plaušu asinsvadu nosprostošanās ar asins recekli;
- kāju vēnu nosprostošanās ar asins recekli;
- sirds mazspēja;
- brūču dzīšanas komplikācijas pēc operācijas;
- apsārtums, ādas lobīšanās, pirkstu vai pēdu jutīgums, sāpes vai čūlošanās;
- samazināts sarkano asins šūnu skaits;
- enerģijas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi;
- muskuļu un locītavu sāpes, muskuļu vājums;
- mutes sausums kopā ar slāpēm un/vai samazinātu urīna daudzumu vai tumšas krāsas urīnu;
- mutes dobuma un zarnu, plaušu un elpceļu, dzimumorgānu un urīnceļu gļotādas iekaisums;
- mutes dobuma un barības vada čūlas, kas var būt sāpīgas un izraisīt rīšanas traucējumus;
- sāpes, tostarp galvassāpes, muguras sāpes, sāpes iegurnī un anālajā apvidū;
- lokalizēta strutu uzkrāšanās;
- infekcija, īpaši asins vai urīnpūšļa infekcija;
- samazināta asins piegāde galvas smadzenēm vai insults;
- miegainība;
- deguna asiņošana;
- paātrināta sirdsdarbība (pulss);
- tievo vai resno zarnu nosprostošanās;
- novirzes urīna analīzēs (olbaltumvielu piejaukums urīnā);
- elpas trūkums vai samazināts skābekļa daudzums asinīs;
- ādas vai dziļāku zemādas slāņu infekcijas;
- fistula: patoloģisks cauruļveida savienojums starp iekšējiem orgāniem un ādu vai citiem parasti nesavienotiem audiem, ieskaitot maksts un zarnu savienojumu pacientiem ar dzemdes kakla vēzi;
- alerģiskas reakcijas (pazīmes var būt apgrūtināta elpošana, sejas apsārtums, izsitumi, pazemināts asinsspiediens vai paaugstināts asinsspiediens, samazināts skābekļa daudzums asinīs, sāpes krūtīs, vai slikta dūša/vemšana).

Smagas blakusparādības, kas var būt **retas** (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem), ir:

- pēkšņa smaga alerģiska reakcija ar apgrūtinātu elpošanu, pietūkumu, reiboni, paātrinātu sirdsdarbību, svīšanu un samaņas zudumu (anafilaktiskais šoks).

Smagas blakusparādības, kuru sastopamības biežums **nav zināms** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem), ir šādas:

- nopietnas ādas vai dziļāko zemādas audu infekcijas, īpaši tad, ja Jums ir zarnu sienīņas plīsums vai problēmas ar brūču dzīšanu; nelabvēlīga ietekme uz sievietes reproduktīvajām spējām (detalizētus ieteikumus skatīt rindkopās pēc nevēlamo blakusparādību saraksta);
- galvas smadzeņu patoloģija (atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms vai PRES) ar tādiem simptomiem, kas iekļauj krampjus (lēkmes), galvassāpes, apjukumu un redzes izmaiņas;

- simptomi, kas liecina par izmaiņām smadzeņu darbībā (galvassāpes, redzes izmaiņas, apjukums vai krampji), un paaugstināts asinsspiediens;
- asinsvadu sienas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienā (aneirisma un artēriju atslāņošanās);
- ļoti maza(-u) asinsvada(-u) nosprostošanās nierēs;
- patoloģiski paaugstināts asinsspiediens plaušu asinsvados, kas liek pastiprināti darboties sirds labajai pusei;
- deguna skrimšļa starpsienas plīsums;
- kuņģa vai zarnu plīsums;
- vaļēja kuņģa vai tievo zarnu gļotādas čūla vai plīsums (iespējamās pazīmes ir sāpes vēderā, vēdera pūšanās sajūta, melni, darvaini izkārnījumi, asins piejaukums izkārnījumos (fēcēs) vai atvemtajā masā);
- asiņošana resnās zarnas lejasdaļā;
- smaganu bojājums ar ietekmi uz žokļa kaulu, kas nedzīst un var būt saistīts ar blakus esošo audu sāpēm un iekaisumu (detalizētus ieteikumus skatīt rindkopās pēc nevēlamo blakusparādību saraksta);
- žultspūšļa plīsums (iespējamie simptomi un pazīmes ir sāpes vēderā, drudzis un slikta dūša/vemšana).

Ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām blakusparādībām, iespējami drīz meklējiet medicīnisko palīdzību.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), bet ne nopietnas, blakusparādības ir šādas:

- aizcietējums;
- ēstgribas zudums;
- drudzis;
- acu bojājumi (tostarp pastiprināta asarošana);
- runas traucējumi;
- garšas sajūtas pārmaiņas;
- iesnas;
- sausa āda, ādas zvīņošanās un iekaisums, ādas krāsas pārmaiņas;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- deguna asiņošana.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem), bet ne nopietnas, blakusparādības ir šādas:

- balss pārmaiņas un aizsmakums.

Pacienti vecākiem par 65 gadiem ir paaugstināts šādu blakusparādību attīstības risks:

- asins recekļu veidošanās artērijās, kas var izraisīt insultu vai sirdslēkmi;
- balto asins šūnu un šūnu, kas palīdz asinīm sarecēt, skaita samazināšanās asinīs;
- caureja;
- slikta dūša;
- galvassāpes;
- nogurums;
- augsts asinsspiediens.

Alymsys var izraisīt arī ārsta nozīmēto laboratorisko analīžu rezultātu izmaiņas. Tās ietver balto asins šūnu, īpaši neitrofilo leukocītu (viens no balto asins šūnu veidiem, kas palīdz aizsargāties no infekcijas), skaita samazināšanos asinīs, olbaltumvielu piejaukumu urīnā, pazeminātu kālija, nātrija vai fosfora (minerālvielas) līmeni asinīs, paaugstinātu cukura līmeni asinīs, paaugstinātu sārmainās fosfatāzes (enzīms) līmeni asinīs, paaugstinātu kreatinīna (olbaltumviela, ko nosaka asinsanalīzēs, lai redzētu, cik laba ir nieru darbība) koncentrāciju serumā, pazeminātu hemoglobīna (atrodams sarkanajās asinīs šūnās, tas pārnes skābekli) līmeni, kas var būt smags.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Alymsys

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un flakona etiķetes pēc saīsinājuma “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Infūziju šķīdums jālieto tūlīt pēc atšķaidīšanas. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C līdz 8°C temperatūrā, ja vien infūzijas šķīdums nav sagatavots sterilā vidē. Ja atšķaidīšana notikusi sterilā vidē, Alymsys ir stabils līdz 30 dienām 2°C līdz 8°C temperatūrā pēc atšķaidīšanas un periodā līdz 48 stundām temperatūrā, kas nepārsniedz 30°C.

Nelietojiet Alymsys, ja pirms ievadīšanas pamanāt redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Alymsys satur

- Aktīvā viela ir bevacizumabs. Katrs ml koncentrāta satur 25 mg bevacizumaba, kas pēc ieteiktās atšķaidīšanas atbilst 1,4–16,5 mg/ml.
Katrs 4 ml flakons satur 100 mg bevacizumaba, kas pēc ieteiktās atšķaidīšanas atbilst 1,4 mg/ml.
Katrs 16 ml flakons satur 400 mg bevacizumaba, kas pēc ieteiktās atšķaidīšanas atbilst 16,5 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir trehalozes dihidrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu, “Alymsys satur nātriju”).

Alymsys ārējais izskats un iepakojums

Alymsys ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts). Koncentrāts ir bezkrāsains līdz dzeltenīgs vai brūngans opalescējošs šķidrums stikla flakonā ar gumijas aizbāzni. Katrā flakonā ir 100 mg bevacizumaba 4 ml šķīduma vai 400 mg bevacizumaba 16 ml šķīduma. Katrā Alymsys iepakojumā ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León

Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел.: +35924417136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tel.: +46 40 122131

Eesti

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

Norge

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Ελλάδα

Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

Suomi/Finland

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

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}> <{GGGG. gada mēnesis}>.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par bevacizumaba PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Anafilaktiskas un anafilaktoīda tipa reakcijas ir iekļautas zāļu apraksta 4.8. apakšpunkta sadaļā “Paaugstinātas jutības reakcijas/infūzijas izraisītas reakcijas”. Tomēr, ņemot vērā pieejamos datus no literatūras avotiem un spontānajiem ziņojumiem par anafilaktisko šoku, tai skaitā gadījumus ar ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un/vai pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas atsākšanu, kā arī pamatojoties uz ticamu darbības mehānismu, PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp bevacizumabu un anafilaktisko šoku ir vismaz pamatoti iespējama.

PRAC secināja, ka ir nepieciešams atbilstoši grozīt bevacizumabu saturošo zāļu informāciju. *CHMP* piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par bevacizumabu *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur bevacizumabu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.