

Neberegistruotas vaistinis preparatas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Equidacent 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato mililitre yra 25 mg bevacizumabo*.

Kiekviename 4 ml koncentrato flakone yra 100 mg bevacizumabo.

Kiekviename 16 ml koncentrato flakone yra 400 mg bevacizumabo.

Vaistinio preparato skiedimo ir ruošimo rekomendacijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

*Bevacizumabas yra rekombinantinis humanizuotas monokloninis antikūnas, pagamintas pasitelkiant DNR technologiją kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekviename 4 ml koncentrato flakone yra 191 mg sorbitolio (E420).

Kiekviename 16 ml koncentrato flakone yra 764 mg sorbitolio (E420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus ar opalinis, bespalvis ar blyškiai rusvai gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Bevacizumabo derinys su chemoterapija, kurios pagrindas - fluoropirimidino dariniai, skirtas suaugusių pacientų metastazinės gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinomos gydymui.

Bevacizumabo derinys su paklitakseliu skiriamas kaip pirmaeilis gydymas suaugusiems pacientams, sergantiems metastaziniu krūties vėžiu. Kitos informacijos, pvz., apie žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2 - HER2*) rodmenį, prašome žiūrėti 5.1 skyriuje.

Bevacizumabas derinant su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos darinių, skirtas pirmaeiliam suaugusių pacientų, sergančių neoperuotinu progresavusiu, metastaziniu ar recidyvuojančiu nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu, kai histologiškai daugiausia kitokių nei plokščių ląstelių, gydymui.

Bevacizumabo derinys su kapecitabinu skiriamas kaip pirmaeilis gydymas metastaziniu krūties vėžiu sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems kiti chemoterapijos preparatai, įskaitant taksanus ir antraciklinus, laikomi netinkamais. Pacientams, kurie per pastaruosius 12 mėnesių vartojo pagalbinę taksanų ir antraciklinų darinių chemoterapiją, neturėtų būti skiriamas gydymas Equidacent deriniu su kapecitabinu. Kitos informacijos, pvz., apie HER2 rodmenį, prašome žiūrėti 5.1 skyriuje.

Bevacizumabo derinys su erlotinibu skiriamas pirmaeiliam suaugusių pacientų, sergančių neoperuotinu progresavusiu, metastaziniu ar recidyvuojančiu neplokščiąsteliu nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu, kai

nustatyta epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) aktyvinančių mutacijų, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Bevacizumabo derinys su interferonu alfa-2a skiriamas kaip pirmaeilis gydymas suaugusiems pacientams, sergantiems progresavusiu ir (arba) metastaziniu inkstų ląstelių vėžiu.

Bevacizumabo derinys su karboplatina ir paklitakseliu skiriamas kaip pirmaeilis gydymas suaugusioms pacientėms, sergančioms progresavusiu (III B, III C ir IV stadijų pagal Tarptautinę ginekologų ir akušerių federacijos (FIGO) klasifikaciją) epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplėvės vėžiu (žr. 5.1 skyrių).

Bevacizumabo derinys su karboplatina ir gemcitabinu arba derinys su karboplatina ir paklitakseliu skiriamas suaugusioms pacientėms, kurioms nustatytas pirmasis platinos preparatams jautraus epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminio pilvaplėvės vėžio recidyvas ir kurioms anksčiau nebuvo skirtas gydymas bevacizumabu ar kitais kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) inhibitoriais arba KEAF receptoriaus veikiančiais preparatais, gydyti.

Bevacizumabo derinys su paklitakseliu ir cisplatina arba alternatyviai derinys su paklitakseliu ir topotekanu, jeigu negalima vartoti platinos preparatų, skiriamas suaugusioms pacientėms, kurioms nustatyta persistuojanti, recidyvavusi ar metastazinė gimdos kaklelio karcinoma, gydyti (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Equidacent privalu vartoti prižiūrint priešnavikinių vaistinių preparatų taikymo patirties turinčiam gydytojui.

Dozavimas

Metastazinė gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma (mGTK)

Rekomenduojama Equidacent dozė infuzuoti į veną yra 5 mg/kg ar 10 mg/kg kūno svorio kartą kas 2 savaites, arba 7,5 mg/kg ar 15 mg/kg kūno svorio kartą kas 3 savaites.

Rekomenduojama gydyti tol, kol pagrindinė liga pradeda progresuoti arba pasireiškia netoleruojamas toksinis poveikis.

Metastazavęs krūties vėžys (mKV)

Rekomenduojama Equidacent dozė - po 10 mg/kg kūno svorio, kuri lašinama į veną kartą kas 2 savaites, arba po 15 mg/kg kūno svorio, kuri lašinama į veną kas 3 savaites.

Rekomenduojama gydyti tol, kol pagrindinė liga pradeda progresuoti arba pasireiškia netoleruojamas toksinis poveikis.

Nesmulkiastelinis plaučių vėžys (NSLPV)

Pirmaeilis gydymas neplokščialastelinio NSLPV sergantiems pacientams kartu su chemoterapija, platinos darinių pagrindu

Equidacent skiriamas kartu su chemoterapija platinos darinių pagrindu iki 6 gydymo ciklų, po to skiriama vien Equidacent iki liga pradeda progresuoti.

Rekomenduojama Equidacent dozė - po 7,5 mg/kg arba 15 mg/kg kūno svorio, kuri lašinama į veną kartą kas 3 savaites.

Klinikinis palankus poveikis NSLPV sergantiems pacientams įrodytas vartojant ir 7,5 mg/kg, ir 15 mg/kg dozes (žr. 5.1 skyrių).

Rekomenduojama gydyti tol, kol pagrindinė liga pradeda progresuoti arba pasireiškia netoleruojamas

toksinis poveikis.

Pirmaeilis gydymas neplokščialąsteliu NSLPV sergantiems pacientams kartu su erlotinibu, kai nustatyta aktyvinančių EAFR mutacijų

EAFR mutacijos tyrimą reikia atlikti prieš pradedant skirti gydymą Equidacent ir erlotinibo deriniu. Svarbu pasirinkti gerai validuotą ir patvirtintą tyrimo metodologiją, kad būtų išvengta klaidingai neigiamų ar klaidingai teigiamų mutacijų nustatymo rezultatų.

Rekomenduojama kartu su erlotinibu skiriama Equidacent dozė yra po 15 mg/kg kūno svorio, kuri lašinama į veną kartą kas 3 savaites.

Rekomenduojama gydymą Equidacent kartu su erlotinibu tęsti iki ligos progresavimo nustatymo.

Informacijos apie erlotinibo dozavimą ir vartojimo metodą ieškokite išsamioje erlotinibo skyrimo informacijoje.

Progresavęs ir (arba) metastazavęs inkstų ląstelių vėžys (mILV)

Rekomenduojama Equidacent dozė - po 10 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 2 savaites.

Rekomenduojama gydyti tol, kol pagrindinė liga pradeda progresuoti arba pasireiškia netoleruojamas toksinis poveikis.

Epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ir pirminis pilvaplėvės ertmės vėžys

Pirmaeilis gydymas. Equidacent skiriama kartu su karboplatina ir paklitakseliu iki 6 gydymo ciklų, toliau skiriama vien Equidacent iki liga pradeda progresuoti arba daugiausia 15 mėnesių, arba kol pasireiškia netoleruojamas toksinis poveikis (priklausomai nuo to, kas pasireiškia pirmiau).

Rekomenduojama Equidacent dozė - po 15 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 3 savaites.

Platinos preparatams jautrios recidyvavusios ligos gydymas. Equidacent skiriamas arba kartu su karboplatina ir gemcitabinu 6 gydymo ciklus ir iki 10 ciklų, arba kartu su karboplatina ir paklitakseliu 6 gydymo ciklus ir iki 8 ciklų, o toliau skiriama vien Equidacent iki liga pradeda progresuoti.

Rekomenduojama Equidacent dozė - po 15 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 3 savaites.

Platinos preparatams atsparios recidyvavusios ligos gydymas. Equidacent skiriamas kartu su vienu iš toliau nurodytų preparatų: paklitakseliu, topotekanu (vartojamu kartą per savaitę) ar pegiliuotu liposominiu doksorubicinu. Rekomenduojama Equidacent dozė yra po 10 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 2 savaites. Kai Equidacent skiriamas kartu su topotekanu (vartojamu 1-5-ąją dieną kiekvieno 3 savaitių trukmės ciklo metu), rekomenduojama Equidacent dozė yra po 15 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 3 savaites. Gydymą rekomenduojama tęsti, kol liga pradės progresuoti ar pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis (žr. informaciją apie MO22224 tyrimą 5.1 skyriuje).

Gimdos kaklelio vėžys

Equidacent skiriama kartu su viena iš toliau nurodytų chemoterapijos schemų: paklitakseliu ir cisplatina arba paklitakseliu ir topotekanu.

Rekomenduojama Equidacent dozė yra po 15 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 3 savaites.

Gydymą rekomenduojama tęsti, kol liga pradės progresuoti ar pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis (žr.

5.1 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai: senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi inkstų funkcija: pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas neištirti (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija: pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas neištirti (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų amžiaus neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Bevacizumabas nėra skirtas vaikų populiacijai vartoti gaubtinės ar tiesiosios žarnos, krūties, plaučių, kiaušidžių, kiaušintakių, pilvaplėvės, gimdos kaklelio ir inkstų vėžio gydymo indikacijoms.

Vartojimo metodas

Equidacent yra skirtas leisti į veną. Pradinę Equidacent dozę reikia infuzuoti į veną per 90 minučių. Jeigu pirmoji infuzija yra gerai toleruojama, antrąją dozę galima infuzuoti per 60 minučių. Jeigu 60 minučių infuzija gerai toleruojama, visas sekančias dozes galima infuzuoti per 30 minučių.

Vaistinio preparato į veną negalima suleisti staiga arba iš karto.

Jeigu atsiranda nepageidaujamų reakcijų, dozės mažinti nerekomenduojama. Jei būtina, gydymą reikia visiškai nutraukti arba laikinai sustabdyti, kaip nurodyta 4.4 skyriuje.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje. Equidacent infuzinių tirpalų negalima vartoti kartu su gliukozės tirpalais arba su jais maišyti. Šį vaistinį preparatą draudžiama maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Padidėjęs jautrumas kininio žiurkėno kiaušidžių (angl. „Chinese hamster ovary“, CHO) ląstelių produktams arba kitiems rekombinantiniams žmogaus, ar humanizuotiems antikūnams.
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Skrandžio ir žarnų perforacijos ir fistulės (žr. 4.8 skyrių)

Bevacizumabu gydomiems pacientams gali padidėti skrandžio ir žarnų perforacijos bei tulžies pūslės perforacijos rizika. Pacientams, sergantiems metastazine gaubtinės ar tiesiosios žarnos karcinoma, skrandžio ir žarnų perforacijos riziką didinantis veiksnys gali būti uždegiminis procesas pilve, todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastaziniu gimdos kaklelio

vėžiui sirgusioms ir Equidacent vartojusioms pacientėms anksčiau skirta radioterapija yra skrandžio ir žarnų perforacijos riziką didinantis veiksnys, ir visoms pacientėms, kurioms pasireiškė skrandžio ir žarnų perforacija, anksčiau buvo skirta radioterapija. Pacientams, kuriems perforavo skrandis ar žarnos, vaisto reikia išvis nebeskirti.

Virškinimo trakto ir makšties fistulės tyrimo GOG-0240 metu

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastaziniu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms, gydomoms bevacizumabu, padidėja fistulių tarp makšties ir bet kurios virškinimo trakto dalies (virškinimo trakto ir makšties fistulių) susidarymo rizika. Anksčiau skirta radioterapija yra reikšmingas virškinimo trakto ir makšties fistulių susidarymo riziką didinantis veiksnys, ir visoms pacientėms, kurioms susidarė virškinimo trakto ir makšties fistulių, anksčiau buvo skirta radioterapija. Vėžio recidyvas anksčiau skirtos radioterapijos lauke yra papildomas svarbus virškinimo trakto ir makšties fistulių susidarymo riziką didinantis veiksnys.

Ne virškinimo trakto fistulės (žr. 4.8 skyrių)

Bevacizumabu gydomiems pacientams gali būti padidėjusi fistulių susidarymo rizika. Pacientams, kuriems atsiranda tracheozofaginė (TE) fistulė arba bet kokia 4 laipsnio fistulė (pagal JAV nacionalinio vėžio instituto bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminų kriterijus (NVI–BNRTK), 3 versiją), gydymą Equidacent preparatu reikia išvis nutraukti. Apie tolesnį pacientų gydymą bevacizumabu, atsiradus kitokių fistulių, informacijos turima mažai. Vidinės fistulės, atsiradusios ne virškinimo trakte, atveju reikia apsvarstyti – ar nereikia Equidacent išvis nebeskirti.

Žaizdos gijimo komplikacijos (žr. 4.8 skyrių)

Bevacizumabas gali nepalankiai veikti žaizdos gijimą. Gauta pranešimų apie sunkias mirtį lėmusias žaizdos gijimo komplikacijas, įskaitant anastomozų komplikacijas. Gydyti šiuo preparatu negalima pradėti mažiausiai 28 dienas po sunkesnės operacijos arba kol operacinė žaizda visiškai užgyja. Pacientams, kuriems gydymo laikotarpiu atsiranda žaizdos gijimo komplikacijų, vaisto reikia nebeskirti tol, kol žaizda visiškai užgis. Gydymą preparatu reikia nutraukti, kai planuojama operacija.

Gauta pranešimų apie bevacizumabą vartojusiems pacientams pasireiškusių retus nekrotizuojančio fascito, įskaitant mirtį lėmusius, atvejus. Ši būklė paprastai yra antrinė žaizdos gijimo komplikacija, virškinimo trakto perforacijos ar fistulės susidarymo pasekmė. Pacientams, kuriems išsivysto nekrotizuojantis fascitas, gydymą Equidacent reikia nutraukti bei nedelsiant skirti tinkamas gydymo priemones.

Hipertenzija (žr. 4.8 skyrių)

Pastebėta, kad bevacizumabu gydytiems pacientams dažniau buvo hipertenzija. Klinikiniai saugumo tyrimo duomenys leidžia manyti, kad hipertenzijos dažnis turbūt priklauso nuo dozės. Prieš pradedant gydyti Equidacent preparatu, jau esanti hipertenzija turi būti tinkamai kontroliuojama. Apie bevacizumabo poveikį pacientams, sirgusiems nekontroliuojama hipertenzija gydymo pradžioje, informacijos nėra. Paprastai gydymo laikotarpiu rekomenduojamas kraujospūdžio stebėjimas.

Dažniausiai hipertenzija buvo pakankamai kontroliuojama vartojant paciento individualiai situacijai tinkamą standartinę antihipertenzinį gydymą. Pacientams, kuriems taikoma cisplatinos darinių chemoterapija, hipertenzijai gydyti patartina diuretikų nevartoti. Jeigu ryškios hipertenzijos nepavyksta adekvačiai kontroliuoti antihipertenziniais vaistais arba pacientui kyla hipertenzinė krizė ar hipertenzinė encefalopatija, gydymą Equidacent preparatu reikia išvis nutraukti.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES) (žr. 4.8 skyrių)

Gaunama retų pranešimų, kad bevacizumabu gydytiems pacientams atsiranda požymių ir simptomų, kurie būdingi UGES, retai pasitaikančiam nervų sistemos sutrikimui, kurio metu, tarp kitų, gali būti šie požymiai ir simptomai: priepuoliai, galvos skausmas, pakitusi psichinė būsena, sutrikęs regėjimas

ar žievinis aklumas, susiję su hipertenzija arba be jos. UGES diagnozę reikia patvirtinti smegenų vaizdiniu, geriausia magnetinio rezonanso tomografijos (MRT), tyrimu. Ar saugu pacientams, kuriems anksčiau buvo UGES, vėl skirti bevacizumabo, nežinoma.

Proteinurija (žr. 4.8 skyrių)

Bevacizumabu gydomiems pacientams, kuriems buvo hipertenzija, gali būti didesnė proteinurijos rizika. Yra duomenų, leidžiančių manyti, kad visų laipsnių (pagal JAV nacionalinio vėžio instituto - bendruosius nepageidaujamų reiškinių toksiškumo kriterijus [NVI-BNRTK 3 versiją]) proteinurija gali būti susijusi su doze. Prieš skiriant vaisto ir gydymo juo metu rekomenduojamas proteinurijos stebėjimas, atliekant šlapimo analizę. 4-ojo laipsnio proteinurija (nefrozinis sindromas) nustatyta iki 1,4 % pacientų, kuriems buvo skirta bevacizumabo. Pacientams, kuriems išsivysto nefrozinis sindromas (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją), gydymą reikia išvis nutraukti.

Arterijų tromboembolija (žr. 4.8 skyrių)

Klinikinių tyrimų metu arterinės tromboembolijos reakcijų, įskaitant smegenų kraujotakos sutrikimus (SKS), praeinančius smegenų išemijos priepuolius (PSIP) ir miokardo infarktus (MI), dažniau pasitaikė pacientams, vartojantiems bevacizumabą kartu su chemoterapiniais vaistais, negu tiems, kurie buvo gydomi vien chemoterapiniais vaistais.

Gydomiems bevacizumbu ir chemoterapiniais vaistais pacientams, kuriems jau buvo arterinė tromboembolizacija, diabetas ar vyresniems nei 65 metų pacientams, gydymo metu gresia didesnė tromboembolinių reakcijų rizika. Šiuos pacientus gydyti Equidacent preparatu reikia atsargiai.

Pacientams, kuriems atsirado arterinės tromboembolijos reakcijų, gydymą preparatu reikia išvis nutraukti.

Venų tromboembolizacija (žr. 4.8 skyrių)

Pacientams, gydomiems bevacizumabu, gali kilti venų tromboembolinių reakcijų, įskaitant plaučių emboliją, atsiradimo pavojus.

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastaziniu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms skiriama bevacizumabo kartu su paklitakseliu ir cisplatina, gali padidėti venų tromboembolijų pasireiškimo rizika.

Pacientams, kuriems atsiranda gyvybei pavojingų (4 laipsnio) tromboembolinių reakcijų, įskaitant plaučių emboliją (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją), Equidacent vartojimą reikia nutraukti. Pacientus, kuriems yra <3 laipsnio tromboembolinių reiškinių (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją), būtina atidžiai stebėti.

Kraujavimas

Bevacizumabu gydomiems pacientams yra padidėjusi kraujavimo, ypač su naviku susijusio kraujavimo rizika. Pacientams, kuriuos gydant bevacizumabu atsiranda 3 arba 4 laipsnio kraujavimas (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją), Equidacent reikia išvis nebeskirti (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai, turintys negydytų CNS metastazių, nustatytų vaizdo gavimo procedūromis arba požymiais ir simptomais, kaip įprasta, iš klinikinių bevacizumabo tyrimų buvo pašalinti. Dėl to atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metu kraujavimo į CNS ateičioje rizika šiems pacientams nebuvo įvertinta (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia nuolat stebėti, ar neatsirado kraujavimo į CNS požymių bei simptomų, ir intrakranijinio kraujavimo atveju gydymą Equidacent preparatu nutraukti.

Apie bevacizumabo saugumo pobūdį pacientams, sergantiems įgimta hemoragine diateze, įgyta koagulopatija, arba pacientams, prieš vaisto paskyrimą gaunantiems visą antikoagulantų dozę

tromboembolizacijai gydyti, informacijos nėra, nes šie pacientai nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus. Dėl to šiems pacientams prieš skiriant vaisto reikalingas atsargumas. Tačiau atrodo, kad pacientams, kuriems gydymo metu atsirado venų trombozė, ir kurie gydyti visa varfarino doze kartu su bevacizumabu, 3 ar didesnio laipsnio kraujavimas nepadažnėjo (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją).

Kraujavimas iš plaučių / skrepliavimas krauju

Nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kurie gydomi bevacizumabu, gresia sunkaus ir kartais mirtino kraujavimo iš plaučių / skrepliavimo krauju pavojus. Pacientams, kurie neseniai kraujavo iš plaučių / skrepliavo krauju (> 2,5 ml raudono kraujo), bevacizumabo skirti negalima.

Aneurizmos ir arterijų disekacijos

KEAF reakcijų sekos inhibitorių vartojimas gali paskatinti aneurizmų ir (arba) arterijos disekacijų vystymąsi pacientams, kuriems diagnozuota arba nediagnozuota hipertenzija. Prieš pradėdami gydyti Equidacent, reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokių rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau diagnozuota aortos aneurizma.

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN) (žr. 4.8 skyrių)

Gauta pranešimų, kad klinikinių tyrimų metu atsirado SŠN atitinkančių reakcijų. Šios reakcijos buvo įvairios - nuo besimptomio kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimo iki simptominio SŠN, kurį reikėjo gydyti arba pacientą hospitalizuoti. Bevacizumabą reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems kliniškai reikšminga širdies ir kraujagyslių sistemos liga, pavyzdžiui, anksčiau nustatyta koronarine širdies liga arba staziniu širdies nepakankamumu.

Dauguma pacientų, kuriems išryškėjo SŠN, sirgo metastaziniu krūties vėžiu ir anksčiau buvo gydyti antraciklinais, jiems anksčiau taikyta kairiosios krūtinės ląstos pusės radioterapija ar buvo kitų SŠN rizikos veiksnių.

AVF3694g tyrimo metu pacientams, kuriems buvo skiriamas gydymas antraciklinais ir kurie anksčiau pastarųjų vaistų nebuvo vartoję, nebuvo pastebėta padidėjusio visų sunkumo laipsnių SŠN pasireiškimo dažnio, lyginant antraciklinus ir bevacizumabą vartojusiųjų grupę su vien antraciklinus vartojusiųjų grupę. 3 laipsnio ar sunkesnio SŠN atvejų kiek dažniau pasireiškė pacientams, vartojusiems bevacizumabo kartu su chemoterapija, nei tiems, kuriems buvo skiriama vien chemoterapija. Tai atitinka ir kitų tyrimų, kuriuose dalyvavo metastaziniu krūties vėžiu sergantys pacientai ir kurių metu šiems pacientams kartu nebuvo skiriamas gydymas antraciklinais, rezultatus (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją) (žr. 4.8 skyrių).

Neutropenija ir infekcijos (žr. 4.8 skyrių)

Pastebėta, kad pacientams, kurie gydomi kai kuriais kaulų čiulpus pažeidžiančiais chemoterapiniais vaistais + bevacizumabu, palyginti su vien chemoterapija, padažnėjo sunki neutropenija, karščiavimo neutropenija arba infekcija kartu su sunkia neutropenija arba be jos (įskaitant kelis mirties atvejus). Daugiausia tai buvo pastebėta NSLPV ar mKV gydymui taikant derinius su platinos preparatais ar taksanais bei persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastaziniu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms skiriant derinius su paklitakseliu ir topotekanu.

Padidėjusio jautrumo reakcijos ir (arba) infuzijos reakcijos (žr. 4.8 skyrių)

Pacientams gali būti infuzijos ir (arba) padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškimo pavojus. Bevacizumabo infuzijos metu ir po jos rekomenduojama pacientą atidžiai stebėti, kaip ir atliekant bet kokio humanizuoto monokloninio antikūno infuziją. Jei reakcija pasireiškia, infuziją reikia nutraukti ir pradėti tinkamą gydymą. Sisteminga premedikacija yra nepagrįsta.

Žandikaulio osteonekrozė (ŽON) (žr. 4.8 skyrių)

Gauta pranešimų apie pasireiškusius žandikaulio osteonekrozės atvejus vėžiu sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi bevacizumabu; daugeliui pacientų anksčiau arba kartu su bevacizumabu buvo skiriama į veną švirkščiamų bisfosfonatų, kurių vartojimas yra žinomas ŽON pasireiškimo rizikos veiksnys. Reikia laikytis atsargumo priemonių, kai bevacizumabo ir intraveninių bisfosfonatų skiriama kartu arba vieną po kito.

Invazinės odontologinės procedūros taip pat yra žinomas rizikos veiksnys. Prieš pradėdant skirti gydymą Equidacent reikia apsvarstyti odontologinio ištyrimo ir tinkamų profilaktinių odontologinių priemonių būtinybę. Jei įmanoma, pacientams, kurie anksčiau vartojo arba šiuo metu vartoja į veną švirkščiamų bisfosfonatų, reikia vengti invazinių odontologinių procedūrų.

Vartojimas į stiklakūnį

Equidacent farmacinė forma nėra sukurta vartoti į stiklakūnį.

Akių sutrikimai

Po bevacizumabo vartojimo neįteisintu būdu į stiklakūnį, naudojant vaistinį preparatą iš vėžiu sergantiems pacientams gydyti skirtų į veną vartojamo vaistinio preparato flakonų, buvo pranešta apie atskirus ar grupinius sunkių nepageidaujamų akių sutrikimų pasireiškimo atvejus. Šie reiškiniai apėmė infekcinį endoftalmitą, vidinį akies uždegimą, pvz., sterilųjį endoftalmitą, uveitą ar vitritą, tinklainės atšoką, tinklainės pigmento epitelinę įplyšą, akispūdžio padidėjimą, kraujavimą į akies vidų, įskaitant kraujavimą į stiklakūnį ar tinklainę ir junginės kraujosruvą. Kai kurie iš šių reiškinių sukėlė įvairaus laipsnio regėjimo sutrikimą, įskaitant negrįžtamo aklumo atvejus.

Sisteminis poveikis vartojant vaistą į stiklakūnį

Į stiklakūnį suleidus KEAF aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų, nustatytas sisteminėje kraujotakoje cirkuliuojančių KEAF koncentracijos sumažėjimas. Į stiklakūnį suleidus KEAF inhibitorių, gauta pranešimų apie sisteminių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant ne akių kraujosruvų ir arterinių tromboembolijų, pasireiškimo atvejus.

Kiaušidžių funkcijos nepakankamumas ir poveikis vaisingumui

Bevacizumabas gali sutrikdyti moterų vaisingumą (žr. 4.6 ir 4.8 skyrius). Todėl prieš pradėdant gydyti bevacizumabu vaisingo amžiaus pacientę, būtina su ja aptarti vaisingumo išsaugojimo būdus.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Sorbitolis

Šiame vaistiniame preparate yra sorbitolio (E420). Šio vaistinio preparato negalima skirti ir jo neturėtų vartoti pacientai su įgimtu fruktozės netoleravimu (IFN).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Priešnavikinių preparatų poveikis bevacizumabo farmakokinetikai

Tiriant chemoterapijos poveikį bevacizumabo farmakokinetikai, remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatais, jokios kliniškai svarbios sąveikos nepastebėta. Pacientų, gydytų vien bevacizumabu, palyginti su pacientais, vartojusiais bevacizumabą kartu su interferonu alfa-2a, erlotinibu arba chemoterapiniais preparatais (IFL, 5-FU/LV, karboplatina / paklitakseliu, kapecitabinu, doksorubicinu arba cisplatina / gemcitabinu), bevacizumabo klirensas nei statistiškai, nei poveikiu klinikai reikšmingai nesiskyrė.

Bevacizumabo poveikis kitų priešnavikinių preparatų farmakokinetikai

Nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingos sąveikos, tiriant bevacizumabo poveikį kartu vartojamų interferono alfa-2a, erlotinibo (ir jo veikliojo metabolito OSI-420) arba chemoterapinių preparatų irinotekano (ir jo veikliojo metabolito SN38), kapecitabino, oksaliplatinos (matuojant laisvosios platinos kiekį ir bendrąjį platinos kiekį) bei cisplatinos farmakokinetikai. Išvadų apie bevacizumabo poveikį gemcitabino farmakokinetikai pateikti negalima.

Bevacizumabo ir sunitinibo malato derinys

Dviejų klinikinių tyrimų metu gydant pacientus, sergančius metastazine inkstų ląstelių karcinoma, 7 iš 19 pacientų, gydytų bevacizumabo (po 10 mg/kg kas dvi savaites) ir sunitinibo malato (po 50 mg per parą) deriniu, nustatyta mikroangiopatinė hemolizinė anemija (MAHA).

MAHA –tai hemolizinis sutrikimas, kuris gali pasireikšti eritrocitų fragmentacija, anemija ir trombocitopenija. Be to, kai kuriems šių pacientų buvo pastebėta hipertenzija (įskaitant hipertenzinę krizę), padidėjusi kreatinino koncentracija ir neurologinių simptomų. Visi šie reiškiniai, nustojus vartoti bevacizumabo ir sunitinibo malato, išnyko (žr. 4.4 skyrių, skirsnius „Hipertenzija“, „Proteinurija“, „UGES“).

Derinys su platinos preparatais ar taksanais (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)

Pastebėta, kad daugiausia tiems pacientams, kuriems NSLPV ar mKV gydymui buvo taikyti deriniai su platinos preparatais ar taksanais, padažnėjo sunki neutropenija, karščiavimo neutropenija arba infekcija kartu su sunkia neutropenija arba be jos (įskaitant kelis mirties atvejus).

Radioterapija

Radioterapijos ir bevacizumabo derinio saugumas ir veiksmingumas neištirti.

EAFR monokloniniai antikūnai kartu su chemoterapija bevacizumabu

Sąveikos tyrimų neatlikta. MGTK sergantiems pacientams gydyti negalima skirti monokloninių antikūnų prieš EGFR kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra bevacizumabo. Atsitiktinės atrankos III fazės tyrimų (PACCE ir CAIRO-2), kuriuose dalyvavo mGTK sergantys pacientai, rezultatai rodo, kad monokloninių antikūnų prieš EGFR, atitinkamai, panitumumabo ir cetuksimabo vartojimas kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra bevacizumabo, yra susijęs su sumažėjusiais išgyvenamumo iki ligos progresavimo ir (arba) bendrojo išgyvenamumo rodikliais bei su padidėjusiu toksinio poveikio dažniu, lyginant su vien bevacizumabą ir chemoterapiją vartojusiųjų grupe.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys gydymo Equidacent metu (ir iki 6 mėnesių po gydymo) privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Klinikinių tyrimų duomenų apie bevacizumabo vartojimą nėščioms moterims nėra. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį jo poveikį dauginimosi funkcijai, įskaitant ir apsigimimus (žr. 5.3 skyrių). Kaip žinoma, IgG prasiskverbia pro placentą ir tikėtina, kad bevacizumabas slopins vaisiaus angiogenezę ir tokiu būdu, vartojant jį nėštumo laikotarpiu, sukels sunkių apsigimimų. Vaistui patekus į rinką pastebėta vaisiaus apsigimimų atvejų toms moterims, kurios vartojo vien bevacizumabą arba jį kartu su žinomą embriotoksinį poveikį sukeliančiais chemoterapijos preparatais (žr. 4.8 skyrių).

Equidacent negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Ar bevacizumabo patenka į moters pieną, nežinoma.. Kadangi motinos IgG patenka į pieną ir bevacizumabas gali pažeisti kūdikio augimą bei raidą (žr. 5.3 skyrių), gydymo laikotarpiu, taip pat mažiausiai šešis mėnesius po paskutinės bevacizumabo dozės moteris privalo kūdikio nežindyti.

Vaisingumas

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais parodė, kad bevacizumabas gali turėti nepageidaujamą poveikį patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). III fazės tyrimo metu storosios žarnos vėžiu sergantiems pacientams skiriant adjuvantinį gydymą ir įvertinus moterų prieš menopauzę pogrupio duomenis nustatyta, kad bevacizumabo vartojusiųjų grupėje dažniau nei kontrolinėje grupėje pasireiškė naujų kiaušidžių funkcijos nepakankamumo atvejų. Nutraukus gydymą bevacizumabu, daugumai pacienčių kiaušidžių funkcija atsistatė. Ilgalaikis gydymo bevacizumabu poveikis vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Bevacizumabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau gauta pranešimų apie bevacizumabą vartojusiems pacientams pasireiškusių mieguistumo ir sinkopių atvejus (žr. 1 lentelę 4.8 skyriuje). Jeigu pacientams pasireiškia simptomų, kurie sutrikdo jų regėjimą, koncentraciją arba gebėjimą laiku reaguoti, pacientams reikia patarti, kad nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, kol simptomai neišnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendras bevacizumabo saugumo profilis remiasi daugiau nei 5 700 pacientų klinikinių tyrimų duomenimis, kai pacientai, sergantys įvairiais piktybiniais navikais, daugiausia gydyti bevacizumabo ir chemoterapinių vaistų deriniu.

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos buvo:

- skrandžio ir žarnų perforacijos (žr. 4.4 skyrių);
- kraujavimas, įskaitant kraujavimą iš plaučių / skrepliavimą krauju, kuris dažniau kilo pacientams, sergantiems nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu (žr. 4.4 skyrių);
- arterijų tromboembolizacija (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, vartojantiems bevacizumabą per klinikinius tyrimus, dažniausios pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo: hipertenzija, nuovargis arba astenija, viduriavimas ir pilvo skausmas.

Klinikinių saugumo duomenų analizės leidžia manyti, kad vartojantiems bevacizumabą pacientams hipertenzija ir proteinurija galbūt priklauso nuo dozės.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

Šiame skyriuje išvardytų nepageidaujamų poveikių dažniai įvardijami naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni ($>1/10$); dažni (nuo $>1/100$ iki $<1/10$); nedažni (nuo $>1/1\,000$ iki $<1/100$); reti (nuo $>1/10\,000$ iki $<1/1\,000$); labai reti ($<1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 ir 2 lentelėse išvardytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su kombinuotu bevacizumabo ir įvairių chemoterapinių vaistų vartojimu daugeliui indikacijų.

1 lentelėje nurodytos visos nepageidaujamos reakcijos, kurios išvardytos pagal jų pasireiškimo dažnį ir kurių pasireiškimas buvo įvertintas kaip turintis priežastinį ryšį su bevacizumabo vartojimu, atsižvelgiant į

- panašius dažnius, pastebėtus įvairiose klinikinio tyrimo gydymo grupėse (kai 1–5 sunkumo laipsnių nepageidaujamoms reakcijoms pagal NVI-BNRTK kriterijus nustatytas bent 10 % dažnio skirtumas, palyginti su kontroline grupe, arba 3–5 sunkumo laipsnių nepageidaujamoms reakcijoms pagal NVI-BNRTK kriterijus nustatytas bent 2 % dažnio skirtumas, palyginti su kontroline grupe),
- poregistraciniuose saugumo tyrimuose,
- savanoriškuose pranešimuose,
- epidemiologiniuose tyrimuose arba neintervenciniuose ar stebėjimo tyrimuose,
- ar tiesioginių konkrečių atvejų pranešimų įvertinimą.

2 lentelėje pateikiamas sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis. Sunkios nepageidaujamos reakcijos apibrėžiamos kaip 3–5 sunkumo laipsnių pagal NVI-BNRTK kriterijus nepageidaujami reiškiniai, kuriems klinikinio tyrimo metu nustatytas bent 2 % pasireiškimo dažnio skirtumas, palyginti su kontroline grupe. 2 lentelėje taip pat išvardytos tos nepageidaujamos reakcijos, kurias registruotojas laiko kliniškai reikšmingomis ar sunkiomis.

Vaistui patekus į rinką pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos atitinkamai išvardytos abiejose 1 ir 2 lentelėse. Išsami informacija apie šias vaistiniams preparatams patekus į rinką pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas pateikta 3 lentelėje.

Nepageidaujamos reakcijos toliau pateikiamose lentelėse priskiriamos atitinkamai dažnio grupei pagal didžiausią dažnumą, pastebėtą tiriant bet kurią indikaciją.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kai kurios nepageidaujamos reakcijos yra reakcijos, kurios dažnai pastebimos taikant chemoterapiją, tačiau kartu su chemoterapijai vartojamais vaistiniais preparatais skiriant bevacizumabą, šios reakcijos gali pasunkėti. Tokių reakcijų pavyzdžiais yra vartojant pegiliuoto liposominio doksorubicino ar kapecitabino pasireiškiantis delnų ir padų eritrodizesteizijos sindromas, vartojant paklitakselio ar oksaliplatinos - periferinė sensorinė neuropatija bei vartojant paklitakselio - nagų pakitimai ar alopecija ir vartojant erlotinibo - paronichija.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nurodytos pagal jų pasireiškimo dažnį

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Abscesas ^d , celiulitas, infekcija, šlapimo takų infekcija		Nekrotizuojantis fascitas ^a		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Febrilinė neutropenija, leukopenija, neutropenija ^b , trombocitopenija ^a	Anemija, limfopenija				
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjusio jautrumo, infuzijos reakcijos ^{a,b,d}				

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija, hipomagnezėmija ir hiponatremija	Dehidracija				
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija ^b , dizartrijs, galvos skausmas, pakitęs skonio pojūtis	Galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, sinkopė, mieguistumas		Grižtamosios encefalopatijos sindromas ^{a,b,d}	Hipertenzinė encefalopatija ^a	
Akių sutrikimai	Akių funkcijos pažeidimas, sustiprėjęs ašarojimas					
Širdies sutrikimai		Stazinis širdies nepakankamumas ^{b,d} , supraventrikulinė tachikardija				
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija ^{b,d} , tromboembolizacija (venų) ^{b,d}	Tromboembolizacija (arterijų) ^{b,d} , kraujavimas ^{b,d} , giliųjų venų trombozė				Inkstų trombozinė mikroangiopatija ^{a,b} aneurizmos ir arterijų disekcijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys, rinitas, kraujavimas iš nosies, kosulys	Kraujavimas iš plaučių ar atsikojimas kraujui ^{b,d} , plaučių embolija, hipoksija, disfonija ^a				Plaučių hipertenzija ^a , nosies pertvaros perforacija ^a
Virškinimo trakto sutrikimai	Tiesiosios žarnos hemoragija, stomatitas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas	Skrandžio ir žarnų perforacija ^{b,d} , žarnų perforacija, žarnų nepraeinamumas, žarnų obstrukcija, tiesiosios žarnos ir makšties fistulės ^{d,e} , virškinimo trakto sutrikimas, proktalgija				Virškinimo trakto opa ^a
Kepenų,						Tulžies pūslės

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
tulžies pūslės ir latakų sutrikimai						perforacija ^{a,b}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Žaizdų gijimo komplikacijos ^{b,d} , eksfoliacinis dermatitas, odos sausumas, odos spalvos pakitimas	Plaštakų ir pėdų eritrodizestezijs sindromas				
Skeleto, raumenų ir jungiamųjų audinio sutrikimai	Artralgija, mialgija	Fistulės ^{b,d} , raumenų silpnumas, nugaros skausmas				Žandikaulio osteonekrozė ^{a,b} , ne apatinio žandikaulio osteonekrozė ^{a,f}
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Proteinurija ^{b,d}					
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Kiaušidžių funkcijos nepakankamumas ^{b,c,d}	Dubens skausmas				
Įgimtos, šeiminės ir genetinės ligos						Vaisiaus apsigimimai ^{a,b}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija, nuovargis, karščiavimas, skausmas, gleivinės uždegimas	Letargija				
Tyrimai	Sumažėjęs kūno svoris					

Kai klinikinių tyrimų metu pasireiškę nepageidaujami reiškiniai buvo suklasifikuoti kaip tiek visų sunkumo laipsnių, tiek 3-5-ojo sunkumo laipsnių nepageidaujamos reakcijos, nurodytas tik didžiausias pacientams pastebėtas jų pasireiškimo dažnis. Duomenys nekoreguoti pagal skirtingą gydymo laiką.

^a Išsamesnė informacija nurodyta 3 lentelėje „Poregistraciniu laikotarpiu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos“.

^b Terminas nurodo nepageidaujamų reiškinų grupę, kuri apibūdina medicininę sąvoką, o ne atskirą būklę, arba pirmą MedDRA (angl., Medical Dictionary for Regulatory Activities) žodyno terminą. Ši medicininių terminų grupė gali apimti tą pačią priežastinę patofiziologiją (pvz., arterinių tromboembolijų sąvoka apima galvos smegenų kraujotakos sutrikimą, miokardo infarktą, praeinantį smegenų išemijos priepuolį ir kitas arterinių tromboembolijų reakcijas).

^c Remiantis NSABP C-08 tyrime dalyvavusių 295 pacienčių pogrupio duomenimis.

^d Daugiau informacijos rasite toliau, skyriuje „Atrinktų sunkių nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

- ^e Rektovaginalinės fistulės yra pačios dažniausios virškinimo trakto ir makšties fistulių kategorijoje.
- ^f Pastebėta tik vaikų populiacijoje.

2 lentelė. Sunkios nepageidaujamos reakcijos, nurodytos pagal jų pasireiškimo dažnį

Organų sistemos klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Reta	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Sepsis, celiulitas, pūliniai ^{a,b} , infekcija, šlapimo takų infekcija				Nekrotizuojantis fascitas ^a
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Febrilinė neutropenija, leukopenija, neutropenija ^a , trombocitopenija ^a	Anemija, limfopenija				
Imuninės sistemos sutrikimai						Padidėjusio jautrumo, infuzijos reakcijos ^{a,b,c}
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Dehidratacija, hiponatremija				
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija ^a	Smegenų kraujotakos sutrikimas, sinkopė, mieguistumas, galvos skausmas				Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas ^{a,b,c} , hipertenzinė encefalopatija ^c
Širdies sutrikimai		Stazinis širdies nepakankamumas ^{a,b} , supraventrikulinė tachikardija				
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija ^{a,b}	Arterijų tromboembolizacija ^{a,b} , hemoragija ^{a,b} , tromboembolizacija (venų) ^{a,b} , giliųjų venų trombozė				Inkstų trombozinė mikroangiopatija ^{b,c} , Aneurizmos ir arterijų disekacijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kraujavimas iš plaučių / skrepliavimas krauju ^{a,b} , plaučių embolija, epistazė, dusulys, hipoksija				Plaučių hipertenzija ^c , nosies pertvaros perforacija ^c
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas	Žarnų perforacija, žarnų nepraeinamumas, žarnų obstrukcija, tiesiosios žarnos ir makšties fistulės ^{c,d} , virškinimo trakto				Virškinimo trakto perforacija ^{a,b} , virškinimo trakto opa ^c , tiesiosios žarnos hemoragija

Organų sistemos klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Reta	Labai retas	Dažnis nežinomas
		sutrikimas, stomatitas, proktalgija				
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai						Tulžies pūslės perforacija ^{b,c}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Žaizdų gijimo komplikacijos ^{a,b} , plaštakų ir pėdų eritrodizestezių sindromas				
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Fistulės ^{a,b} , mialgija, artralgija, raumenų silpnumas, nugaros skausmas				Žandikaulio osteonekrozė ^{b,c}
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Proteinurija ^{a,b}				
Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai		Dubens skausmas				Kiaušidžių funkcijos nepakankamumas ^{a,b}
Įgimtos, šeiminės ir genetinės ligos						Vaisiaus apsigimimai ^{a,c}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija, nuovargis	Skausmas, letargija, gleivinės uždegimas				

2 lentelėje nurodytas sunkių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis. Sunkios nepageidaujamos reakcijos apibrėžiamos kaip 3-5-ojo sunkumo laipsnių pagal NVI-BNRTK kriterijus nepageidaujami reiškiniai, kuriems klinikinių tyrimų metu nustatytas bent 2 % pasireiškimo dažnio skirtumas, lyginant su palyginamąja grupe. 2 lentelėje taip pat išvardytos tos nepageidaujamos reakcijos, kurias registruotojas laiko kliniškai reikšmingomis ar sunkiomis. Šios kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė klinikinių tyrimų metu, tačiau 3-5-ojo sunkumo laipsnių reakcijų pasireiškimo dažnis neviršijo bent 2 % dažnių skirtumo slenksčio, lyginant su palyginamąja grupe. 2 lentelėje taip pat išvardytos kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos, kurios pastebėtos tik vaistui patekus į rinką, todėl jų pasireiškimo dažnis ir sunkumas pagal NVI-BNRTK kriterijus nežinomi. Taigi, šios kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos nurodytos tame 2 lentelės stulpelyje, kuris pavadintas „Dažnis nežinomas“.

^a Terminas nurodo nepageidaujamų reiškinių grupę, kuri apibūdina medicininę sąvoką, o ne atskirą būklę, arba pirmą MedDRA (angl. „Medical Dictionary for Regulatory Activities“) žodyno terminą. Ši medicininių terminų grupė gali apimti tą pačią priežastinę

- patofiziologiją (pvz., arterinės tromboembolinės reakcijos apima galvos smegenų kraujotakos sutrikimą, miokardo infarktą, praeinantį smegenų išemijos priepuolį ir kitas arterinių tromboembolijų reakcijas).
- ^b Daugiau informacijos rasite toliau, skyriuje „Atrinktų sunkių nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.
- ^c Išsamesnė informacija nurodyta 3 lentelėje „Poregistraciniu laikotarpiu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos“.
- ^d Rektovaginalinės fistulės yra pačios dažniausios virškinimo trakto ir makšties fistulių kategorijoje.

Atrinktų sunkių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Skrandžio ir žarnų perforacijos ir fistulės (žr. 4.4 skyrių)

Su bevacizumabo vartojimu buvo susijusios sunkios skrandžio ir žarnų perforacijos.

Pranešama, kad klinikinių tyrimų metu skrandžio ir žarnų perforacijų pasitaikė mažiau nei 1 % pacientų, kurie sirgo neplokščialąstelinio nesmulkiająstelinio plaučių vėžiu, iki 1,3 % pacientų, sergančių metastaziniu krūties vėžiu, iki 2 % pacientų, sergančių metastaziniu inkstų ląstelių vėžiu, ar pacienčių, sergančių kiaušidžių vėžiu, bei iki 2,7 % (įskaitant virškinimo trakto fistulę ir abscesą) pacientų, sergančių metastaziniu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu. Persistuojančiu, recidyvavusiu ar ėmetastaziniu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-0240) duomenimis, skrandžio ir žarnų perforacijų (visų sunkumo laipsnių) nustatyta 3,2 % pacienčių, o visoms joms anksčiau buvo skirta radioterapija dubens srityje.

Šių pasireiškusių reiškinių pobūdis ir sunkumas buvo įvairūs – nuo paprasto rentgeninio tyrimo metu matomo laisvo oro, kuris rezorbavosi be gydymo, iki žarnos perforacijos ir pilvo absceso bei paciento mirties. Kai kuriais atvejais jau buvo intraabdominis uždegimas, kurį sukėlė skrandžio opaligė, naviko nekrozė, divertikulitas arba su chemoterapija susijęs kolitas.

Pranešta, kad maždaug dėl trečdaliai sunkių skrandžio ir žarnų perforacijų, kurios atsirado 0,2 %-1 % visų bevacizumabu gydytų pacientų, pacientai mirė.

Su bevacizumabu atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, virškinimo trakto fistulių (visų sunkumo laipsnių) pasireiškimo dažnis buvo iki 2 % pacientų, kurie sirgo metastaziniu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, ar pacienčių, kurios sirgo kiaušidžių vėžiu, tačiau šių reiškinių rečiau pastebėta ir pacientams, segantiems kitų tipų vėžiu.

Virškinimo trakto ir makšties fistulės tyrimo GOG-0240 metu

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastaziniu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo duomenimis, virškinimo trakto ir makšties fistulių pasireiškimo dažnis buvo 8,3 % bevacizumaną vartojusiųjų grupėje ir 0,9 % palyginamojoje grupėje, o visoms šioms pacientėms anksčiau buvo skirta radioterapija dubens srityje. Virškinimo trakto ir makšties fistulių susidarymo dažnis bevacizumabo ir chemoterapijos preparatus vartojusiųjų grupėje buvo didesnis toms pacientėms, kurioms vėžys recidyvavo anksčiau skirtos radioterapijos lauke (16,7 %), lyginant su pacientėmis, kurioms anksčiau nebuvo skirta radioterapija ir (arba) kurioms anksčiau skirtos radioterapijos srityje nenustatyta vėžio recidyvo (3,6 %). Virškinimo trakto ir makšties fistulių susidarymo dažnis palyginamojoje grupėje, kurios pacientėms buvo skirta vien chemoterapija, buvo atitinkamai 1,1 % ir 0,8 %. Pacientėms, kurioms atsiranda virškinimo trakto ir makšties fistulių, taip pat gali pasireikšti žarnų obstrukcija bei joms gali reikėti atlikti chirurgines intervencijas ar suformuoti stomą.

Ne virškinimo trakto fistulės (žr. 4.4 skyrių)

Su bevacizumabo vartojimu buvo susiję sunkūs, įskaitant mirtinus, fistulių susidarymo atvejai.

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastaziniu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (GOG-240) duomenimis, 1,8 % bevacizumabą vartojusių pacienčių ir 1,4 % palyginamosios

grupės pacienčių nustatyta ne virškinimo trakto makšties, šlapimo pūslės ar moters lytinių takų fistulių.

Nedažnas ($> 0,1\%$ iki $< 1\%$) fistulės, kurios susidaro kitose kūno vietose nei virškinimo traktas (pvz., bronchopleurinė ar tulžies takų fistulės), pastebėtos vartojant vaisto įvairioms indikacijoms. Apie fistules taip pat pranešama vartojantiems vaisto po jo registracijos.

Pranešimų duomenimis, fistulių atsiradimo laikas gydymo metu buvo įvairus – nuo vienos savaitės iki daugiau nei vieno metų nuo bevacizumabo vartojimo pradžios, dažniausiai per pirmuosius 6 gydymo mėnesius.

Žaizdos gijimas (žr. 4.4 skyrių)

Kadangi bevacizumabas gali blogai veikti žaizdos gijimą, pacientai, kuriems per pastarąsias 28 dienas atlikta didesnė operacija, į III fazės klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti.

Klinikinių tyrimų metu gydant metastazine gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma sergančius pacientus, kuriems 28–60 dienų prieš gydymo bevacizumabu pradžią atlikta didesnė operacija, pooperacinio kraujavimo ar žaizdų gijimo komplikacijų rizika nepadidėjo. Jeigu pacientas buvo gydomas bevacizumabu operacijos metu, pastebėta, kad per 60 dienų po didesnės operacijos atsiradusių pooperacinio kraujavimo arba žaizdos gijimo komplikacijų pasitaikė dažniau. Jų dažnis buvo nuo 10% ($4/40$) iki 20% ($3/15$).

Yra pastebėta su bevacizumabo vartojimu susijusių sunkių, kartais mirtinų, žaizdų gijimo komplikacijų, įskaitant anastomozės komplikacijas.

Lokaliai recidyvuojančio ir metastazinio krūties vėžio tyrimų metu tarp bevacizumabu gydytų pacientų 3-5 laipsnio žaizdos gijimo komplikacijų pastebėta iki $1,1\%$ pacientų, palyginti su iki $0,9\%$ pacientų iš kontrolinių grupių (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją).

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo kiaušidžių vėžio sirgusios pacientės, metu 3-5 laipsnio žaizdos gijimo komplikacijų pastebėta iki $1,8\%$ bevacizumabo vartojusių grupėje, palyginus su $0,1\%$ kontrolinės grupės pacienčių (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją).

Hipertenzija (žr. 4.4 skyrių)

Klinikinių tyrimų, išskyrus JO25567 tyrimą, metu nustatytas bendrasis hipertenzijos (visų laipsnių) pasireišimo dažnis svyravo iki $42,1\%$ bevacizumabą vartojusių pacientų grupėse, lyginant su iki 14% dažniu palyginamųjų preparatų vartojusių grupėse. Bendrasis 3-4 laipsnio (pagal NVI-BNRTK) hipertenzijos pasireišimo dažnis bevacizumabą vartojusiems pacientams buvo nuo $0,4\%$ iki $17,9\%$. 4 laipsnio hipertenzija (hipertenzinė krizė) pasitaikė iki $1,0\%$ bevacizumabu ir chemoterapiniais vaistais gydytų pacientų, palyginti su iki $0,2\%$ pacientų, kuriems taikyta vien tokia pat chemoterapija.

JO25567 tyrimo metu visų laipsnių hipertenzijos atvejų nustatyta $77,3\%$ pacientų, kurie sirgo neplokščialastelinio NSLPV, kai buvo nustatyta aktyvinančių EAFR mutacijų, ir kuriems kaip pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų buvo skirta bevacizumabo bei erlotinibo derinio, palyginus su $14,3\%$ pacientų, kuriems buvo skiriama vien erlotinibo. 3-iojo laipsnio hipertenzijos pasireišimo dažnis tarp bevacizumabo ir erlotinibo derinį vartojusių pacientų buvo $60,0\%$, lyginant su $11,7\%$ dažniu tarp vartojusių vien erlotinibą. Nebuvo nustatyta nė vieno 4-ojo ar 5-ojo laipsnių hipertenzijos atveju.

Dažniausiai hipertenzija buvo tinkamai kontroliuojama geriamaisiais antihipertenziniais vaistais, tokiais kaip angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, diuretikais ir kalcio kanalų blokatoriais. Dėl hipertenzijos retai prireikė nutraukti gydymą bevacizumabu arba pacientą guldyti į lignonę.

Aprašyti labai reti hipertenzinės encefalopatijos, nuo kurios kai kurie pacientai mirė, atvejai.

Su bevacizumabu susijusios hipertenzijos rizika nekoreliavo su pacientų pradine būkle, sergama liga ar kartu taikomu gydymu.

Užpakalinės grižtamosios encefalopatijos sindromas (žr. 4.4 skyrių)

Gaunama retų pranešimų, kad bevacizumabu gydytiems pacientams atsiranda požymių ir simptomų, kurie būdingi UGES, retai pasitaikančiam nervų sistemos sutrikimui. Šio sutrikimo metu gali pasireikšti toliau išvardyti požymiai: priepuoliai, galvos skausmas, pakitusi psichinė būseną, sutrikęs regėjimas ar žievinis aklumas, susiję su hipertenzija arba be jos. Klinikinis UGES pasireiškimas dažnai būna nespecifinis, todėl diagnozę reikia patvirtinti smegenų vaizdiniu, geriausia MRT, tyrimu.

Pacientams, kuriems išryškėja UGES, rekomenduojama kaip galima anksčiau atpažinti šio sutrikimo simptomus ir nedelsiant skirti specifinį simptominių gydymą, įskaitant hipertenzijos kontroliavimą (jeigu kartu pasireiškia sunki nekontroliuojama hipertenzija), kartu nutraukiant bevacizumabo vartojimą. Nutraukus gydymą, per kelias dienas simptomai paprastai išnyksta ar palengvėja, nors kai kuriems pacientams liko tam tikrų neurologinių pasekmių. Ar saugu pacientams, kuriems anksčiau buvo UGES, vėl skirti bevacizumabo, nežinoma.

Visų klinikinių tyrimų metu nustatyti 8 UGES atvejai. Dviems iš šių aštuonių atvejų sutrikimas nebuvo patvirtintas radiologiškai atlikus MRT tyrimą.

Proteinurija (žr. 4.4 skyrių)

Klinikinių tyrimų metu proteinurija nustatyta nuo 0,7 % iki 54,7 % pacientų, vartojusių bevacizumabą.

Proteinurijos sunkumas svyravo nuo kliniškai besimptomės, trumpalaikės proteinurijos, kai buvo tik baltymų pėdsakų, iki nefrozinio sindromo; dažniausiai buvo 1 laipsnio proteinurija (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją). Kaip pranešama, 3 laipsnio proteinurija buvo iki 10,9 % gydytų pacientų. 4 laipsnio proteinurija (nefrozinis sindromas) pastebėta iki 1,4 % gydytų pacientų. Prieš pradedant gydyti Equidacent preparatu, rekomenduojama ištirti, ar nėra proteinurijos. Daugumos klinikinių tyrimų metu, kai baltymo šlapime buvo ≥ 2 g/24 val., bevacizumabo neskirta tol, kol baltymo kiekis šlapime sumažėjo iki < 2 g/24 val.

Hemoragija (žr. 4.4 skyrių)

Klinikinių tyrimų metu, gydant pacientus pagal visas indikacijas, bendras 3–5 laipsnio pagal NVI-BNRTK 3 versiją kraujavimo dažnis svyravo nuo 0,4 % iki 6,9 % bevacizumabu gydytų pacientų, palyginti su iki 4,5 % kontrolinės grupės pacientų, kuriems taikyta chemoterapija.

Persistuojančių, recidyvavusių ar metastazinių gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-240) duomenimis, 3-5 laipsnio kraujavimo atvejų pasireiškė iki 8,3 % pacienčių, kurioms buvo skirta bevacizumabo kartu su paklitakseliu ir topotekanu, lyginant su iki 4,6 % pacienčių, kurioms buvo skiriama paklitakselio ir topotekano.

Kraujavimas, kuris pastebėtas klinikinių tyrimų metu, daugiausia buvo susijęs su naviku (žr. toliau), taip pat pasitaikė menkų mukokutaninių hemoragijų (pvz., kraujavimas iš nosies).

Su naviku susijusi hemoragija (žr. 4.4. skyrių)

Stipresnis arba labai gausus kraujavimas iš plaučių/skrepliavimas krauju pastebėtas pirmiausiai tiriant pacientus, kurie sirgo nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu (NSLPV). Vieninteliai kintami dydžiai, kurie statistiškai ryškiai koreliavo su kraujavimu, buvo gydymas bevacizumabu ir plokščių ląstelių histologija. Pacientai, kurie sirgo nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu (NSLPV) ir histologiškai buvo nustatytos plokščios ląstelės arba mišrių ląstelių tipas, kuriame vyraavo plokščios ląstelės, į tolesnius III fazės tyrimus nebuvo įtraukti, tuo tarpu pacientai, kurių navikų histologija buvo nežinoma – įtraukti.

Pacientams, sergantiems NSLPV, išskyrus atvejus, kai histologiškai dominavo plokščiosios ląstelės, visų laipsnių hemoraginių reiškinių buvo pastebėta iki 9,3 % bevacizumabu + chemoterapiniais preparatais gydytų pacientų, palyginti su iki 5 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija. 3–5 laipsnio kraujavimas buvo pastebėtas iki 2,3 % pacientų, gydytų bevacizumabu + chemoterapiniais preparatais, palyginti su < 1 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija (pagal NVI–BNRTK 3 versiją). Stipresnis arba labai gausus kraujavimas iš plaučių/atsikosėjimas krauju gali atsirasti staiga, ir iki dviejų trečdalių pacientų, kuriems buvo sunkus kraujavimas iš plaučių, mirė.

Pranešama, kad sergantiems gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu pasitaikiusios virškinimo trakto hemoragijos, tarp jų tiesiosios žarnos kraujavimas ir melena, vertintos kaip su naviku susijusios hemoragijos.

Su naviku susijusi hemoragija taip pat retai pastebėta, kai buvo kitų tipų ir kitos vietos navikų, įskaitant kraujavimo centrinėje nervų sistemoje (CNS) atvejus, kai pacientai turėjo CNS metastazių (žr. 4.4 skyrių).

Atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metu kraujavimo į CNS dažnis bevacizumabu gydomiems pacientams, turintiems negydytų CNS metastazių, iš anksto nebuvo įvertintas. 13 užbaigtų atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenų žvalgomoji retrospektyvi analizė parodė, kad gydant pacientus, kurie turėjo įvairių tipų navikų, 3 iš 91 (3,3 %) paciento, turėjusio metastazių smegenyse, gydymo bevacizumabu metu įvyko kraujavimas į smegenis (visais atvejais 4 laipsnio), palyginti su 1 atveju (5 laipsnio) iš 96 (1 %) pacientų, kuriems gydymas bevacizumabu netaikytas. Dviejų vėlesnių tyrimų duomenų tarpinės analizės metu nustatyta, kad tarp bevacizumabą vartojančių pacientų, turinčių gydytų metastazių smegenyse (tokių pacientų buvo apie 800), 2 laipsnio kraujavimas į CNS pasireiškė vienam iš 83 (1,2 %) tiriamųjų.

Per visus klinikinius tyrimus mukokutaninė hemoragija pastebėta iki 50 % bevacizumabu gydytų pacientų. Dažniausiai tai buvo 1 laipsnio (pagal NVI–BNRTK 3 versiją) kraujavimas iš nosies, kuris truko mažiau nei 5 minutes, nustojo negydomas ir dėl jo nereikėjo kaip nors keisti gydymo bevacizumabu režimo. Klinikiniai saugumo duomenys leidžia manyti, kad nedidelės mukokutaninės hemoragijos (pvz., kraujavimo iš nosies) dažnis gali priklausyti nuo dozės.

Nedidelė mukokutaninė hemoragija iš kitų vietų, pvz., dantenų ar makšties, taip pat pasitaikė rečiau.

Tromboembolizacija (žr. 4.4 skyrių)

Arterijų tromboembolizacija. Buvo pastebėta, kad gydant pacientus bevacizumabu pagal visas indikacijas, padažnėjo arterinių tromboembolinių reiškinių, įskaitant smegenų kraujotakos sutrikimus, miokardo infarktą, praeinančius smegenų išemijos priepuolius ir kitus tromboembolinius reiškinius.

Klinikinių tyrimų metu bendras arterijų tromboembolinių reiškinių dažnis svyravo iki 3,8 %, gydant bevacizumabo turinčiu deriniu, ir iki 2,1 % kontrolinės grupės gydant chemoterapiniais vaistais. Pranešta, kad 0,8 % pacientų, vartojusių bevacizumabą, mirė, palyginti su 0,5 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija. Smegenų kraujotakos sutrikimų (įskaitant praeinančius smegenų išemijos priepuolius) atsirado iki 2,7 % pacientų, gydytų bevacizumabo ir chemoterapijos deriniu, ir iki 0,5 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija. Miokardo infarktas ištiko iki 1,4 % pacientų, gydytų bevacizumabu kartu su chemoterapija, ir iki 0,7 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija.

Į vieną klinikinį tyrimą (AVF2192g), kuriame vertintas bevacizumabo ir 5-fluorouracilo / folino rūgšties derinys, įtraukti pacientai, kurie sirgo metastaziniu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, ir kurių nebuvo galima gydyti irinotekanu. Šio tyrimo metu arterijų tromboembolinių reiškinių pastebėta 11 % (11/100) pacientų, palyginti su 5,8 % (6/104) kontrolinės grupės pacientų, kuriems taikyta chemoterapija.

Venų tromboembolizacija. Klinikinių tyrimų metu venų tromboembolinių reiškinių dažnis pacientams, gydytiems bevacizumabo ir chemoterapijos deriniu, ir pacientams, kuriems taikyta vien chemoterapija, buvo panašus. Venų tromboemboliniai reiškiniai – tai giliųjų venų trombozė, plaučių embolija ir tromboflebitas.

Klinikinių tyrimų metu visų indikacijų atveju bendras venų tromboembolinių reiškinių dažnis gydant pacientus bevacizumabu svyravo nuo 2,8 % iki 17,3 %, palyginti su 3,2–15,6 % kontrolinių grupių pacientų.

Gauta pranešimų, kad 3–5 laipsnio (pagal NVI–BNRTK 3 versiją) venų tromboembolinių reiškinių buvo iki 7,8 % pacientų, kuriems taikyta chemoterapija ir bevacizumabas, palyginti su iki 4,9 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija (visoms indikacijoms, išskyrus persistuojantį, recidyvavusį ar metastazavusį gimdos kaklelio vėžį).

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastaziniu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-240) duomenimis, 3-5 laipsnio venų tromboembolinių reiškinių pasireiškė iki 15,6 % pacienčių, kurioms buvo gydytos bevacizumabu kartu su paklitakseliu ir cisplatina, lyginant su iki 7,0 % pacienčių, kurioms buvo skiriama vien paklitakselio ir cisplatinos.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo venų tromboembolija, kartu su chemoterapija skiriant bevacizumabo gali būti didesnė recidyvo rizika, negu taikant vien chemoterapiją.

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)

Klinikinių tyrimų metu vartojant bevacizumabą, stazinis širdies nepakankamumas (SŠN) pastebėtas visų iki šiol tirtų indikacijų atveju, bet dažniausiai pasitaikė pacientams, sergantiems metastaziniu krūties vėžiu. Keturių III fazės tyrimų (AVF2119g, E2100, BO17708 ir AVF3694g), kuriuose dalyvavo metastaziniu krūties vėžiu sergantys pacientai, duomenimis, 3-iojo (pagal NVI–BNRTK, 3 versiją) ar didesnio laipsnio SŠN pasireiškė iki 3,5 % bevacizumabą kartu su chemoterapija gydytų pacientų, lyginant su iki 0,9 % kontrolinių grupių pacientų. AVF3694g tyrimo, kuriame dalyvavo antraciklinų kartu su bevacizumabu vartoję pacientai, duomenimis, 3-iojo ar didesnio laipsnio SŠN atvejų pasireiškimo dažnis atitinkamose bevacizumabo vartojusiųjų ir kontrolinėje grupėse buvo panašus kaip ir kitų tyrimų, kuriuose dalyvavo metastaziniu krūties vėžiu sergantys pacientai, metu: 2,9 % antraciklinų ir bevacizumabo vartojusiųjų grupėje ir 0 % antraciklinų ir placebo vartojusiųjų grupėje. Be to, AVF3694g tyrimo duomenimis, visų sunkumo laipsnių SŠN atvejų dažnis buvo panašus tiek antraciklinų ir bevacizumabą vartojusiųjų grupėje (6,2 %), tiek antraciklinų ir placebo vartojusiųjų grupėje (6,0 %).

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo sergantieji mKV, metu daugumai pacientų, kuriems išsivystė SŠN, paskyrus tinkamą gydymą vaistais, simptomai ir (arba) kairiojo skilvelio funkcija pagerėjo.

Daugumos bevacizumabo klinikinių tyrimų metu pacientai, kurie jau sirgo II-IV laipsnio SŠN pagal NYHA (Niujorko širdies asociaciją), į tyrimus nebuvo įtraukti, nes apie SŠN riziką šiai populiacijai informacijos nėra.

Ankstesnis antraciklinų vartojimas ir (arba) anksčiau taikytas spindulinis gydymas krūtinės ląstos srityje gali būti SŠN atsiradimo rizikos veiksniai.

Padidėjęs SŠN pasireiškimo dažnis pastebėtas klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo difuzine didelių B ląstelių limfoma sergantys pacientai, metu, kai pacientams bevacizumabo buvo skiriama kartu su didesnei 300mg/m² kūno paviršiaus ploto kumuliacine doksorubicino doze. Šio III fazės klinikinio tyrimo metu buvo lyginamas rituksimabo/ ciklofosfamido/ doksorubicino/ vinkristino/ prednizono (R- CHOP) ir bevacizumabo poveikis su R-CHOP skyrimo be bevacizumabo poveikiu. Nors SŠN pasireiškimo dažnis viršijo stebėtajį anksčiau skiriant gydymą doksorubicinu abejose šiose pacientų grupėse, tačiau R-CHOP ir bevacizumabo vartojusiųjų grupėje SŠN dažnis buvo didesnis. Šie rezultatai rodo, kad atidus klinikinis stebėjimas kartu atliekant atitinkamą kardiologinį vertinimą turi būti vykdomas tiems pacientams, kurių gydymui taikoma didesnė kaip 300 mg/m² kumuliacinė doksorubicino dozė, vartojama kartu su bevacizumabu.

Padidėjusio jautrumo reakcijos ir (arba) infuzijos reakcijos (žr. 4.4 skyrių ir poskyrį Poregistracinę patirtis žemiau)

Kai kurių klinikinių tyrimų metu anafilaksinės ir anafilaktoidinio tipo reakcijos buvo dažniau pastebėtos pacientams, gavusiems bevacizumabo kartu su chemoterapija, nei gydytiems vien chemoterapija. Kai kurių bevacizumabo klinikinių tyrimų metu šios reakcijos buvo dažnos (mažiau kaip 5 % visų bevacizumabu gydytų pacientų).

Infekcijos

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastaziniu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-240) duomenimis, 3-5 laipsnio infekcijų pasireiškė iki 24 % pacienčių, kurioms buvo skirta bevacizumabo kartu su paklitakseliu ir topotekanu, lyginant su iki 13 % pacienčių, kurioms buvo skiriama vien paklitakselio ir topotekano.

Kiaušidžių funkcijos nepakankamumas ir poveikis vaisingumui (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)

III fazės NSABP C-08 tyrimo duomenimis, storosios žarnos vėžiu sirgusiems pacientams skinant adjuvantinį gydymą bevacizumabu, naujų kiaušidžių funkcijos nepakankamumo atvejų (apibūdinamų kaip 3 ar daugiau mėnesių trunkanti amenorėja, FSH koncentracija >30 mTV/ml ir neigiamas serumo P- HCG nėštumo testo rezultatas) pasireiškimas įvertintas 295 moterims prieš menopauzę. Naujų kiaušidžių funkcijos nepakankamumo atvejų pasireiškė 2,6 % pacienčių, vartojusių mFOLFOX6, lyginant su 39,0 % dažniu mFOLFOX6 + bevacizumabo vartojusiųjų grupėje. Nutraukus gydymą bevacizumabu, kiaušidžių funkcija atsistatė 86,2 % moterų, įtrauktų į vertinimą. Ilgalakis gydymo bevacizumabu poveikis vaisingumui nežinomas.

Laboratorinių tyrimų rodmenų nukrypimai nuo normos

Su gydymu Equidacent preparatu gali būti susijęs sumažėjęs neutrofilų skaičius, sumažėjęs leukocitų skaičius ir baltymo skyrimasis su šlapimu.

Per klinikinius tyrimus buvo pastebėta, kad, kai pacientai gydyti bevacizumabu, palyginti su atitinkamomis kontrolinėmis grupėmis, 3 ir 4 laipsnio (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją) laboratorinių tyrimų rodmenų nukrypimų nuo normos skirtumas buvo mažiausiai 2 %: tai - hiperglikemija, sumažėjusi hemoglobino koncentracija, hipokalemija, hiponatremija, sumažėjęs leukocitų skaičius ir padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis (TNS).

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad su bevacizumabo vartojimu buvo susijęs laikinas kreatinino koncentracijos serume padidėjimas (1,5-1,9 karto lyginant su klinikinių tyrimų pradžioje nustatytomis koncentracijų reikšmėmis), tiek kartu su pasireiškusia proteinurija, tiek be jos. Pastebėtas kreatinino koncentracijos serume padidėjimas bevacizumabą vartojusiems pacientams nebuvo susijęs su dažnesniu klinikiniu inkstų veiklos sutrikimo pasireiškimu.

Kitos specialios populiacijos

Senyvi pacientai

Atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad > 65 metų pacientams, palyginti su < 65 metų pacientais, su bevacizumabo vartojimu buvo susijusi padidėjusi arterijų tromboembolijų rizika, įskaitant smegenų kraujotakos sutrikimus (SKS), praeinančius smegenų išemijos priepuolius (PSIP) ir miokardo infarktus (MI). Vyresniems nei 65 metų pacientams, palyginti su < 65 metų pacientais, kitos dažnesnės reakcijos gydant bevacizumabu buvo 3-4 laipsnio leukopenija ir trombocitopenija (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją), visų laipsnių neutropenija, viduriavimas, pykinimas, galvos skausmas ir nuovargis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius, Tromboembolizacija). Vieno klinikinio tyrimo duomenimis, >3 laipsnio hipertenzijos pasireiškimo dažnis vyresniems kaip 65 metų pacientams buvo du kartus didesnis nei jaunesniems asmenims (<65 metų). Tyrimo, kuriame dalyvavo platinos preparatams atspariu recidyvavusiu kiaušidžių vėžiu sirgusios pacientės, duomenimis nustatyta, kad CT + BV grupėje bevacizumabo vartojusioms > 65 metų pacientėms, lyginant su bevacizumabą vartojusiomis < 65 metų pacientėmis, bent 5 % dažniau pasireiškė alopecija, gleivinių uždegimas, periferinė sensorinė neuropatija, proteinurija ir hipertenzija.

Senyviems pacientams (> 65 metų), palyginti su < 65 metų pacientais, gydant bevacizumabu, kitų reakcijų, įskaitant skrandžio ir žarnų perforaciją, žaizdos gijimo komplikacijas, stazinę širdies nepakankamumą bei hemoragiją, nepadažnėjo.

Vaikų populiacija

Bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų amžiaus neištirti.

Klinikinio tyrimo BO25041 metu paskyrus bevacizumabo kartu su radioterapija (RT) po operacijos bei kartu su adjuvantu temozolomidu vaikams, kuriems buvo naujai diagnozuota supratentorinė, infratentorinė, smegenėlių ar smegenėlių kojyčių didelio piktybiškumo laipsnio glioma, nustatytas saugumo pobūdis buvo panašus į stebėtąjį kitais navikų tipais sergantiems ir bevacizumabu gydytiems suaugusiesiems.

Klinikinio tyrimo BO20924 metu paskyrus bevacizumabo su šiuolaikiniu įprastiniu gydymu metastazine rabdomiosarkoma ar ne rabdomiosarkomos tipo minkštųjų audinių sarkoma sergantiems vaikams, bevacizumabo saugumo pobūdis vaikams buvo panašus į saugumo pobūdį, nustatytą bevacizumabu gydomiems suaugusiesiems.

Equidacent nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 18 metų pacientams. Literatūroje paskelbtais duomenimis, bevacizumabo vartojusiems jaunesniems kaip 18 metų pacientams pastebėta ne apatinio žandikaulio srities osteonekrozės atvejų.

Poregistracinė patirtis

3 lentelė. Poregistraciniu laikotarpiu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė (OSK)	Reakcijos (dažnis*)
Infekcijos ir infestacijos	Nekrotizuojantis fascitas, paprastai antrinė žaizdos gijimo komplikacijų, virškinimo trakto perforacijos ar fistulės susidarymo pasekmė (retai; taip pat žr. 4.4 skyrių)
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjusio jautrumo reakcijos ir infuzijų sukeltos reakcijos (dažnis nežinomas), kai kartu gali pasireikšti toliau išvardyti požymiai: dusulys ar pasunkėjęs kvėpavimas, kraujo priplūdimas ar raudonis ar išbėrimas, padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis, išotinio deguonimi sumažėjimas, krūtinės skausmas, sustingimas bei pykinimas ar vėmimas (taip pat žr. 4.4 skyrių ir poskyrį anksčiau Padidėjusio jautrumo reakcijos ir (arba) infuzijos reakcijos)
Nervų sistemos sutrikimai	Hipertenzinė encefalopatija (labai retai) (taip pat žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyriuje poskyrį Hipertenzija) Užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromas (UGES) (retai) (taip pat žr. 4.4 skyrių)
Kraujagyslių sutrikimai	Inkstų trombinė mikroangiopatija, kuri klinikoje gali pasireikšti kaip proteinurija (dažnis nežinomas), kartu vartojant sunitinibą arba šio vaisto nevartojant. Kitos informacijos apie proteinuriją žiūrėkite 4.4 skyriuje ir 4.8 skyriaus poskyryje Proteinurija.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nosies pertvaros perforacija (dažnis nežinomas) Plautinė hipertenzija (dažnis nežinomas) Disfonija (dažnos)
Virškinimo trakto sutrikimai	Skrandžio ir žarnyno opos (dažnis nežinomas)
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Tulžies pūslės perforacija (dažnis nežinomas)

Organų sistemų klasė (OSK)	Reakcijos (dažnis*)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Gauta pranešimų apie pasireiškusius žandikaulio osteonekrozės atvejus bevacizumabu gydytiems pacientams; daugelis šių atvejų pasireiškė tiems pacientams, kuriems buvo žinomų žandikaulio osteonekrozės atsiradimo rizikos veiksnių, ypač tiems, kurie vartojo į veną švirkščiamų bisfosfonatų ir (arba) kurie anksčiau sirgo odontologinėmis ligomis ir todėl jiems reikėjo invazinių odontologinių procedūrų (taip pat žr. 4.4 skyrių)
	Bevacizumabo vartojusiems vaikams pastebėta ne žandikaulio srities osteonekrozės atvejų (žr. 4.8 skyriuje poskyrį „Vaikų populiacija“).
Įgimtos, šeiminės ir genetinės ligos	Pastebėta vaisiaus apsigimimų atvejų toms moterims, kurios vartojo vien bevacizumabo arba jo kartu su žinomą embriotoksinę poveikį sukeliančiais chemoterapijos preparatais (žr. 4.6 skyrių).

* Jeigu tiksliai apibūdinta, dažnis nurodytas pagal klinikinių tyrimų duomenis.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Keliems pacientams su didžiausia bandyta žmonėms doze (20 mg/kg kūno svorio į veną kas 2 savaites) buvo susijusi sunki migrena.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai ir imunomoduliuojantys preparatai, antineoplastiniai preparatai, kiti antineoplastiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XC07.

Equidacent yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Bevacizumabas jungiasi prie kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF), pagrindinio vaskulogenezės ir angiogenezės veiksnio, ir tuo būdu sukludo KEAF jungtis prie jo receptorių – Flt-1 (KEAFR-1) ir KDR (KEAFR-2) – esančių ant endotelio ląstelių paviršiaus. Neutralizuodamas KEAF biologinį aktyvumą, jis sukelia navikų vaskuliarizacijos regresiją, normalizuoja likusį naviko kraujagyslių tinklą ir slopina naujų naviko kraujagyslių formavimąsi, tuo pačiu slopina navikų augimą.

Farmakodinaminis poveikis

Davus bevacizumabo arba jo pirmtako – pelių antikūno prieš ksenotransplantuotus beplaukėms pelėms vėžio modelius, išryškėjo žymus jų priešnavikinis poveikis žmogaus vėžiui, įskaitant gaubtinės žarnos, krūties, kasos ir prostatos vėžį. Buvo slopinamas metastazinis vėžio progresavimas ir sumažėjo smulkiųjų kraujagyslių pralaidumas.

Klinikinis veiksmingumas

Metastazinė gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma (mGTK)

Rekomenduojamos dozės (po 5 mg/kg kūno svorio kas dvi savaites) saugumas ir veiksmingumas sergantiesiems metastazine gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma buvo tiriamas trijų atsitiktinių imčių, aktyviai kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, kai vaisto vartota kartu su fluoropirimidino grupės pirmojo pasirinkimo chemoterapiniais vaistais. Bevacizumabas buvo vartojamas derinant su dviem chemoterapijos schemomis:

- AVF2107g: 4 savaites kartą per savaitę irinotekano/ švirkščiant iš karto 5-fluorouracilo /folino rūgšties (IFL) 6 savaitių ciklais (Saltz režimas);
- AVF0780g: švirkščiant iš karto 5-fluorouracilo/folino rūgšties (5-FU/FA) deriniu, iš viso 6 savaites 8 savaitių ciklais (Roswell Park režimas);
- AVF2192g: kartu su švirkščiamo iš karto 5-FU/FA 6 savaites 8 savaitių ciklais (Roswell Park režimas) pacientams, kuriems pirmaeilis gydymas irinotekanu nebuvo optimalus.

Atlikti trys papildomi tyrimai, kurių metu mGTK sergantiems pacientams buvo skiriama bevacizumabo kaip pirmojo pasirinkimo vaisto (NO16966), kaip antrojo pasirinkimo vaisto anksčiau bevacizumabo nevartojusiems pacientams (E3200) bei kaip antrojo pasirinkimo vaisto anksčiau bevacizumabo vartojusiems pacientams, kuriems po pirmojo pasirinkimo gydymo nustatytas ligos progresavimas (ML18147). Šių tyrimų metu bevacizumabo buvo skiriama toliau nurodytais dozavimo režimais, derinant su FOLFOX-4 (5 FU/LV/oksaliplatina) ir XELOX (kapecitabinu/oksaliplatina) ir fluoropirimidinu/irinotekanu bei fluoropirimidinu/oksaliplatina.

- NO16966: kas 3 savaites vartojamas bevacizumabas po 7,5 mg/kg kūno svorio, derinant su geriamuoju kapecitabinu ir į veną leidžiama oksaliplatina (XELOX), arba kas 2 savaites vartojamas bevacizumabas po 5 mg/kg kūno svorio, derinant su leukovorinu ir 5-fluorouracilu švirkščiant iš karto, po to 5- fluorouracilu infuzuojant ir į veną leidžiant oksaliplatinos (FOLFOX-4).
- E3200: kas 2 savaites vartojamas bevacizumabas po 10 mg/kg kūno svorio, derinant su leukovorinu ir 5-fluorouracilu švirkščiant iš karto, po to 5-fluorouracilu infuzuojant ir į veną leidžiant oksaliplatinos (FOLFOX-4) bevacizumabo anksčiau nevartojusiems pacientams.
- ML18147: kas 2 savaites vartojamas bevacizumabas po 5,0 mg/kg kūno svorio arba kas 3 savaites vartojamas bevacizumabas po 7,5 mg/kg kūno svorio, derinant su fluoropirimidinu/irinotekanu arba fluoropirimidinu/oksaliplatina pacientams, kuriems po pirmojo pasirinkimo gydymo bevacizumabu nustatytas ligos progresavimas. Vaistų derinio, kurio sudėtyje buvo irinotekano arba oksaliplatinos, vartojimas buvo keičiamas priklausomai nuo to, ar pirmojo pasirinkimo gydymo metu buvo skiriama oksaliplatinos ar irinotekano.

AVF2107g

Tai buvo III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas, siekiant įvertinti bevacizumabo ir IFL derinį, kaip pirmaeilę gaubtinės arba tiesiosios žarnos metastazinės karcinomos gydymo priemonę. Aštuoni šimtai trylika pacientų buvo atsitiktinės imties būdu buvo suskirstyti į gydomus IFL+placebu (1 grupė) arba IFL+bevacizumabu (po 5 mg/kg kas dvi savaites, 2 grupė). Trečia 110 pacientų grupė buvo gydoma švirkščiant iš karto 5-FU/FA+bevacizumabą (3 grupė). Kai tik bevacizumabo ir IFL derinio saugumas buvo nustatytas ir vertinamas kaip priimtinas, atranka į 3 grupę, kaip į anksčiau specifikuotą, buvo nutraukta. Visais atvejais gydymas buvo tęsiamas tol, kol liga neprogresavo. Bendras vidutinis pacientų amžius buvo 59,4 metų; 56,6 % pacientų pagal ECOG skalę įvertinta 0,43 % įvertinta 1 ir 0,4 % - 2. 15,5 % pacientų anksčiau taikyta radioterapija ir 28,4 % - chemoterapija.

Šio tyrimo metu svarbiausias efektyvumo kintamas rodmuo buvo bendras išgyvenamumas. Derinant bevacizumabą su IFL, statistiškai reikšmingai padidėjo bendras išgyvenamumas, išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir bendras atsako dažnis (žr. 4 lentelę). Klinikinė nauda, nustatyta remiantis bendro išgyvenamumo duomenimis, buvo matoma visų anksčiau specifikuotų pogrupių pacientams, įskaitant ir tuos, kurie suskirstyti į pogrupius pagal amžių, lytį, ligos sunkumą, pirminio naviko vietą, pažeistų organų skaičių ir metastazinės ligos trukmę.

Bevacizumabo ir IFL chemoterapijos derinio efektyvumo rezultatai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. AVF2107g tyrimo metu nustatyti veiksmingumo rezultatai

	AVF2107g	
	1 grupė IFL + placebo	2 grupė IFL + bevacizumabas ^a
Pacientų skaičius	411	402
Bendras išgyvenamumas		
Laiko mediana (mėnesiais)	15,6	20,3
95 % PI	14,29–16,99	18,46–24,18
Rizikos santykisb	0,660 (p reikšmė = 0,00004)	
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Laiko mediana (mėnesiais)	6,2	10,6
Rizikos santykis	0,54 (p reikšmė < 0,0001)	
Bendras atsako dažnis		
Dažnis (procentais)	34,8	44,8
	(p reikšmė = 0,0036)	

^a 5 mg/kg kūno kas 2 savaites

^b Palyginti su kontroline grupe.

Tarp 110 pacientų, atsitiktinės imties būdu paskirstytų į 3 grupę (5-FU/FA+bevacizumabas), iki šios grupės tyrimo nutraukimo bendro išgyvenamumo mediana buvo 18,3 mėnesių, išgyvenamumo iki ligos progresavimo mediana - 8,8 mėnesio.

AVF2192g

Tai buvo II fazės atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas, siekiant įvertinti bevacizumabo ir 5-FU/FA derinio veiksmingumą ir saugumą, kai šis derinys, vartojamas kaip pirmojo pasirinkimo priemonė metastaziniam gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiui gydyti tų pacientų, kuriuos pirmaisiai gydyti irinotekanu nebuvo optimalu. Šimtas penki pacientai buvo atsitiktinės imties būdu suskirstyti į gydomų 5-FU/FA+placebu grupę ir 104 pacientai į gydomų 5-FU/FA+bevacizumabu (po 5 mg/kg kas 2 savaites) grupę. Gydytas visais režimais truko tol, kol liga pradėjo progresuoti. Papildžius 5-FU/FA chemoterapiją bevacizumabu (po 5 mg/kg kas dvi savaites), palyginti su vien 5-FU/FA chemoterapija, dažniau gautas objektyvus atsakas, reikšmingai pailgėjo išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir pastebėta ilgiau trunkančio išgyvenamumo tendencija.

AVF0780g

Tai buvo II fazės atsitiktinių imčių, aktyviai kontroliuojamas, atviras klinikinis tyrimas, tyrinėjantis bevacizumabo ir 5-FU/FA derinio, kaip pirmojo pasirinkimo priemonės poveikį, gydant metastazinęjį kolorektinį vėžį. Vidutinis pacientų amžius buvo 64 metai. 19 % pacientų anksčiau taikyta chemoterapija ir 14 % - radioterapija. Septyniadešimt vienas pacientas atsitiktinės imties būdu buvo suskirstytas į numatomus gydyti iš karto suleidžiamu 5-FU/FA arba 5-FU/FA+bevacizumabu (po 5 mg/kg kas 2 savaites). Trečios grupės 33 pacientai gydyti iš karto suleidžiamu 5-FU/FA+bevacizumabu (po 10 mg/kg kas 2 savaites). Pacientai buvo gydyti tol, kol liga pradėjo progresuoti. Svarbiausi galutiniai tyrimo tikslai - nustatyti objektyvaus atsako dažnį ir išgyvenamumą iki ligos progresavimo. Papildžius 5-FU/FA chemoterapiją bevacizumabu (po 5 mg/kg kas dvi savaites), palyginti su vien 5-FU/FA chemoterapija, dažniau buvo objektyvus atsakas, pailgėjo išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir pastebėta ilgiau trunkančio išgyvenamumo tendencija (žr. 5 lentelę). Šie veiksmingumo duomenys sutampa su AVF2107g tyrimo rezultatais. AVF0780g ir AVF2192g tyrimų, tyrinėjančių bevacizumabo ir 5-FU/FA chemoterapijos derinio veiksmingumą,

duomenys apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė. AVF0780g ir AVF2192g tyrimų metu nustatyti veiksmingumo rezultatai

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU / FA	5-FU / FA + bevacizumabas ^a	5-FU / FA + bevacizumabas ^b	5-FU / FA + placebo	5-FU / FA + bevacizumabas
Pacientų skaičius	36	35	33	105	104
Bendras išgyvenamumas					
Laiko mediana (mėnesiai)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 % PI				10,35–16,95	13,63–19,32
Rizikos santykis ^c	-	0,52	1,01		0,79
p reikšmė		0,073	0,978		0,16
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo					
Laiko mediana (mėnesiai)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Rizikos santykis		0,44	0,69		0,5
p reikšmė	-	0,0049	0,217		0,0002
Bendras atsako dažnis					
Dažnis (procentais)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95 % PI	7,0–33,5	24,4–57,8	11,7–42,6	9,2–23,9	18,1–35,6
p reikšmė		0,029	0,43		0,055
Atsako trukmė					
Laiko mediana (mėnesiai)	NP	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 procentilis (mėnesiai)	5,5–NP	6,1–NP	3,8–7,8	5,59–9,17	5,88–13,01

^a 5 mg/kg kūno svorio kas 2 savaites.

^b 10 mg/kg kūno svorio kas 2 savaites.

^c Palyginti su kontroline grupe. NP – nepasiekta.

NO16966

Tai - III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai aklas (bevacizumabo atžvilgiu) klinikinis tyrimas, kurio metu tirta kaip veikia kas 3 savaites vartojamas bevacizumabas po 7,5 mg/kg kūno svorio derinys su geriamuoju kapecitabinu bei į veną leidžiama oksaliplatina (XELOX) arba kas 2 savaites vartojamas bevacizumabas po 5 mg/kg kūno svorio derinys su leukovorinu ir 5-fluorouracilu švirkščiant iš karto, po to 5-fluorouracilu infuzuojant ir į veną leidžiant oksaliplatinos (FOLFOX-4). Tyrimas buvo dviejų fazių: pradinė nemaskuota 2 grupių fazė (I fazė), kurios metu pacientai buvo atsitiktinės imties būdu suskirstyti į dvi skirtingai gydomas grupes (XELOX ir FOLFOX-4), ir tolesnė 2x2 faktoriali 4 grupių fazė (II fazė), kurios metu pacientai buvo paskirstyti į keturias skirtingai gydomas grupes (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumabas, FOLFOX-4 + bevacizumabas). Tyrimo II fazės metu gydymas bevacizumabu buvo dvigubai aklas.

Šio tyrimo II fazės metu į kiekvieną iš 4 tiriamųjų grupių buvo randomizuota maždaug po 350 pacientų.

6 lentelė. Tyrimo NO16966 (mGTK) gydymas

	Gydymo	Pradinė dozė	Skyrimo planas
FOLFOX-4 arba FOLFOX-4 + bevacizumabas	Oksaliplatina Leukovorinas 5-fluorouracilas	85 mg/m ² įv. * per 2 val. 200 mg/m ² įv. per 2 val. 400 mg/m ² įv. iš karto, 600 mg/m ² įv. per 22 val.	Oksaliplatina 1-mą ciklo dieną Leukovorinas 1-mą ir 2-ą ciklo dieną 5-fluorouracilas įv. iš karto/infuzijos būdu; abiem būdais 1-mą ir 2-ą ciklo dienomis
	Placebas arba bevacizumabas	5 mg/kg įv. per 30–90 min.	1-ą ciklo dieną prieš FOLFOX-4 kas 2 savaites
XELOX arba XELOX + bevacizumabas	Oksaliplatina Kapecitabinas	130 mg/m ² įv. per 2 val. 1000 mg/m ² gerti 2 k/p**	Oksaliplatina 1-mą ciklo dieną Kapecitabinas gerti 2 k/p 2 savaites (po to daryti 1 savaitės pertrauką)
	Placebas arba bevacizumabas	7,5 mg/kg įv. per 30–90 min.	1-ą ciklo dieną prieš XELOX kas 3 savaites
5 fluorouracilas: suleidžiamas iš karto į veną tuoj pat po leukovorino.			

Šio tyrimo metu svarbiausias veiksmingumo parametras buvo išgyvenamumo iki ligos progresavimo trukmė. Svarbiausi šio tyrimo tikslai buvo du: įrodyti, kad XELOX veiksmingumas nėra mažesnis už FOLFOX-4 ir kad bevacizumabo derinys su FOLFOX-4 arba XELOX chemoterapija, palyginti su vien chemoterapija, buvo veiksmingesnis. Abu svarbiausi tikslai buvo pasiekti.

- Įrodyta, kad atsižvelgiant į tinkamos į protokolą įtraukti populiacijos išgyvenamumą iki ligos progresavimo ir bendrą išgyvenamumą, gydymas XELOX režimu nėra mažiau veiksmingas už gydymą FOLFOX-4 režimu.
- Įrodyta, kad atsižvelgiant į numatytos gydyti populiacijos (NGP) išgyvenamumą iki ligos progresavimo (IILP), gydymas bevacizumabo ir chemoterapinių preparatų deriniu buvo pranašesnis už gydymą chemoterapiniais preparatais be bevacizumabo (7 lentelė).

Antrinės IILP analizės, paremtos atsako gydymo metu vertinimu, duomenys patvirtino reikšmingai pranašesnę klinikinę gydymo bevacizumabu naudą (analizės duomenys pateikti 7-ojoje lentelėje), atitinkančią statistiškai reikšmingą naudą, nustatytą visos analizės metu.

7 lentelė. Pagrindinių veiksmingumo rezultatų analizė, rodanti gydymo režimo pranašumą (NGP populiacija, NO16966 tyrimas)

Galutinis tikslas (mėnesiai)	FOLFOX-4 arba XELOX + placebas (n = 701)	FOLFOX-4 arba XELOX + bevacizumabas (n = 699)	P reikšmė
Svarbiausias galutinis tikslas			
IILP mediana**	8	9,4	0,0023
Rizikos santykis (97,5 % PI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Antriniai galutiniai tikslai			
IILP mediana (gydant)**	7.9	10.4	< 0.0001

Galutinis tikslas (mėnesiais)	FOLFOX-4 arba XELOX + placebas (n = 701)	FOLFOX-4 arba XELOX + bevacizumabas (n = 699)	P reikšmė
Rizikos santykis (97,5 % PI)	0,63 (0,52–0,75)		
Bendras atsako dažnis (tyrėjų vertinimu)**	49,2 %	46,5 %	
Bendro išgyvenamumo mediana*	19,9	21,2	0,0769
Rizikos santykis (97,5 % PI)	0,89 (0,76–1,03)		

* Bendro išgyvenamumo analizė nutraukus klinikinį gydymą 2007 m. sausio 31 d. **

** Pirminė analizė nutraukus klinikinį gydymą 2006 m. sausio 31 d.

a Palyginti su kontroline grupe.

FOLFOX gydymų pacientų, kurie vartojo placebo, IILP mediana buvo 8,6 mėnesio, kurie bevacizumabo - 9,4 mėnesio, RS=0,89, 97,5 % PI = [0,73; 1,08]; p reikšmė = 0,1871, XELOX gydymų pacientų, kurie vartojo placebo arba bevacizumabo, - atitinkamai 7,4 ir 9,3 mėnesio, RS=0,77, 97,5 % PI = [0,63; 0,94]; p reikšmė = 0,0026.

XELOX gydymų pacientų, kurie vartojo placebo, bendro išgyvenamumo mediana buvo 20,3 mėnesio, kurie vartojo bevacizumabo - 21,2 mėnesio, RS = 0,94, 97,5 % PI = [0,75; 1,6116]; p reikšmė = 0,4937, XELOX gydymų pacientų, kurie vartojo placebo arba bevacizumabo - atitinkamai 19,2 mėnesio ir 21,4 mėnesio, RS = 0,84, 97,5 % PI = [0,68; 1,04]; p reikšmė = 0,0698.

ECOG E3200

Tai - III fazės atsitiktinių imčių, aktyviai kontroliuojamas, atviras tyrimas, kurio metu tirta, kaip veikia bevacizumabo po 10 mg/kg kūno svorio derinys su leukovorinu ir 5-fluorouracilu švirkščiant iš karto, po to 5-fluorouracilu infuzuojant ir į veną leidžiant oksaliplatiną (FOLFOX-4). Deriniu kas 2 savaites gydyti jau anksčiau gydyti pacientai (toks gydymas taikytas kaip antrojo pasirinkimo priemonė), sergantys progresavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu. Chemoterapijai FOLFOX-4 režimu vartotos tokios pačios dozės ir tokiu pačiu būdu, kaip 6 lentelėje nurodyto NO16966 tyrimo metu.

Svarbiausias šio tyrimo veiksmingumo parametras buvo bendras išgyvenamumas, apibūdinimas laiku nuo randomizacijos iki mirties dėl bet kokios priežasties. Atsitiktinės imties būdu suskirstyti aštuoni šimtai dvidešimt devyni pacientai (292 buvo gydyti FOLFOX-4, 293 - bevacizumabas+FOLFOX-4, o 244 buvo taikyta bevacizumabo monoterapija). Gydymą FOLFOX-4 papildžius bevacizumabu, išgyvenamumas statistiškai reikšmingai pailgėjo. Taip pat pastebėtas statistiškai reikšmingas išgyvenamumo iki ligos progresavimo ir objektyvaus atsako dažnio pagerėjimas (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. E3200 tyrimo veiksmingumo rezultatai

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumabas ^a
Pacientų skaičius	292	293
Bendras išgyvenamumas		
Mediana (mėnesiais)	10,8	13,0
95 % PI	10,12–11,86	12,09–14,03
Rizikos santykis ^b	0,751 (p reikšmė = 0,0012)	
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Mediana (mėnesiais)	4,5	7,5
Rizikos santykis	0.518 (p reikšmė < 0,0001)	

Objektyvaus atsako dažnis		
Dažnis	8,6 %	22,2 %
	(p reikšmė < 0,0001)	

^a 10 mg/kg kas 2 savaites.

^b Palyginti su kontroline grupe.

Pacientų, kuriems taikyta bevacizumabo monoterapija, ir pacientų, gydytų FOLFOX-4, bendro išgyvenamumo trukmė reikšmingai nesiskyrė. Pacientų, kuriems buvo taikyta bevacizumabo monoterapija, išgyvenamumo iki ligos progresavimo ir objektyvaus atsako dažnio rezultatai buvo blogesni, negu pacientų, gydytų FOLFOX-4 režimu.

ML18147

Tai III fazės, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, atvirasis tyrimas, kurio metu buvo lyginamas kas savaites vartojamo bevacizumabo po 5,0 mg/kg kūno svorio arba kas 3 savaites vartojamo bevacizumabo po 7,5 mg/kg kūno svorio poveikis derinant su chemoterapija, kurios pagrindas buvo fluoropirimidinas, ir vien chemoterapijos, kurios pagrindas buvo fluoropirimidinas, poveikis mGTK sergantiems pacientams, kuriems po pirmojo pasirinkimo gydymo bevacizumabu nustatytas ligos progresavimas. Pacientai, kuriems buvo histologiškai patvirtinta mGTK bei nustatytas ligos progresavimas.

Pacientai, kuriems buvo histologiškai patvirtinta mGTK bei nustatytas ligos progresavimas, per 3 mėnesius nuo pirmojo pasirinkimo gydymo bevacizumabu pabaigos atsitiktiniu būdu santykiu 1:1 buvo suskirstyti į dvi grupes ir jiems buvo pradėta skirti chemoterapija su fluoropirimidinu/oksaliplatina arba fluoropirimidinu/irinotekanu (chemoterapija buvo keičiama priklausomai nuo pirmojo pasirinkimo gydymo metu chemoterapijai vartotų preparatų) kartu su bevacizumabu arba be jo. Tiriamųjų preparatų buvo skiriama iki ligos progresavimo nustatymo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Pagrindinės vertinamosios baigties matas buvo bendras išgyvenamumas, kuris buvo apibrėžiamas kaip išgyvenimo laikas nuo randomizacijos dienos iki mirties dėl bet kokios priežasties. s.

Tyrimo atsitiktinių imčių būdu iš viso buvo atrinkta 820 pacientų. Prie chemoterapijos, kurios pagrindas buvo fluoropirimidinas, pridėjus bevacizumabo, nustatytas statistiškai patikimai ilgesnis išgyvenimo rodiklis pacientams, kurie sirgo mGTK bei kuriems nustatytas ligos progresavimas po pirmojo pasirinkimo gydymo chemoterapijos ir bevacizumabo deriniu (NGP populiacija = 819) (žr. 9 lentelę).

9 lentelė. Tyrimo ML18147 (NGP populiacijos) veiksmingumo rezultatai

	ML18147	
	Chemoterapija su fluoropirimidinu/irinotekanu arba fluoropirimidinu/oksaliplatina	Chemoterapija su fluoropirimidinu/irinotekanu arba fluoropirimidinu/oksaliplatina + bevacizumabus ^a
Pacientų skaičius	410	409
Bendras išgyvenamumas		
Mediana (mėnesiai)	9,8	11,2
Rizikos santykis (95 % pasikliautinis intervalas)	0,81 (0,69, 0,94) (p reikšmė = 0,0062)	
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Mediana (mėnesiai)	4,1	5,7
Rizikos santykis (95 % pasikliautinis intervalas)	0,68 (0,59, 0,78) (p reikšmė < 0,0001)	
Objektyvaus atsako dažnis		

(OAD)		
Į analizę įtrauktų pacientų skaičius	406	404
Dažnis	3,9 %	5,4 %
	(p reikšmė = 0,3113)	

^a po 5,0 mg/kg kūno svorio kas 2 savaites arba po 7,5 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites.

Taip pat nustatytas statistiškai patikimai geresnis išgyvenamumo iki ligos progresavimo rodiklis. Objektyvaus atsako dažnis abiejose tiriamųjų preparatų grupėse buvo nedidelis ir skirtumas buvo nereikšmingas.

E3200 tyrimo metu buvo skiriama dozė, ekvivalentiška 5 mg/kg kūno svorio per savaitę bevacizumabo, šio vaisto anksčiau nevartojusiems pacientams, tuo tarpu ML18147 tyrimo metu buvo skiriama dozė, ekvivalentiška 2,5 mg/kg kūno svorio per savaitę bevacizumabo, šio vaisto anksčiau vartojusiems pacientams. Dėl šių tyrimų skirtumų (daugiausia skiriasi pacientų populiacijos, anksčiau taikyta ekspozicija bevacizumabu ir chemoterapijos deriniai) jų metu gautų veiksmingumo ir saugumo duomenų tarpusavio palyginimo galimybė ribota. Tiek skiriant dozę, ekvivalentiška 5 mg/kg kūno svorio per savaitę, tiek 2,5 mg/kg kūno svorio per savaitę bevacizumabo, nustatytas statistiškai reikšmingas palankus poveikis pagal bendro išgyvenamumo (BI) (RS 0,751 E3200 tyrime; RS 0,81 ML18147 tyrime) ir išgyvenamumo iki ligos progresavimo (IILP) (RS 0,518 E3200 tyrime; RS 0,68 ML18147 tyrime) rodiklius. Vertinant saugumo duomenis, E3200 tyrimo metu nustatytas didesnis bendras 3-5-ojo sunkumo laipsnių nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis, lyginant su ML18147 tyrimu.

Metastazavęs krūties vėžys (mKV)

Atlikti du didelės apimties III fazės klinikiniai tyrimai, siekiant ištirti gydomąjį bevacizumabo poveikį, vaisto skiriant kartu su dviem skirtingais chemoterapijos preparatais, vertinant pagal pirminę vertinamąją baigtį – išgyvenamumą iki ligos progresavimo (IILP). Abiejų tyrimų metu nustatytas kliniškai reikšmingai ir statistiškai patikimai pagerėjęs IILP rodiklis.

Toliau pateikiami apibendrinti IILP rezultatai skirtingiems chemoterapijos preparatams, skirtiems šiai indikacijai:

- Tyrimas E2100 (paklitakselis)
 - IILP padidėjimo mediana – 5,6 mėnesio, RS – 0,421 ($p < 0,0001$, 95 % PI 0,343 ; 0,516)
- Tyrimas AVF3694g (kapecitabinas)
 - IILP padidėjimo mediana – 2,9 mėnesio, RS – 0,69 ($p < 0,0002$, 95 % PI 0,56 ; 0,84)

Papildomi duomenys apie kiekvieną tyrimą ir gautus rezultatus pateikti toliau.

ECOG E2100

E2100 tyrimas buvo atviras, atsitiktinių imčių, aktyviai kontroliuojamas daugiacentris klinikinis tyrimas, kurio metu vertintas bevacizumabo ir paklitakselio derinio poveikis lokaliai recidyvuojančiam arba metastazinėam krūties vėžiui tų pacientų, kuriems anksčiau lokaliai recidyvuojančiai ir metastazinėai ligai chemoterapija netaikyta. Pacientai buvo atsitiktinės imties būdu suskirstyti į gydomus vien paklitakseliu (po 90 mg/m² į veną per 1 valandą kartą per savaitę tris savaites iš keturių) arba gydomus paklitakseliu kartu su bevacizumabu (po 10 mg/kg infuzuoti į veną kas dvi savaites). Metastazinė liga anksčiau galėjo būti gydyta hormonais. Pagalbinis gydymas taksanu galėjo būti tik tuomet, jeigu jis užbaigtas mažiausiai 12 mėnesių prieš paciento įtraukimą į tyrimą. Iš 722 pacientų, įtrauktų į tyrimą, daugumai (90 %) HER2 ligos rodmuo buvo neigiamas ir nedideliame pacientų skaičiui nežinomas (8 %) arba HER2 rodmuo nustatytas teigiamas (2 %); pacientai anksčiau buvo gydyti trastuzumabu arba, kaip manyta, jiems gydymas trastuzumabu netiko. Be to, 65 % pacientų taikyta pagalbinė chemoterapija, įskaitant 19 % anksčiau gydytų taksanais ir 49 % - antraciklinais. Pacientai, kuriems buvo metastazių centrinėje nervų sistemoje, įskaitant anksčiau gydytus arba turinčius smegenų pažeidimų po jų rezekcijos, iš tyrimo pašalinti.

E2100 tyrimo metu pacientai gydyti iki ligos progresavimo. Kai dėl esančių aplinkybių chemoterapiją reikėjo nutraukti pirma laiko, iki ligos progresavimo buvo gydoma vien bevacizumabu. Visų tiriamųjų pacientų grupių charakteristikos buvo panašios. Svarbiausias šio klinikinio tyrimo tikslas - išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP); jis nustatytas, remiantis tyrėjų vertinimu. Be to, taip pat atlikta nepriklausoma svarbiausio galutinio tikslo duomenų peržiūra. Šio tyrimo rezultatai pateikti 10 lentelėje.

10 lentelė. E2100 tyrimo veiksmingumo rezultatai

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo				
	Tyrėjų vertinimas*		Nepriklausomas vertinimas	
	Paklitakselis (n = 354)	Paklitakselis / bevacizumabas (n = 368)	Paklitakselis (n = 354)	Paklitakselis / bevacizumabas (n = 368)
IILP mediana (mėnesiai)	5,8	11,4	5,8	11,3
RS (95 % PI)	0,421 (0,343 ; 0,516)		0,483 (0,385 ; 0,607)	
p reikšmė	< 0,0001		< 0,0001	
Atsako dažniai (pacientų, kurių ligą galima įvertinti)				
	Tyrėjų vertinimas		IRF vertinimas	
	Paklitakselis (n = 273)	Paklitakselis / bevacizumabas (n = 252)	Paklitakselis (n = 243)	Paklitakselis / bevacizumabas (n = 229)
% pacientų, kuriems buvo objektyvus atsakas	23,4	48,0	22,2	49,8
p reikšmė	< 0,0001		< 0,0001	

* Pirminė analizė

Bendras išgyvenamumas		
	Paklitakselis (n = 354)	Paklitakselis / bevacizumabas (n = 368)
BI mediana (mėnesiai)	24,8	26,5
RS (95 % PI)	0,869 (0,722; 1,046)	
p reikšmė	0,1374	

Bevacizumabo vartojimo klinikinė nauda, sprendžiant pagal išgyvenamumą iki ligos progresavimo (įskaitant laikotarpį be ligos, metastazių vietų skaičių, ankstesnę pagalbinę chemoterapiją ir estrogenų receptorių [ER] būklę), buvo aiški visų apibrėžtų tyrimo pogrupių pacientams.

AVF3694g

Tyrimas AVF3694g buvo III fazės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas tyrimas, atliktas siekiant ištirti kartu su chemoterapija skiriamo bevacizumabo veiksmingumą ir saugumą, lyginant su chemoterapija ir placebo, skiriant šių preparatų kaip pirmojo pasirinkimo gydymo būdo pacientams, sergantiems HER2-neigiamu metastaziniu ar vietiškai recidyvavusiu krūties vėžiu.

Chemoterapijos būdas buvo pasirenkamas tyrėjų nuožiūra iki randomizacijos santykiu 2:1 į gydymo arba chemoterapija ir bevacizumabu arba chemoterapija ir placebo grupes. Pacientams galėjo būti skiriama chemoterapija kapecitabinu, taksanais (su baltymais sujungtu paklitakseliu, docetakseliu), antraciklinų preparatais (doksorubicinu/ ciklofosfamidu, epirubicinu/ ciklofosfamidu, 5-fluorouracilu/ doksorubicinu/ ciklofosfamidu, 5-fluorouracilu/epirubicinu/ ciklofosfamidu), jų skiriant kas tris savaites

(q3w). Bevacizumabas buvo skiriama 15 mg/kg kūno svorio dozė q3w arba atitinkamo placebo.

Šį tyrimą sudarė koduoto gydymo fazė, neprivalomas atviras gydymo etapas po ligos progresavimo ir išgyvenamumo stebėjimo laikotarpis. Koduoto gydymo fazės metu pacientams buvo skiriama chemoterapija ir tiriamojo vaistinio preparato (bevacizumabo arba placebo) kas tris savaites iki ligos progresavimo ar gydymo pasirinkimą ribojančio toksinio poveikio pasireiškimo arba iki mirties. Dokumentais patvirtinus ligos progresavimą, neprivalomo atviro gydymo etapo metu dalyvaujantiems pacientams atviru būdu galėjo būti skiriama bevacizumabo kartu su įvairiais antraciliais gydymo būdais.

Buvo atliktos nepriklausomos statistinės analizės 1) pacientų, kurie vartojo kapecitabino kartu su bevacizumabu arba placebo, grupei; 2) pacientų, kurie vartojo taksanų arba antraciklinų darinių chemoterapiją kartu su bevacizumabu arba placebo, grupei. Pirminė vertinamoji tyrimo baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP), kuris nustatytas remiantis tyrėjų vertinimu. Be to, pirminė vertinamoji tyrimo baigtis taip pat buvo įvertinta nepriklausomo priežiūros komiteto.

Šio tyrimo rezultatai atlikus galutines išgyvenamumo iki ligos progresavimo ir atsako dažnio analizes pagal protokole apibrėžtus kriterijus atskirai kapecitabino vartojusiųjų kohortai pateikti 11 lentelėje. Taip pat pateikti žvalgomosios bendrojo išgyvenamumo analizės, naudojant papildomo 7 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpio duomenis, rezultatai (maždaug 46 % pacientų mirė). Pacientų, kurie atvirojo tyrimo etapo metu vartojo bevacizumabą, procentinė dalis buvo 62,1 % kapecitabino ir placebo grupėje bei 49,9 % kapecitabino ir bevacizumabo grupėje.

11 lentelė. Tyrimo AVF3694g veiksmingumo rezultatai – kapecitabino³ ir bevacizumabo/placebo (Kap+ bevacizumabo/PI) kohorta

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo ^b				
	Tyrėjų vertinimas		Nepriklausomo priežiūros komiteto vertinimas	
	Kap + PI (n = 206)	Kap + bevacizumabas (n = 409)	Kap + PI (n = 206)	Kap + bevacizumabas (n = 409)
IILP mediana (mėnesiai)	5,7	8,6	6,2	9,8
Rizikos santykis lyginant su placebo grupe (95 % PI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p reikšmė	0,0002		0,0011	
Atsako dažnis (pacientų, kurių ligą galima įvertinti matuojant) ^b				
	Kap + PI (n = 161)		Kap + bevacizumabas (n = 325)	
Procentinė pacientų, kuriems nustatytas objektyvus atsakas, dalis	23,6		35,4	
p reikšmė	0,0097			
Bendras išgyvenamumas ^b				
RS (95 % PI)	0,88 (0,69, 1,13)			
p reikšmė (žvalgomoji)	0,33			

^a1000 mg/m² kūno paviršiaus ploto du kartus per parą, vartojant per burną 14 dienų ir skiriant kas 3 savaites.

^bStratifikuota analizė, kuri apėmė visus progresavimo ir mirties atvejus, išskyrus tuos, kai buvo pradėtas gydymas ne pagal protokolą prieš dokumentuotą progresavimą - šie pacientai buvo neįtraukti į analizę paskutinio naviko vertinimo prieš pradedant gydymą ne pagal protokolą metu..

Buvo atlikta nestratifikuota IILP duomenų (tyrėjų vertinimu) analizė, į kurią įtraukti visi atvejai nepriklausomai nuo to, ar buvo pradėtas gydymas ne pagal protokolą iki ligos progresavimo. Šių analizių

rezultatai buvo labai panašūs į pirminės IILP analizės rezultatus.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (NSLPV)

Pirmaeilis gydymas neplokščialąstelinio NSLPV sergantiems pacientams kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos darinių

Tyrimų E4599 ir BO17704 metu buvo tirtas bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas, papildomai jo vartojant kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos darinių, pacientų, sergančių neplokščialąstelinio nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu (NSLPV), pirmaeiliam gydymui. Palankus poveikis bendram išgyvenamumui įrodytas E4599 tyrimo metu, kai bevacizumabo vartota po 15 mg/kg kas 3 savaites. BO17704 tyrimas parodė, kad ir 7,5 mg/kg kas 3 savaites, ir 15 mg/kg kas 3 savaites bevacizumabo dozės pailgina išgyvenamumą iki ligos progresavimo ir atsako dažnį.

E4599

E4599 tyrimas buvo atviras, atsitiktinių imčių, aktyviai kontroliuojamas daugiacentris klinikinis tyrimas, siekiant įvertinti bevacizumabą kaip pirmaeilį vaistą pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu (IIIb stadijos su piktybine eksudacija į pleuros ertmę), metastaziniu ar recidyvuojančiu NSLPV, kai histologiškai yra daugiausia kitų nei plokščių ląstelių..

Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo paskirti grupei, gydomą chemoterapiniais platinos dariniais (lašinamais į veną paklitakseliu po 200 mg/m² ir karboplatina AUC = 6,0 (PK) 1-mą kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną (iki 6 ciklų) arba PK derinant su bevacizumabu po 15 mg/kg infuzuoti į veną 1-mą kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną. Baigus šešių savaičių karboplatinės ir paklitakselio chemoterapiją arba pirma laiko nutraukus chemoterapiją, pacientai, kurie gydyti bevacizumabu + karboplatina ir paklitakseliu, toliau buvo gydomi vien bevacizumabu kas 3 savaites iki liga pradėjo progresuoti. Į šias dvi grupes atsitiktinių imčių būdu paskirti 878 pacientai.

Tyrimo metu 32,2 % (136 iš 422) pacientų, kurie gavo bandomąjį gydymą, bevacizumabą vartojo 7–12 kartų, ir 21,1 % (89 iš 422) pacientų – 13 arba daugiau kartų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumo trukmė. Rezultatai pateikti 12 lentelėje.

12 lentelė. E4599 tyrimo veiksmingumo rezultatai

	1 grupė	2 grupė
	Karboplatina / paklitakselis	Karboplatina / paklitakselis + bevacizumabas 15 mg/kg kas 3 savaites
Pacientų skaičius	444	434
Bendras išgyvenamumas		
Mediana (mėnesiai)	10,3	12,3
Rizikos santykis	0,80 (p = 0,003) 95 % PI (0,69; 0,93)	
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Mediana (mėnesiai)	4,8	6,4
Rizikos santykis	0,65 (p < 0,0001) 95 % PI (0,56; 0,76)	
Bendras atsako dažnis		
Dažnis (procentais)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

Tyrimo analizės duomenimis bevacizumabo naudos bendram išgyvenamumui laipsnis buvo mažiau ryškus to pogrupio pacientams, kuriems histologiškai buvo ne adenokarcinoma.

BO17704

BO17704 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, dvigubai aklas III fazės tyrimas, kurio metu palygintas cisplatinos ir gemcitabino + bevacizumabo derinio poveikis su cisplatinos ir gemcitabino + placebo poveikiu pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu (IIIb stadija, yra antraktikaulinių limfmazgių metastazių arba piktybinė eksudacija į krūtinplėvės ar širdiplėvės ertmę), metastaziniu ar recidyvuojančiu neplokščialastelinu NSLPV, kai pacientams anksčiau netaikyta chemoterapija. Tyrimo metu pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas ligai neprogresuojant, antraeilė vertinamoji baigtis - bendro išgyvenamumo trukmė.

Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo paskirti į gydomus chemoterapinius platinos darinius - cisplatina po 80 mg/m² infuzuoti į veną 1-mą ciklo dieną ir gemcitabinu po 1250 mg/m² į veną 1-mą ir 8-ą kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną (CG) iki 6 ciklų kartu su placebo arba CG + bevacizumabu po 7,5 mg/kg ar 15 mg/kg infuzuoti į veną 1-mą kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną. Bevacizumabą vartojusių grupių pacientai galėjo gauti bevacizumabo kaip vienintelio preparato kas 3 savaites iki ligos progresavimo arba iki netoleruojamo toksiškumo. Tyrimo rezultatai rodo, kad 94 % (277 iš 296) galinčių dalyvauti tyrime pacientų 7-ą ciklą toliau vartojo vienintelio preparato bevacizumabo. Didelei daliai pacientų (maždaug 62 %) toliau taikytas įvairus protokole nenurodytas priešnavikinis gydymas, kuris galėjo turėti įtakos bendro išgyvenamumo analizės rezultatams.

Veiksmingumo rezultatai pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. BO17704 tyrimo veiksmingumo rezultatai

	Cisplatina / gemcitabinas + placebo	Cisplatina / gemcitabinas + bevacizumabas 7,5 mg/kg kas 3 savaites	Cisplatina / gemcitabinas + bevacizumabas 15 mg/kg kas 3 savaites
Pacientų skaičius	347	345	351
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo			
Mediana (mėnesiai)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Rizikos santykis		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Geriausias bendras atsako dažnis ^a	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)

a pacientai, kurių ligos pradinė būklė nustatoma.

Bendras išgyvenamumas			
Mediana (mėnesiai)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Rizikos santykis		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Pirmaeilis gydymas neplokščialastelinu NSLPV sergantiems pacientams kartu su erlotinibu, kai nustatyta aktyvinančių EAFR mutacijų

JO25567

JO25567 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, atvirasis, daugiacentris, II fazės, Japonijoje atliktas tyrimas, skirtas įvertinti kartu su erlotinibu paskirto bevacizumabo veiksmingumą ir saugumą pacientams, sirgusiems neplokščialastelinu NSLPV, kuriems buvo nustatyta aktyvinančių EAFR mutacijų (19 egzono delecija arba 21 egzono L858R mutacija) ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas sisteminio

poveikio gydymas nuo IIIB/IV stadijos ar recidyvavusios ligos.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP), remiantis nepriklausomu vertinimu. Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas, atsako dažnis, kontroliuojamos ligos dažnis, reagavimo trukmė ir saugumas.

Prieš pradėdant atranką visiems pacientams buvo nustatyta, ar jiems yra EAFR mutacijų; į tyrimą buvo įtraukti 154 pacientai, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta arba erlotinibo + bevacizumabo (erlotinibo po 150 mg per parą per burną + bevacizumabo [15 mg/kg kūno svorio į veną kas 3 savaites]), arba erlotinibo monoterapija (po 150 mg per parą per burną) iki ligos progresavimo nustatymo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Nenustačius ligos progresavimo, pagal tyrimo protokole numatytas sąlygas erlotinibo + bevacizumabo vartojusiems pacientams vieno iš tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo nutraukimas nereikalavo kito tiriamojo vaistinio preparato nutraukimo.

Tyrimo veiksmingumo rezultatai pateikti 14 lentelėje.

14 lentelė. JO25567 tyrimo veiksmingumo rezultatai

	Erlotinibas N = 77 [#]	Erlotinibas + bevacizumabas N = 75 [#]
IILP [^] (mėnesiai)		
Mediana	9,7	16,0
RS (95 % PI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p reikšmė	0,0015	
Bendras atsako dažnis*		
Dažnis (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p reikšmė	0,4951	
Bendras išgyvenamumas* (mėnesiai)		
Mediana	47,4	47,0
RS (95 % PI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p reikšmė	0,3267	

Iš viso atsitiktiniu būdu buvo įtraukti 154 pacientai (pagal ECOG PS skalę įvertinti 0 arba 1 balu). Tačiau du iš šių pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime prieš pradėdami vartoti kurį nors iš tiriamųjų vaistinių preparatų. Koduotas nepriklausomas vertinimas (protokole apibrėžta pagrindinė duomenų analizė).

* Žvalgomoji analizė; galutinė bendrojo išgyvenamumo analizė atlikta su klinikiniais duomenimis, gautais iki 2017 m. spalio 31 d.; maždaug 59 % pacientų mirė.

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis, nustatytas atlikus nestratifikuotą Cox regresijos analizę; NP – nepasiektas.

Progresavęs ir (arba) metastazavęs inkstų ląstelių vėžys (mILV)

Bevacizumabą derinant su interferonu alfa-2a pirmaeiliam išplitusio ir (arba) metastazinio inkstų ląstelių vėžio gydymui (BO17705)

Tai - III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai aklas tyrimas, atliktas siekiant įvertinti bevacizumabo ir interferono (IFN) alfa-2a derinio kaip pirmaeilės priemonės mILV gydyti veiksmingumą ir saugumą, palyginti su vien IFN alfa-2a veikimu. 649 atsitiktinės imties būdu suskirstyti (641 gydyti) pacientai pagal Karnofsky vertinimo skalę įvertinti >70 %, jie neturėjo metastazių CNS ir jų organo funkcija buvo adekvati. Dėl pirminės inkstų ląstelių karcinomos pacientams buvo atlikta nefrektomija. Bevacizumabo buvo duodama po 10 mg/kg kas 2 savaites tol, kol liga pradėjo progresuoti. IFN alfa-2a buvo duodama iki 52 savaičių arba iki ligos progresavimo po rekomenduojamą pradinę 9 MTV dozę tris kartus per savaitę, numatant per 2 pakopas dozę mažinti iki 3 MTV tris kartus per savaitę. Pacientai buvo suskirstyti pagal šalį ir Motzer balą, taip pat gydomos grupės buvo gerai subalansuotos pagal prognozės veiksnus.

Svarbiausia vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas, įskaitant antracilį tikslą- išgyvenamumą iki ligos progresavimo. Gydytą IFN-alfa-2a papildžius bevacizumabu, reikšmingai pailgėjo išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir objektyvus naviko reagavimo dažnis. Šiuos rezultatus patvirtino nepriklausomas radiologinis ištyrimas. Tačiau svarbiausios vertinamosios baigties- bendro išgyvenamumo pailgėjimas 2 mėnesiais - buvo nereikšmingas (RS = 0,91). Didelei daliai pacientų (maždaug 63 % gydytų IFN/placebo ir 55 % - bevacizumabo/IFN deriniu) po tyrimo buvo taikytas įvairus nespecifinis priešvėžinis gydymas, įskaitant priešnavikinius preparatus, kuris galėjo turėti įtakos bendro išgyvenamumo rezultatams.

Veiksmingumo rezultatai pateikti 15 lentelėje.

15 lentelė. BO17705 tyrimo veiksmingumo rezultatai

	BO17705	
	Placebas + IFN^a	BV^b + IFN^a
Pacientų skaičius	322	327
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Mediana (mėnesiai)	5,4	10,2
Rizikos santykis 95 % PI	0,63 0,52; 0,75 (p reikšmė < 0,0001)	
Pacientų, kurių liga išmatuojama, objektyvaus atsako dažnis (%)		
n	289	306
	Placebas + IFN^a	BV^b + IFN^a
Atsako dažnis	12,8 %	31,4 %
	(p reikšmė < 0,0001)	

^a Interferonas alfa-2a po 9 MTV 3 kartus per savaitę.

^b Bevacizumabas po 10 mg/kg kas 2 savaites.

Bendras išgyvenamumas		
Mediana (mėnesiai)	21,3	23,3
Rizikos santykis (95 % PI)	0,91 0,76; 1,10 (p reikšmė 0,3360)	

Žvalgomas daugiavariantis Cox regresijos modelis, taikantis atgalinę selekciją, parodė, kad su išgyvenamumu, nepriklausomai nuo gydymo, buvo stipriai susiję toliau nurodyti prognozuojantys veiksniai: lytis, baltųjų kraujo ląstelių skaičius, trombocitai, kūno svorio sumažėjimas per 6 mėnesius prieš įtraukimą į tyrimą, metastazių vietų skaičius, norimų paveikti pažeidimų ilgiausių diametrų suma, Motzer balas. Patikslinus pagal šiuos pradinius veiksnius gautas gydymo rizikos santykis=0,78 (95 % PI [0,63;0,96], p = 0,0219), rodantis, kad palyginti su gydytų IFN alfa-2a pacientų grupe, pacientų, kurie gydyti bevacizumabu +IFN alfa-2a, mirties rizika sumažėjo 22 %.

Kaip iš anksto nurodyta protokole, devyniasdešimt septyniems (97) pacientams iš gydomų IFN alfa-2a grupės ir 131 pacientui, kuriems buvo duodama bevacizumabo, IFN alfa-2a dozė sumažinta nuo 9 MTV iki 6 MTV arba 3 MTV tris kartus per savaitę. Kaip parodė pogrupių duomenų analizė, sprendžiant pagal išgyvenamumo iki ligos progresavimo (IILP) trukmę, IFN alfa-2a dozės sumažinimas, atrodo, nepaveikė bevacizumabo ir IFN alfa-2a derinio veiksmingumo. Šio tyrimo metu iš bevacizumabo + IFN alfa-2a gydomos grupės 131 paciento, kuriems IFN alfa-2a dozė sumažinta ir vėliau palaikoma po 6 arba 3 MTV, 6-tą, 12-tą ir 18-tą mėnesiais gyveno be ligos progresavimo reikšminių atitinkamai 73 %, 52 % ir 21 %, palyginti su 61 %, 43 % ir 17 % bendrosios pacientų populiacijos, vartojančios bevacizumabą + IFN alfa-2a.

AVF2938

Tai – atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, II fazės klinikinis tyrimas, kurio metu tirtas bevacizumabo po

10 mg/kg kas 2 savaites poveikis pacientams, sergantiems metastaziniu šviesių inksto ląstelių ILV, palyginti su tokios pat bevacizumabo dozės ir erlotinibo po 150 mg per parą derinio poveikiu.. Šio tyrimo metu iš viso atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti 104 pacientai: 53 gydyti bevacizumabu po 10 mg/kg kas 2 savaites + placebo ir 51 pacientas - bevacizumabu po 10 mg/kg kas 2 savaites + erlotinibu po 150 mg per parą. Tyrimo svarbiausio galutinio tikslo analizė parodė, kad bevacizumabu + placebo ir bevacizumabu + erlotinibu gydomų grupių rezultatai nesiskyrė (išgyvenamumo iki ligos progresavimo mediana 8,5, palyginti su 9,9 mėnesio). Kiekvienos grupės septyniems pacientams buvo objektyvi (siektinga) reakcija. Gydymą bevacizumabu papildžius erlotinibu, BI (rizikos santykis [RS]=1,764 ; p=0,1789), objektyvaus atsako trukmė (6,7, palyginti su 9,1 mėnesio) arba laikas iki simptomų progresavimo (RS=1,172; p=0,5076) nepagerėjo.

AVF0890

Tai buvo atsitiktinių imčių, II fazės tyrimas siekiant palyginti bevacizumabo ir placebo veiksmingumą bei saugumą. 116 pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti į gydomus bevacizumabu po 3 mg/kg kas 2 savaites (n=39), po 10 mg/kg kas 2 savaites (n=37) arba placebo (n=40). Tarpinė analizė parodė, kad pacientų, kuriems buvo duodama po 10 mg/kg vaisto, palyginti su gavusiųjų placebo, laikotarpis iki ligos progresavimo ryškiai pailgėjo (rizikos santykis = 2,55; p<0,001). Pacientų, kuriems buvo duodama po 3 mg/kg, palyginti su placebo gavusių grupe, laikotarpis iki ligos progresavimo skyrėsi nežymiai, skirtumas abejotinas (rizikos santykis 1,26; p=0,053). Keturiems pacientams nustatytas objektyvus (dalinis) atsakas - visi jie vartojo po 10 mg/kg bevacizumabo dozę; vartojusiems po 10 mg/kg dozę objektyvaus atsako dažnis (OAD) buvo 10 %.

Epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ir pirminis pilvaplėvės ertmės vėžys

Pirmaeilis kiaušidžių vėžio gydymas

Bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas, vaisto skiriamam pirmaeiliam pacienčių, sergančių epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplėvės vėžiu, gydymui, buvo tirtas atlikus du III fazės klinikiniuose tyrimuose (GOG-0218 ir BO17707); jų metu buvo įvertintas gydymo karboplatina ir paklitakseliu, papildyto bevacizumabu poveikis, palyginti su vien šios chemoterapijos derinio poveikiu.

GOG-0218

GOG-0218 tyrimas buvo III fazės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, trijų šakų tyrimas, kurio metu buvo vertinamas bevacizumabo poveikis, jo paskyrus kartu su patvirtintu chemoterapijos deriniu (karboplatina ir paklitakseliu) progresavusiu (III B, III C ir IV stadijų pagal 1988 metų FIGO stadijų klasifikacijos versiją) epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu sergančioms pacientėms.

Į tyrimą nebuvo įtraukiamos pacientės, kurioms anksčiau buvo taikytas gydymas bevacizumabu arba sisteminio poveikio priešvėžiniais preparatais nuo kiaušidžių vėžio (pvz., chemoterapija, gydymas monokloniniais antikūnais, gydymas tirozino kinazės inhibitoriais ar gydymas hormoniniais preparatais), arba radioterapija į pilvo ir dubens sritį.

Iš viso 1873 pacientės atsitiktinių imčių būdu lygiomis dalimis buvo suskirstytos į tris toliau nurodytas gydymo šakas:

- CPP šaka: skirti penki placebo ciklai (pradedant nuo 2-ojo ciklo) kartu su šešiais karboplatinosis (AUC 6) ir paklitakselio (175 mg/m² kūno paviršiaus ploto) vartojimo ciklais, po to skiriam vien placebo iki bendros 15 mėnesių gydymo trukmės;
- CPB15 šaka: skirti penki bevacizumabo ciklai (po 15 mg/kg kūno svorio dozę kartą kas 3 savaites pradedant nuo 2-ojo ciklo) kartu su šešiais karboplatinosis (AUC 6) ir paklitakselio (175 mg/m² kūno paviršiaus ploto) vartojimo ciklais, po to skiriam vien placebo iki bendros 15 mėnesių gydymo trukmės;
- CPB15+ šaka: skirti penki bevacizumabo ciklai (po 15 mg/kg kūno svorio dozę kartą kas 3 savaites pradedant nuo 2 ciklo) kartu su 6 karboplatinosis (AUC 6) ir paklitakselio (175 mg/m² kūno paviršiaus ploto) vartojimo ciklais, po to skiriam vien bevacizumabo (po 15 mg/kg k3s) iki

bendros 15 mėnesių gydymo trukmės.

Dauguma į tyrimą įtrauktų pacienčių buvo baltaodės (87% visose trijose šakose); jų amžiaus mediana buvo 60 metų CPP ir CPB15 šakose bei 59 metai CPB15+ šakoje; o 29% pacienčių CPP ir CPB15 šakose bei 26% pacienčių CPB15+ šakoje buvo vyresnės kaip 65 metų. Iš viso maždaug 50% pacienčių būklė pagal GOG PS skalę buvo įvertinta 0 balų tyrimo pradžioje, 43% pacienčių būklė pagal GOG PS skalę buvo 1 balas, o 7% - 2 balai. Daugumai pacienčių buvo nustatytas epitelinis kiaušidžių vėžys (82% pacienčių CPP ir CPB15 šakose, 85% CPB15+ šakoje), mažesnei daliai - pirminis pilvaplėvės ertmės vėžys (16% pacienčių CPP šakoje, 15% CPB15 šakoje ir 13% CPB15+ šakoje) bei kiaušintakių vėžys (1% pacienčių CPP šakoje, 3% CPB15 šakoje ir 2% CPB15+ šakoje). Daugumai pacienčių nustatytas histologinis serozinės adenokarcinomos tipas (85% pacienčių CPP ir CPB15 šakose, 86% CPB15+ šakoje). Iš viso maždaug 34% pacienčių nustatytas III stadijos pagal FIGO klasifikaciją vėžys, kuris buvo optimaliai rezekuotas, tačiau nustatytas didelis išlikęs auglys, 40% pacienčių nustatytas III stadijos vėžys, kuris buvo suboptimaliai rezekuotas, o 26% pacienčių nustatytas IV stadijos vėžys.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumo iki ligos progresavimo (IILP) trukmė, remiantis tyrėjų vertinamu ligos progresavimu atsižvelgus į radiologinius tyrimus arba CA 125 kiekį, arba protokole apibrėžtą simptominių būklės pablogėjimą. Be to, buvo atlikta iš anksto numatyta duomenų analizė koreguojant pagal CA-125 nustatytus ligos progresavimo atvejus, taip pat nepriklausomi vertintojai peržiūrėjo radiologiniais tyrimais nustatytus ligos progresavimo atvejus.

Buvo pasiektas pagrindinis tyrimo tikslas, t. y., pailgėjo išgyvenamumo iki ligos progresavimo (IILP) trukmė. Lyginant su pacientėmis, kurios buvo gydomos vien pirmaciliu chemoterapijos deriniu (karboplatina ir paklitakseliu), toms pacientėms, kurioms buvo skiriama bevacizumabo (po 15 mg/kg kūno svorio dozę kartą kas 3 savaites) kartu su chemoterapija ir kurioms vėliau buvo tęsiamas vien bevacizumabo vartojimas (CPB15+ šaka), nustatyta kliniškai reikšmingai ir statistiškai patikimai pailgėjusi IILP trukmė.

Toms pacientėms, kurioms buvo skiriama bevacizumabo kartu su chemoterapija, tačiau kurioms vėliau bevacizumabo vartojimas nebuvo tęsiamas (CPB15 šaka), kliniškai reikšmingo poveikio IILP trukmei nepastebėta.

Šio tyrimo rezultatų santrauka pateikta 16 lentelėje.

16 lentelė. Tyrimo GOG-0218 veiksmingumo rezultatai

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo ¹			
	CPP grupė (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
IILP mediana (mėnesiais)	10,6	11,6	14,7
Rizikos santykis (95 % PI) ²		0,89 (0,78, 1,02)	0,70 (0,61, 0,81)
p reikšmė ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Objektyvaus atsako dažnis ⁵			
	CPP grupė (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
Pacientų su objektyviu atsaku %	63,4	66,2	66,0
p reikšmė		0,2341	0,2041
Bendras išgyvenamumas ⁶			
	CPP grupė (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
BI mediana (mėnesiais)	40,6	38,8	43,8
Rizikos santykis (95 % PI) ²		1,07 (0,91, 1,25)	0,88 (0,75, 1,04)
p reikšmė ³		0,2197	0,0641

¹ Tyrėjas įvertino GOG protokole nurodytą IILP analizę (neperskaičiuota nei atsižvelgiant į CA-

- 125 progresavimo reiškinius, nei atsižvelgiant į GNPP iki ligos progresavimo); duomenys rinkti iki 2010 m. vasario 25 d.
- 2 Palyginti su kontroline grupe; stratifikuotas rizikos santykis.
- 3 p reikšmė pagal vienpusę „log-rank“ analizę.
- 4 p reikšmės riba 0,0116.
- 5 Pacientės, kurių liga tyrimo pradžioje buvo išmatuojama.
- 6 Galutinė bendro išgyvenamumo analizė atlikta tuomet, kai mirė 46,9 % pacienčių.

Buvo atliktos iš anksto numatytos IILP trukmės analizės, visais atvejais galutinė duomenų įtraukimo data buvo 2009 m. rugsėjo 29 d. Šių iš anksto numatytų analizių rezultatai išvardyti toliau:

- Protokole apibrėžta tyrėjų įvertinta IILP trukmės analizė (nekoregavus nei pagal CA-125 nustatytų progresavimo atvejų, nei pagal skirtus protokole nenumatytus gydymo metodus) rodo stratifikuotą rizikos santykį, lygų 0,71 (95 % PI: 0,61-0,83, p reikšmė pagal vienkryptę log-rank analizę < 0,0001), kai lyginti CPB15+ ir CPP šakų duomenys, IILP trukmės mediana CPP šakos pacientėms yra 10,4 mėnesių, o CPB15+ šakos pacientėms -14,1 mėnesių.
- Pagrindinė tyrėjų įvertinta IILP trukmės analizė (koregavus pagal CA-125 nustatytus progresavimo atvejus ir pagal skirtus protokole nenumatytus gydymo metodus) rodo stratifikuotą rizikos santykį, lygų 0,62 (95 % PI: 0,52-0,75, p reikšmė pagal vienkryptę log-rank analizę < 0,0001), kai lyginti CPB15+ ir CPP šakų duomenys, IILP trukmės mediana CPP šakos pacientėms yra 12,0 mėnesių, o CPB15+ šakos pacientėms – 18,2 mėnesių.
- IILP trukmės analizė, kai ligos progresavimas nustatytas nepriklausomų vertintojų komiteto (koregavus pagal skirtus protokole nenumatytus gydymo metodus), rodo stratifikuotą rizikos santykį, lygų 0,62 (95 % PI: 0,50-0,77, p reikšmė pagal vienkryptę log-rank analizę < 0,0001), kai lyginti CPB15+ ir CPP šakų duomenys, IILP trukmės mediana CPP šakos pacientėms yra 13,1 mėnesių, o CPB15+ šakos pacientėms - 19,1 mėnesių.

IILP trukmės analizės pacienčių pogrupiuose pagal ligos stadiją ir auglio rezekcijos pobūdį rezultatų santrauka pateikta 17 lentelėje. Šie rezultatai rodo 16 lentelėje pateiktą IILP trukmės duomenų patikimumą.

17 lentelė. GOG-0218 tyrimo IILP trukmės analizės rezultatai pagal ligos stadiją ir auglio rezekcijos pobūdį

Atsitiktinių imčių būdu paskirtos pacientės, kurioms nustatytas III stadijos vėžys, kuris buvo optimaliai rezekuotas ^{2,3}			
	CPP šaka (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	12,4	14,3	17,5
Rizikos santykis (95 % PI) ⁴		0,81 (0,62, 1,05)	0,66 (0,50, 0,86)
Atsitiktinių imčių būdu paskirtos pacientės, kurioms nustatytas III stadijos vėžys, kuris buvo suboptimaliai rezekuotas ³			
	CPP šaka (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
IILP mediana (mėnesiais)	10,1	10,9	13,9
Rizikos santykis (95 % PI) ⁴		0,93 (0,77, 1,14)	0,78 (0,63, 0,96)
Atsitiktinių imčių būdu paskirtos pacientės, kurioms nustatytas IV stadijos vėžys			
	CPP šaka (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	9,5	10,4	12,8
Rizikos santykis (95 % PI) ⁴		0,90 (0,70, 1,16)	0,64 (0,49, 0,82)

¹ Tyrėjų įvertintas ligos progresavimas pagal GOG tyrimo protokole apibrėžtus analizės kriterijus

- (nekoregavus nei pagal CA-125 nustatytą progresavimo atvejų, nei pagal iki ligos progresavimo skirtus protokole nenumatytus gydymo metodus); duomenų analizės data 2010 m. vasario 25 d..
- ² Kai nustatytas didelis išlikęs auglys.
- ³ 3,7 % iš visų atsitiktinių imčių būdu paskirtų pacienčių nustatytas IIIB stadijos auglys.
- ⁴ Lyginant su kontroline grupe.

BO17707 (ICON7)

BO17707 tyrimas buvo III fazės, dviejų šakų, daugiacentris, atsitiktinių imčių, kontroliuojamasis, atviras tyrimas, kurio metu buvo palygintas bevacizumabo poveikis, jo paskyrus kartu su karboplatina ir paklitakseliu, I ar IIA stadijos pagal FIGO klasifikaciją (3-iojo laipsnio ar esant tik šviesių ląstelių histologiniams pakitimams; n = 142) arba IIB - IV stadijų pagal FIGO klasifikaciją (visų laipsnių ir visų histologinių tipų, n = 1 386) epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms atlikta operacija (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją). Šio tyrimo metu buvo naudota 1988 metų FIGO stadijų klasifikacijos versija.

Į tyrimą nebuvo įtraukiamos pacientės, kurioms anksčiau buvo skirta gydymas bevacizumabu arba sisteminio poveikio priešvėžiniais preparatais nuo kiaušidžių vėžio (vz., chemoterapija, gydymas monokloniniais antikūnais, gydymas tirozino kinazės inhibitoriais ar gydymas hormoniniais preparatais), arba radioterapija į pilvo ir dubens sritį..

Iš viso 1 528 pacientės atsitiktinių imčių būdu lygiomis dalimis buvo suskirstytos į dvi toliau nurodytas gydymo šakas:

- CP šaka: šeši 3 savaičių trukmės karboplatinės (AUC 6) ir paklitakselio (175 mg/m² kūno paviršiaus ploto) vartojimo ciklai;
- CPB7,5+ šaka: šeši 3 savaičių trukmės karboplatinės (AUC 6) ir paklitakselio (175 mg/m² kūno paviršiaus ploto) vartojimo ciklai kartu su bevacizumabu (po 7,5 mg/kg kūno svorio dozę kartą kas 3 savaites) iki 12 mėnesių (Bevacizumabo buvo pradėta skirti nuo 2-ojo chemoterapijos ciklo tais atvejais, jeigu gydymas buvo pradamas per 4 savaites po operacijos, arba nuo 1-ojo ciklo tais atvejais, kai gydymas buvo pradamas vėliau nei per 4 savaites po operacijos).

Dauguma į tyrimą įtrauktų pacienčių buvo baltos odės (96%); jų amžiaus mediana buvo 57 metai abeiose šakose; o 25% pacienčių abeiose šakose buvo 65 metų amžiaus arba vyresnės. Maždaug 50% pacienčių būklė pagal ECOG PS skalę buvo įvertinta 1 balu, o 7% pacienčių abeiose šakose būklė pagal ECOG PS skalę buvo 2 balai. Daugumai pacienčių buvo nustatytas epitelinis kiaušidžių vėžys (87,7%), mažesnei daliai - pirminis pilvaplėvės vėžys (6,9%), kiaušintakių vėžys (3,7%) bei mišrus visų trijų tipų vėžys (1,7%). Daugumai pacienčių nustatytas III stadijos pagal FIGO klasifikaciją vėžys (68% pacienčių abeiose šakose), mažesnei daliai - IV stadijos pagal FIGO klasifikaciją vėžys (atitinkamai, 13% ir 14%). II stadijos pagal FIGO klasifikaciją vėžys (10% ir 11%) bei I stadijos pagal FIGO klasifikaciją vėžys (9% ir 7%). Daugumai abiejų šakų pacienčių (74% ir 71%) tyrimo pradžioje nustatytas blogai diferencijuotas (3-iojo laipsnio) pirminis auglys. Kiekvieno histologinio tipo epitelinio kiaušidžių vėžio dažnis abeiose šakose buvo panašus; 69% pacienčių abeiose šakose nustatytas histologinis serozinės adenokarcinomos tipas.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo IILP trukmė, vertinant tyrėjui pagal RECIST.

Buvo pasiektas pagrindinis tyrimo tikslas, t. y., pailgėjo IILP trukmė. Lyginant su pacientėmis, kurios buvo gydomos vien pirmaeilės chemoterapijos deriniu (karboplatina ir paklitakseliu), toms pacientėms, kurioms buvo skiriama bevacizumabo (po 7,5 mg/kg kūno svorio dozę kartą kas 3 savaites) kartu su chemoterapija ir kurioms vėliau buvo tęsiamas bevacizumabo vartojimas iki 18 ciklų, nustatyta statistiškai patikimai pailgėjusi IILP trukmė.

Šio tyrimo rezultatų santrauka pateikta 18 lentelėje.

18 lentelė. BO17707 (ICON7) tyrimo veiksmingumo rezultatai

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
	CP grupė (n = 764)	CPB7,5+ grupė (n = 764)
IILP trukmės mediana (mėnesiai) ²	16,9	19,3
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,86 [0,75; 0,98] (p reikšmė = 0,0185)	
Objektyvaus atsako dažnis ¹		
	CP grupė (n = 277)	CPB7,5+ grupė (n = 272)
Atsako dažnis	54,9 %	64,7 %
	(p reikšmė = 0,0188)	
Bendras išgyvenamumas ³		
	CP grupė (n = 764)	CPB7,5+ grupė (n = 764)
Mediana (mėnesiai)	58,0	57,4
Rizikos santykis [95 % PI]	0,99 [0,85; 1,15] (p reikšmė = 0,8910)	

¹ Pacientams, kurių ligą galima įvertinti per pradinį vertinimą.

² Tyrėjų vertinimu IILP trukmės analizė; duomenų analizės data 2010 m. lapkričio 30 d.

³ Galutinė bendrojo išgyvenamumo analizė atlikta tuomet, kai mirė 46,7 % pacientų; duomenų analizės data 2013 m. kovo 31 d.

Pagrindinė tyrėjų įvertinta IILP trukmės analizė, kai galutinė duomenų įtraukimo data buvo 2010 m. vasario 28 d., rodo ne stratifikuotą rizikos santykį, lygų 0,79 (95 % PI: 0,68-0,91, p reikšmė pagal dvikryptę log-rank analizę 0,0010), IILP trukmės mediana CP šakos pacientams yra 16,0 mėnesių, o CPB7,5+ šakos pacientams - 18,3 mėnesių.

IILP trukmės analizės pacientų pogrupiuose pagal ligos stadiją ir auglio rezekcijos pobūdį rezultatų santrauka pateikta 19 lentelėje. Šie rezultatai rodo 18 lentelėje pateiktą IILP trukmės duomenų patikimumą.

19 lentelė. BO17707 (ICON7) tyrimo IILP trukmės¹ analizės rezultatai pagal ligos stadiją ir auglio rezekcijos pobūdį

Atsitiktinių imčių būdu paskirtos pacientės, kurioms nustatytas III stadijos vėžys, kuris buvo optimaliai rezekuotas ^{2,3}		
	CP grupė (n = 368)	CPB7,5+ grupė (n = 383)
IILP mediana (mėnesiai)	17,7	19,3
Rizikos santykis (95 % PI) ⁴		0,89 (0,74, 1,07)
Atsitiktinių imčių būdu paskirtos pacientės, kurioms nustatytas III stadijos vėžys, kuris buvo suboptimaliai rezekuotas ³		
	CP grupė (n = 154)	CPB7,5+ grupė (n = 140)
IILP mediana (mėnesiai)	10,1	16,9
Rizikos santykis (95 % PI) ⁴		0,67 (0,52, 0,87)
Atsitiktinių imčių būdu paskirtos pacientės, kurioms nustatytas IV stadijos vėžys		

	CP grupė (n = 97)	CPB7,5+ grupė (n = 104)
IILP mediana (mėnesiai)	10,1	13,5
Rizikos santykis (95 % PI) ⁴		0,74 (0,55, 1,01)

¹ Tyrėjų vertinimu IILP trukmės analizė; duomenų analizės data 2010 m. lapkričio 30 d. Kai nustatytas didelis išlikęs auglys arba jo nenustatyta.

² 5,8 % iš visų atsitiktinių imčių būdu paskirtų pacienčių nustatytas IIIB stadijos auglys.

³ Lyginant su kontroline grupe.

Recidyvavęs kiaušidžių vėžys

Bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas, vaisto skiriant pacienčių, sergančių recidyvavusiu epitelinu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminių pilvaplėvės vėžiu, gydymui, buvo tirti atlikus tris III fazės tyrimus (AVF4095g ir GOG-0213), kuriuose dalyvavo skirtingos pacienčių populiacijos ir buvo skiriami skirtingi chemoterapijos deriniai.

- AVF4095g tyrimo metu buvo vertinamas bevacizumabo veiksmingumas ir saugumas derinyje su karboplatina ir gemcitabinu, vėliau skiriant vien bevacizumabo, pacientėms, sirgusioms platinos preparatams jautriu recidyvavusiu epitelinu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminių pilvaplėvės vėžiu.
- GOG-0213 tyrimo metu buvo vertinami bevacizumabo veiksmingumas ir saugumas derinyje su karboplatina ir paklitakseliu, vėliau skiriant vien bevacizumabo, pacientėms, sirgusioms platinos preparatams jautriu recidyvavusiu epitelinu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminių pilvaplėvės vėžiu.
-

AVF4095g

Bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas, vaisto skiriant pacientėms, kurioms nustatytas platinos preparatams jautrus recidyvavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminis pilvaplėvės vėžys ir kurioms prieš tai nebuvo skirtas chemoterapijos režimas dėl recidyvavusios ligos ir prieš tai nebuvo skirtas gydymas bevacizumabu, buvo įvertinti atlikus III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai akla, placebo kontroliuojamą tyrimą (AVF4095g). Tyrimo metu buvo lyginamas prie chemoterapijos karboplatina ir gemcitabinu pridėto bevacizumabo (vėliau tęsiant vien bevacizumabo skyrimą) poveikis ligos progresavimui su vien karboplatinės ir gemcitabino poveikiu.

Į tyrimą buvo įtraukiamos tik tos pacientės, kurioms histologiškai buvo patvirtintas ir dokumentuotas kiaušidžių, pirminis pilvaplėvės ar kiaušintakių vėžys, kai jis recidyvavo praėjus >6 mėnesiams po gydymo chemoterapijos režimu su platinos preparatais ir kai pacientėms nebuvo skirta chemoterapija dėl recidyvavusios ligos bei prieš tai nebuvo skirtas gydymas bevacizumabu ar kitais KEAF inhibitoriais, ar į KEAF receptorių veikiančiais preparatais.

Iš viso 484 pacientės, kurių liga buvo išmatuojama, atsitiktiniu būdu buvo suskirstytos į grupes santykiu 1:1 ir joms buvo skiriama:

- karboplatinės (AUC4, 1-ąją dieną) ir gemcitabino (po 1000 mg/m² 1-ąją ir 8-ąją dienomis) bei atitinkamo placebo kas 3 savaites nuo 6 iki 10 ciklų, vėliau skiriant tik placebo (kas 3 savaites) iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo;
- karboplatinės (AUC4, 1-ąją dieną) ir gemcitabino (po 1000 mg/m² 1-ąją ir 8-ąją dienomis) bei kartu bevacizumabo (po 15 mg/kg kūno svorio 1-ąją dieną) kas 3 savaites nuo 6 iki 10 ciklų, vėliau skiriant tik bevacizumabą (po 15 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites) iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo remiantis apibrėžtais RECIST 1.0 tyrėjo įvertintas išgyvenamumas iki ligos progresavimo. Papildomos vertinamosios baigtys buvo objektyvus atsakas, atsako trukmė, bendras išgyvenamumas ir saugumas. Taip pat atliktas nepriklausomas pirminės vertinamosios baigties įvertinimas.

Šio tyrimo rezultatų santrauka pateikta 20 lentelėje.

20 lentelė. AVF4095 tyrimo veiksmingumo rezultatai

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo				
	Tyrėjų vertinimas		Nepriklausomas vertinimas	
	Placebas + C/G (n = 242)	Bevacizumabas + C/G (n = 242)	Placebas + C/G (n = 242)	Bevacizumabas + C/G (n = 242)
Neperskaičiuota atsižvelgiant į GNPP				
IILP trukmės mediana	8,4	12,4	8,6	12,3
Rizikos santykis (95 % PI)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
p reikšmė	< 0,0001		< 0,0001	
Perskaičiuota atsižvelgiant į GNPP				
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	8,4	12,4	8,6	12,3
Rizikos santykis (95 % PI)	0,484 [0,388, 0,605]		0,451 [0,351, 0,580]	
p reikšmė	< 0,0001		< 0,0001	
Objektyvaus atsako dažnis				
	Tyrėjų vertinimas		Nepriklausomas vertinimas	
	Placebas + C/G (n = 242)	Bevacizumabas + C/G (n = 242)	Placebas + C/G (n = 242)	Bevacizumabas + C/G (n = 242)
Pacientų su objektyviu atsaku %	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
p reikšmė	< 0,0001		< 0,0001	
Bendras išgyvenamumas				
	Placebas + C/G (n = 242)		Bevacizumabas + C/G (n = 242)	
BI mediana (mėnesiais)	32,9		33,6	
Rizikos santykis (95 % PI)	0,952 [0,771, 1,176]			
p reikšmė	0,6479			

Išgyvenamumo iki ligos progresavimo duomenų pogrupiuose analizės, atsižvelgiant į ligos recidyvą po paskutiniojo gydymo platinos preparatais, santrauka pateikta 21 lentelėje.

21 lentelė. Išgyvenamumas iki ligos progresavimo pagal laiką nuo paskutiniojo gydymo platinos preparatais iki ligos recidyvo

Laikas nuo paskutiniojo gydymo platinos preparatais	Tyrėjų vertinimas	
	Placebas + C/G (n = 242)	Bevacizumabas + C/G (n = 242)
6–12 mėnesių (n = 202)		
Mediana	8,0	11,9
Rizikos santykis (95 % PI)	0,41 (0,29–0,58)	
> 12 mėnesių (n = 282)		
Mediana	9,7	12,4
Rizikos santykis (95 % PI)	0,55 (0,41–0,73)	

GOG-0213

Tyrimo GOG-0213 – III fazės, atsitiktinių imčių, kontroliuojamojo, atvirojo klinikinio tyrimo (GOG-0213) metu buvo tiriami bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas, vaistinio preparato skiriant pacientėms, kurioms nustatytas platinos preparatams jautrus recidyvavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminis pilvaplėvės vėžys ir kurioms prieš tai nebuvo skirta chemoterapija dėl recidyvavusios ligos. Nebuvo numatyta neįtraukimo į tyrimą kriterijaus, susijusio su anksčiau skirtais anti-angiogeninio poveikio vaistiniais preparatais. Tyrimo metu buvo vertinamas prie karboplatinos ir paklitakselio derinio pridėto bevacizumabo (vėliau tęsiant vien bevacizumabo skyrimą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo) poveikis, lyginant su vien karboplatinos ir paklitakselio derinio poveikiu.

Tyrimo metu iš viso 673 pacientės atsitiktiniu būdu buvo suskirstytos į dvi panašias toliau nurodytas tiriamąsias grupes::

- CP grupė: karboplatinos (AUC5) ir paklitakselio (po 175 mg/m² leidžiant į veną) skiriant kas 3 savaites 6 ciklus ir iki 8 ciklų;
- CPB grupė: karboplatinos (AUC5) ir paklitakselio (po 175 mg/m² leidžiant į veną) derinio kartu su bevacizumabu (po 15 mg/kg kūno svorio) skiriant kas 3 savaites 6 ciklus ir iki 8 ciklų, vėliau skiriant tik bevacizumabą (po 15 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites) iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Daugelis pacienčių tiek CP grupėje (80,4 %), tiek ir CPB grupėje (78,9 %) buvo baltaodės. Pacienčių amžiaus mediana CP grupėje buvo 60,0 metų, o CPB grupėje - 59,0 metai. Daugelis pacienčių (CP grupėje: 64,6 %; CPB grupėje: 68,8 %) buvo < 65 metų amžiaus grupės. Tyrimo pradžioje daugelio abiejų grupių pacienčių funkcinė būklė pagal GOG skalę buvo 0 balų (CP grupėje: 82,4 %; CPB grupėje: 80,7 %) arba 1 balas (CP grupėje: 16,7 %; CPB grupėje: 18,1 %). Funkcinė būklė pagal GOG skalę 2 balais tyrimo pradžioje buvo įvertinta 0,9 % pacienčių CP grupėje ir 1,2 % pacienčių CPB grupėje.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas (BI). Pagrindinė antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP). Tyrimo rezultatai pateikiami 22 lentelėje.

22 lentelė. Tyrimo GOG-0213 veiksmingumo rezultatai^{1,2}

Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Bendras išgyvenamumas (BI)	CP grupė (n = 336)	CPB grupė (n = 337)
BI trukmės mediana (mėnesiais)	37,3	42,6
Rizikos santykis (95 % PI) (eDAF) ^a	0,823 [PI: 0,680, 0,996]	
p reikšmė	0,0447	
Rizikos santykis (95 % PI) (registracijos forma) ^b	0,838 [PI: 0,693, 1,014]	
p reikšmė	0,0683	
Antrinė vertinamoji baigtis		
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP)	CP grupė (n = 336)	CPB grupė (n = 337)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	10,2	13,8
Rizikos santykis (95 % PI)	0,613 [PI: 0,521, 0,721]	
p reikšmė	< 0,0001	

¹ Galutinė analizė.

² Naviko ištyrimas ir atsako vertinimas buvo atlikti tyrėjų naudojant GOG RECIST kriterijus (peržiūrėtos RECIST gairės (versija 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

^a Rizikos santykis buvo įvertintas pagal Cox proporcinius rizikos modelius, stratifikuotus pagal laikotarpį be platinos preparatų vartojimo iki įtraukimo į šį tyrimą pagal eCRF (elektroninę atvejų pranešimo formą) ir antrinės chirurginės auglio rezekcijos pobūdį „Taip / Ne“ (Taip = atsitiktinių imčių būdu atrinktas atlikti citoredukciją arba jos neatlikti; Ne = nėra kandidatas arba nesutiko su citoredukcijos atlikimu).

^b Stratifikuota pagal laikotarpį be gydymo iki įtraukimo į šį tyrimą pagal registracijos formą ir antrinės chirurginės auglio rezekcijos pobūdį „Taip / Ne“.

Tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis jo tikslas, t. y., nustatytas BI rodiklio pagerėjimas. Paskyrus bevacizumabo (po 15 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites) derinyje su chemoterapija (karboplatina ir paklitakseliu) 6 ciklus ir iki 8 ciklų, o vėliau skiriant tik bevacizumabą iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo, nustatytas kliniškai reikšmingas ir statistiškai patikimas BI rodiklio pagerėjimas (kai duomenys buvo analizuojami remiantis eDAF), lyginant su vien karboplatinos ir paklitakselio poveikiu.

Gimdos kaklelio vėžys

GOG-0240

Bevacizumabo derinio su chemoterapija (paklitakseliu ir cisplatina arba paklitakseliu ir topotekanu) veiksmingumas ir saugumas jų skiriant persistuojančia, recidyvavusia ar metastazine gimdos kaklelio karcinoma sergančioms pacientėms buvo įvertinti GOG-0240 tyrimo metu; tai buvo atsitiktinių imčių, keturių šakų, atviras, daugiacentris, III fazės klininis tyrimas.

Iš viso atsitiktine tvarka į tyrimą buvo įtrauktos 452 pacientės ir joms buvo paskirta:

- paklitakselio po 135 mg/m² į veną per 24 valandas 1-ąją dieną ir cisplatinos po 50 mg/m² į veną 2-ąją dieną, kas 3 savaites; arba
paklitakselio po 175 mg/m² į veną per 3 valandas 1-ąją dieną ir cisplatinos po 50 mg/m² į veną 2-ąją dieną kas 3 savaites; arba
paklitakselio po 175 mg/m² į veną per 3 valandas 1-ąją dieną ir cisplatinos po 50 mg/m² į veną 1-ąją dieną kas tris savaites; arba
- paklitakselio po 135 mg/m² į veną per 24 valandas 1-ąją dieną ir cisplatinos po 50 mg/m² į veną 2-

ąją dieną, kartu su bevacizumabu po 15 mg/kg į veną 2-ąją dieną kas tris savaites; arba paklitakselio po 175 mg/m² į veną per 3 valandas 1-ąją dieną ir cisplatinos po 50 mg/m² į veną 2-ąją dieną, kartu su bevacizumabu po 15 mg/kg į veną 2-ąją dieną kas tris savaites; arba paklitakselio po 175 mg/m² į veną per 3 valandas 1-ąją dieną ir cisplatinos po 50 mg/m² į veną 1-ąją dieną, kartu su bevacizumabu po 15 mg/kg į veną 1-ąją dieną kas tris savaites; arba

- paklitakselio po 175 mg/m² į veną per 3 valandas 1-ąją dieną ir topotekano po 0,75 mg/m² į veną per 30 minučių 1–3 dienomis kas tris savaites; arba
- paklitakselio po 175 mg/m² į veną per 3 valandas 1-ąją dieną ir topotekano po 0,75 mg/m² į veną per 30 minučių 1–3 dienomis, kartu su bevacizumabu po 15 mg/kg į veną 1-ąją dieną kas tris savaites.

Į tyrimą galėjo būti įtraukiamos pacientės, sirgusios persistuojančia, recidyvavusia ar metastazine gimdos kaklelio plokščiakūneline karcinoma, adenoplokščiakūneline karcinoma arba adenokarcinoma, kai vėžys negalėjo būti išgydomas chirurginiu būdu ir (arba) radioterapija bei kai anksčiau nebuvo skirtas gydymas bevacizumabu arba kitais KEAF inhibitoriais ar į KEAF receptorių veikiančiais preparatais.

Pacienčių amžiaus mediana buvo 46,0 metai (svyravo nuo 20 iki 83 metų) vien chemoterapijos gavusiųjų grupėje ir 48,0 metai (svyravo nuo 22 iki 85 metų) chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojusiųjų grupėje; o 9,3 % pacienčių vien chemoterapijos gavusiųjų grupėje ir 7,5 % pacienčių chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojusiųjų grupėje buvo vyresnės kaip 65 metų.

Tarp 452 pacienčių, kurios tyrimo pradžioje buvo atsitiktinių imčių būdu paskirtos, daugelis buvo baltaodės (80,0 % vien chemoterapijos gavusiųjų grupėje ir 75,3 % chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojusiųjų grupėje), daugumai buvo nustatyta plokščiakūnelinė karcinoma (67,1 % vien chemoterapijos gavusiųjų grupėje ir 69,6 % chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojusiųjų grupėje), nustatyta persistuojanti ar recidyvavusi liga (83,6 % vien chemoterapijos gavusiųjų grupėje ir 82,8 % chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojusiųjų grupėje), nustatytos 1-2 metastazių sritys (72,0 % vien chemoterapijos gavusiųjų grupėje ir 76,2 % chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojusiųjų grupėje), nustatytas ligos išplitimas į limfmazgius (50,2 % vien chemoterapijos gavusiųjų grupėje ir 56,4 % chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojusiųjų grupėje) bei nebuvo skirta platinos preparatų > 6 mėnesius (72,5 % vien chemoterapijos gavusiųjų grupėje ir 64,4 % chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojusiųjų grupėje).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir objektyvaus atsako dažnis. Tyrimo pirminės analizės ir stebėjimo laikotarpio analizės rezultatai atsižvelgiant į bevacizumabo skyrimą bei į tiriamuosius vaistinius preparatus pateikiami atitinkamai 23 ir 24 lentelėse.

23 lentelė. Tyrimo GOG-0240 veiksmingumo rezultatai gydant bevacizumabu

	Chemoterapija (n = 225)	Chemoterapija + bevacizumabas (n = 227)
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Bendras išgyvenamumas – pirminė analizė ⁶		
Mediana (mėnesiai) ¹	12,9	16,8
Rizikos santykis [95 % PI]	0,74 [0,58, 0,94] (p reikšmė5 = 0,0132)	
Bendras išgyvenamumas – tolesnio stebėjimo laikotarpio analizė ⁷		
Mediana (mėnesiai) ¹	13,3	16,8
Rizikos santykis [95 % PI]	0,76 [0,62, 0,94] (p reikšmė5,8 = 0,0126)	
Antrinės tiriamosios baigtys		

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo – pirminė analizė ⁶		
IILP mediana (mėnesiai) ¹	6,0	8,3
Rizikos santykis [95 % PI]	0,66 [0,54, 0,81] (p reikšmė $< 0,0001$)	
Geriausias bendrasis atsakas – pirminė analizė ⁶		
Pacientės, kurioms nustatytas atsakas (atsako dažnis ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
Atsako dažnių 95 % PI ³	[27,6 %, 40,4 %]	[38,8 %, 52,1 %]
Atsako dažnių skirtumas	11,60 %	
Atsako dažnių skirtumų 95 % PI ⁴	[2,4 %, 20,8 %]	
p reikšmė (Chi kvadratu testas)	0.0117	

¹ Apskaičiuota pagal Kaplan-Meier.

² Pacientės ir procentinė pacienčių dalis, kurioms nustatytas geriausias bendrasis atsakas, kai buvo patvirtintas visiškas atsakas ar dalinis atsakas; procentinė dalis apskaičiuota pagal tas pacientės, kurių ligą buvo galima įvertinti per pradinį vertinimą.

³ 95 % PI vienai dvinarei reikšmei, naudojant Pearson-Clopper metodą.

⁴ Apytikslis dviejų dažnių skirtumo 95 % PI, naudojant Hauck-Anderson metodą.

⁵ „log-rank“ testas (stratifikuotas).

⁶ Pirminė analizė atlikta su 2012 m. gruodžio 12 d. turėtais duomenimis ir ji laikoma galutine analize.

⁷ Stebėjimo laikotarpio analizė atlikta su 2014 m. kovo 7 d. turėtais duomenimis; visos p reikšmės pateiktos tik aprašomuoju tikslu.

⁸ Tolesnio stebėjimo laikotarpio analizė atlikta su iki 2014 m. kovo 7 d. surinktais duomenimis.

⁹ p reikšmė pateikta tik aprašomuoju tikslu.

24 lentelė. GOG-0240 tyrimo bendrojo išgyvenamumo rezultatai atsižvelgiant į tiriamuosius vaistinius preparatus

Gydymo režimų palyginimas	Kiti veiksniai	Bendras išgyvenamumas – pirminė analizė ¹ Rizikos santykis (95 % PI)	Bendras išgyvenamumas – tolesnio stebėjimo laikotarpio analizė ² Rizikos santykis (95 % PI)
Bevacizumabas palyginti su be bevacizumabo	Cisplatina + paklitakselis	0,72 (0,51, 1,02) (17,5 palyginti su 14,3 mėnesio; p = 0,0609)	0,75 (0,55, 1,01) (17,5 palyginti su 15,0 mėnesio; p = 0,0584)
	Topotekanas + paklitakselis	0,76 (0,55, 1,06) (14,9 palyginti su 11,9 mėnesio; p = 0,1061)	0,79 (0,59, 1,07) (16,2 palyginti su 12,0 mėnesio; p = 0,1342)
Topotekanas + paklitakselis palyginti su cisplatina + paklitakselis	Bevacizumabas	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 palyginti su 17,5 mėnesio; p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 palyginti su 17,5 mėnesio; p = 0,3769)
	Be bevacizumabo	1,13 (0,81, 1,57) (11,9 palyginti su 14,3 mėnesio; p = 0,4825)	1,08 (0,80, 1,45) (12,0 palyginti su 15,0 mėnesio; p = 0,6267)

¹ Pirminė analizė atlikta su iki 2012 m. gruodžio 12 d. surinktais duomenimis ir ji laikoma galutine analize.

² Tolesnio stebėjimo laikotarpio analizė atlikta su iki 2014 m. kovo 7 d. surinktais duomenimis; visos p reikšmės pateiktos tik aprašomuoju tikslu.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti tyrimų su visais vaikų, sergančių krūties karcinoma, gaubtinės ir tiesiosios žarnos adenokarcinoma, plaučių karcinoma (smulkialąsteline ir nesmulkialąsteline karcinoma), inkstų ir inksto geldelės karcinoma (išskyrus nefroblastomą, nefroblastomatozę, šviesių ląstelių sarkomą, mezoblastinę nefromą, inkstų šerdies karcinomą ir inkstų rabdoidinį naviką), kiaušidžių karcinoma (išskyrus rabdomiosarkomą ir germinogeninių ląstelių navikus), kiaušintakių karcinoma (išskyrus rabdomiosarkomą ir germinogeninių ląstelių navikus), pilvaplėvės karcinoma (išskyrus blastomas ir sarkomas), gimdos kaklelio bei gimdos karcinoma, populiacijos pogrūpiais duomenis.

Didelio piktybiškumo laipsnio glioma

Anksčiau atlikus du tyrimus, kuriuose iš viso dalyvavo 30 vyresnių kaip 3 metų vaikų, kurie sirgo recidyvuojančia ar progresuojančia didelio piktybiškumo laipsnio glioma ir kuriems buvo skiriamas gydymas bevacizumabu ir irinotekanu (CPT-11), priešnavikinio preparato poveikio nepastebėta. Nepakanka duomenų bevacizumabo saugumui ir veiksmingumui nustatyti gydant pirmą kartą diagnozuota didelio piktybiškumo laipsnio glioma sergančius vaikus.

- Atlikto vienos šakos tyrimo (PBTC-022) metu 18 vaikų, kurie sirgo recidyvuojančia ar progresuojančia ne tilto srities didelio piktybiškumo laipsnio glioma (įskaitant 8 pacientus, kuriems nustatyta glioblastoma [IV laipsnio pagal PSO klasifikaciją], 9 pacientams, kuriems nustatyta anaplastinė astrocitoma [III laipsnio], ir 1 pacientui, kuriam nustatyta anaplastinė oligodendroglioma [III laipsnio]), 2 savaites buvo skiriama tik bevacizumabo (10 mg/kg kūno svorio), o vėliau iki ligos progresavimo kartą kas dvi savaites buvo skiriama bevacizumabo ir CPT-11 (125-350 mg/m² kūno paviršiaus ploto) derinio. Objektivaus (dalinio ar visiško) radiologinio atsako (pagal Macdonald kriterijus) nenustatyta. Pasireiškė toliau nurodytas toksinis ir nepageidaujamas poveikis: arterinė hipertenzija ir nuovargis, taip pat CNS išemija su ūminiu neurologiniu deficitu.
- Analizuojant retrospektyvinius viename centre surinktus duomenis nustatyta, kad 12 vaikų, kurie sirgo recidyvuojančia ar progresuojančia didelio piktybiškumo laipsnio glioma (3 pacientams nustatytas IV laipsnio pagal PSO klasifikaciją auglys, o 9 pacientams - III laipsnio auglys), paėmiami (nuo 2005 m. iki 2008 m.) buvo skiriama bevacizumabo (po 10 mg/kg kūno svorio) ir irinotekano (po 125 mg/m² kūno paviršiaus ploto) kas 2 savaites. Visiško gydymo atsako nenustatyta, 2 atvejais stebėtas dalinis atsakas (pagal Macdonald kriterijus).

Atsitiktinių imčių, II fazės klinikinio tyrimo (BO25041) metu iš viso 121 pacientui, kurių amžius buvo nuo ≥ 3 metų iki < 18 metų ir kuriems buvo naujai diagnozuota supratentorinė arba infratentorinė smegenėlių ar smegenėlių kojyčių didelio piktybiškumo laipsnio glioma (DLG), po operacijos buvo paskirta radioterapija (RT) ir adjuvantinis gydymas temozolomidu (T) kartu su bevacizumabu (į veną leidžiant po 10 mg/kg kūno svorio dozę kas 2 savaites) arba be jo.

Tyrimo metu nebuvo pasiekta pagrindinė jo vertinamoji baigtis, t. y., nebuvo įrodytas reikšmingas išgyvenamumo be įvykių (angl. event-free survival - EFS; įvertinto Centralizuoto radiologinių vaizdų peržiūros komiteto) pagerėjimas, kai bevacizumabo buvo paskirta kartu su RT/T ir lyginant su vien RT/T gydytų pacientų grupe (RS = 1,44; 95 % PI: 0,90, 2,30). Šie rezultatai atitiko ir įvairaus jautrumo analizių bei įvairių kliniškai reikšmingų pacientų pogrūpių analizių rezultatus. Visų antrinių vertinamųjų baigčių (tyrėjų įvertinto EFS, objektyvaus atsako dažnio ir bendrojo išgyvenamumo) rezultatai buvo panašūs ir nerodė jokio pagerėjimo, susijusio su bevacizumabo paskyrimu kartu su RT/T, lyginant su vien RT/T gydytų pacientų grupe.

Kartu su RT/T paskyrus bevacizumabo klinikinio tyrimo BO25041 metu, nenustatyta klinikinės naudos analizuojant 60 vaikų, kuriems buvo naujai diagnozuota supratentorinė arba infratentorinė smegenėlių ar smegenėlių kojyčių didelio piktybiškumo laipsnio glioma ir kurių duomenys buvo įvertinami, rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Atliktame atsitiktinių imčių II fazės klinikiniame tyrime (BO20924) dalyvavo iš viso 154 pacientai, kurių amžius buvo nuo > 6 mėnesių iki < 18 metų ir kuriems buvo naujai diagnozuota metastazinė rabdomiosarkoma ar ne rabdomiosarkomos tipo minkštųjų audinių sarkoma; šio tyrimo metu pacientams buvo skiriamas įprastinis gydymas (indukcija IVADO/IVA +/- vietinis gydymas, vėliau skiriant palaikomąjį gydymą vinorelbinu ir ciklofosfamidu) kartu su bevacizumabu (po 2,5 mg/kg kūno svorio per savaitę) arba be jo; bendra gydymo trukmė buvo maždaug 18 mėnesių. Galutinės pagrindinės analizės metu nepriklausomam centralizuotam duomenų vertintojui išanalizavus pagrindinę vertinamąją baigtį (EFS rodiklį), statistškai reikšmingo skirtumo tarp dviejų tiriamųjų grupių nenustatyta (RS buvo lygus 0,93 [95 % PI: 0,61, 1,41; p reikšmė = 0,72]). Nepriklausomo centralizuoto duomenų vertintojo nustatytas Objektyvus atsako dažnis skirtumas tarp dviejų tiriamųjų grupių tiems keliems pacientams, kuriems navikas buvo įvertinamas tyrimo pradžioje ir kuriems buvo patvirtintas atsakas prieš paskiriant koki nors vietinio poveikio gydymą, buvo 18 % (PI: 0,6 %, %): bendrasis atsakas nustatytas 27 iš 75 pacientų (36,0 %, 95 % PI: 25,2 %, 47,9 %) chemoterapijos grupėje ir 34 iš 63 pacientų (54,0 %, 95 % PI: 40,9 %, 66,6 %) chemoterapiją kartu su bevacizumabu vartojusiųjų grupėje. Galutinė bendrojo išgyvenamumo (BI) rodmenų analizė neparodė reikšmingos klinikinės naudos, kai šios populiacijos pacientams kartu su chemoterapija buvo paskirta bevacizumabo.

Klinikinio tyrimo BO20924 metu bevacizumabo paskyrus kartu su įprastiniu gydymu 71 pacientui (nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus), kurio duomenys buvo įvertinami ir kuris sirgo metastazine rabdomiosarkoma ar ne rabdomiosarkomos tipo minkštųjų audinių sarkoma, klinikinės naudos nebuvo nustatyta (informacija apie vaisto vartojimą vaikams pateikiama 4.2 skyriuje).

Nepageidaujamų reiškinių, įskaitant > 3-iojo laipsnio nepageidaujamų reiškinių ir sunkių nepageidaujamų reiškinių, pasireiškimo dažnis abejose tiriamosiose grupėse buvo panašus. Nė vienos grupės pacientams nepasireiškė mirtį lėmusių nepageidaujamų reiškinių; visos mirtys buvo susietos su ligos progresavimu. Bevacizumabo paskyrus kartu su įvairaus pobūdžio įprastiniu gydymu šiai vaikų populiacijai, vaistas, atrodo, buvo gerai toleruojamas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bevacizumabo farmakokinetikos duomenys gauti dešimties klinikinių tyrimų metu, gydant solidiniais navikais sergančius pacientus. Visų klinikinių tyrimų metu bevacizumabo lašinta į veną. Infuzijos greitis priklausė nuo toleravimo: pradinė dozė sulašinta per 90 minučių. Kai bevacizumabo dozė kito nuo 1 iki 10 mg/kg, jo farmakokinetika buvo tiesinės priklausomybės..

Pasiskirstymas

Centrinio tūrio (Vc) tipiška reikšmė pacientams buvo: moterų – 2,73 l ir vyrų – 3,28 l; ji yra tos pat eilės, kaip nustatyta IgG ir kitiems monokloniniams antikūnams. Kai bevacizumabo vartojama kartu su priešnavikiniais preparatais, periferinio tūrio (Vp) tipiška reikšmė buvo: moterų – 1,69 l ir vyrų – 2,35 l. Po koregavimo pagal kūno svorį vyrų Vc buvo didesnis (+20 %) nei moterų.

Biotransformacija

Bevacizumabo metabolizmo vertinimas, sušvirkštus triušiams į veną vienkartinę 125I-bevacizumabo dozę, parodė, kad jo apykaitos pobūdis panašus į tikėtiną gamtinio IgG molekulės, kuri nesijungia prie KEAF, metabolizmą. Bevacizumabo metabolizmas ir eliminacija yra panašūs kaip endogeninio IgG, t.y. pirmiausiai visame organizme, įskaitant epitelio ląsteles, vyksta proteolizinis katabolizmas ir iš pradžių nuo eliminacijos per inkstus bei kepenis nepriklauso. IgG jungiasi prie FcRn receptorių, dėl to apsaugomas nuo ląstelinio metabolizmo ir pasižymi ilgu galutiniu pusinės eliminacijos periodu.

Eliminacija

Moterų ir vyrų klirensas vidutiniškai atitinkamai tolygūs 0,188 l ir 0,220 l per parą. Po

koregavimo pagal kūno svorį pacientų vyrų bevacizumabo klirensas buvo greitesnis (+17 %) negu moterų. Pagal dviejų kamerų modelį tipiškos pacientės pusinės eliminacijos periodas yra 18 dienų ir tipiško paciento - 20 dienų.

Mažas albumino kiekis ir didelis naviko ląstelių skaičius paprastai rodo ligos sunkumą. Pacientų kurių serume yra mažai albuminų, bevacizumabo klirensas buvo apytikriai 30 % greitesnis ir žmonių, turinčių daugiau naviko ląstelių, - 7 % greitesnis negu tipiško paciento, kurio albumino kiekis ir naviko ląstelių skaičius buvo vidutiniai.

Farmakokinetika specialių grupių pacientų organizme

Buvo analizuojama farmakokinetika suaugusių pacientų ir vaikų organizme, siekiant įvertinti demografinių charakteristikų poveikį. Suaugusiesiems rezultatai parodė, kad reikšmingų bevacizumabo farmakokinetikos skirtumų, priklausančių nuo amžiaus, nebuvo.

Kai susilpnėjusi inkstų funkcija

Bevacizumabo farmakokinetika pacientų, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, organizme netirta, nes bevacizumabo metabolizmui ar ekskrecijai inkstai nėra pagrindinis organas.

Kai susilpnėjusi kepenų funkcija

Bevacizumabo farmakokinetika pacientų, kurių kepenų funkcija susilpnėjusi, organizme netirta, nes bevacizumabo metabolizmui ar ekskrecijai kepenys nėra pagrindinis organas.

Vaikų populiacija

Bevacizumabo farmakokinetika naudojant populiacijos farmakokinetikos modelį buvo tirta 4 klinikinių tyrimų metu 152 vaikams, paaugliams ir jauniems suaugusiesiems (pacientai buvo nuo 7 mėnesių iki 21 metų ir svėrė nuo 5,9 kg iki 125 kg). Gauti farmakokinetikos duomenys rodo, kad bevacizumabo klirensas ir pasiskirstymo tūris buvo panašūs vaikams ir jauniems suaugusiems, šiuos rodiklius normalizavus pagal kūno svorį, tačiau nustatyta mažesnės ekspozicijos tendencija mažėjant kūno svoriui. Perskaičiavus pagal kūno svorį, amžius nebuvo susijęs su bevacizumabo farmakokinetikos pokyčiais.

Bevacizumabo farmakokinetika buvo gerai ištirta naudojant vaikų populiacijos farmakokinetikos modelį 70 pacientų klinikinio tyrimo BO20924 metu (vaikai buvo 1,4-17,6 metų amžiaus ir svėrė 11,6-77,5 kg) bei 59 pacientams klinikinio tyrimo BO25041 metu (vaikai buvo 1-17 metų amžiaus ir svėrė 11,2-82,3 kg). Tyrimo BO20924 duomenimis, bevacizumabo ekspozicija paprastai buvo mažesnė, lyginant su tipinio suaugusio paciento duomenimis, kai buvo skiriama tokia pat vaisto dozė. Tyrimo BO25041 duomenimis, bevacizumabo ekspozicija buvo panaši, lyginant su tipinio suaugusio paciento duomenimis, kai buvo skiriama tokia pat vaisto dozė. Abejų tyrimų duomenimis, nustatyta mažesnės bevacizumabo ekspozicijos tendencija mažėjant kūno svoriui.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant iki 26 savaičių trukusius tyrimus su cynomolgus beždžionėmis nustatyta fizinė displazija jauniems gyvūnams, turintiems atvirų augančių plokštelių, kai vidutinė bevacizumabo koncentracija serume buvo mažesnė negu numatoma vidutinė gydomoji koncentracija žmogaus serume. Duodant bevacizumabo triušiams nustatyta, kad mažesnės negu rekomenduojamos vartoti klinikoje jo dozės slopina žaizdos gijimą. Nustatyta, kad poveikis žaizdos gijimui nebevartojant vaisto visiškai išnyksta.

Bevacizumabo mutageninis ir kancerogeninis poveikis netirtas.

Specifinių tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti bevacizumabo poveikį dauginimosi funkcijai, neatlikta. Tačiau galima laukti nepageidaujamo poveikio patelių vaisingumui, nes kartotinių dozių toksiskumo gyvūnams tyrimai parodė, kad buvo slopinamas kiaušidžių folikulų subrendimas, sumažėjo geltonųjų

kūnelių skaičius arba išvis jų nebuvo ir su tuo siejosi sumažėjęs kiaušidžių bei gimdos svoris, taip pat sumažėjęs mėnesinių ciklų skaičius.

Nustatyta, kad duodant bevacizumabo triušiams, jis buvo embriotoksiškas ir teratogeniškas. Pastebėta, kad sumažėjo vaikingos patelės ir vaisiaus kūno svoris, padidėjo vaisiaus rezorbcijų skaičius, dažniau atsirado specifinių vaisiaus stambiųjų bei skeleto kaulų apsigimimų. Nepageidaujamų pasekmių vaisiui pastebėta nuo visų tirtų dozių; duodant mažiausią šių dozių, vidutinė vaisto koncentracija serume buvo maždaug 3 kartus didesnė negu žmonių, kurie vartoja preparatą po 5 mg/kg kas 2 savaites, serume. Informacija apie vaistui patekus į rinką pastebėtus vaisiaus apsigimimų atvejus pateikiama 4.6 skyriuje „Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis“ bei 4.8 skyriuje „Nepageidaujamas poveikis“..

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio l-glutamatas
Sorbitolis (E420)
Polisorbatas 80
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Praskiedus gliukozės tirpalais (5 %), pastebėtas nuo koncentracijos priklausomas bevacizumabo degradavimas.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai

Praskiestas vaistinis preparatas

Nustatyta, kad praskiestas 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu natrio chlorido tirpalu, vaistinis preparatas chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka 32 dienas, laikant 2–8 °C temperatūroje, ir papildomai 48 valandas, laikant 2–30 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinis preparatas turi būti suvartotas nedelsiant. Jeigu iškart nesuvartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas vartojimo metu atsako vartotojas ir paprastai tai negali būti ilgiau kaip 24 valandos 2 °C –8 °C temperatūroje, nebent praskiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakone, užkimštame butilkaučiuko kamščiu, yra 4 ml tirpalo, kuriame yra 100 mg bevacizumabo.

I tipo stiklo flakone, užkimštame butilkaučiuko kamščiu, yra 16 ml tirpalo, kuriame yra 400 mg

bevacizumabo.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Equidacent vartojimui turi paruošti sveikatos apsaugos specialistas, naudodamas aseptinę techniką, kad būtų garantuotas paruošto tirpalo sterilumas. Equidacent paruošimui reikia naudoti sterilią adatą ir švirkštą.

Iš flakono ištraukiamas reikiamas bevacizumabo kiekis ir praskiedžiamas injekciniu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu iki reikiamo vartoti tūrio. Galutinė bevacizumabo tirpalo koncentracija turi būti nuo 1,4 mg/ml iki 16,5 mg/ml. Daugeliu atvejų reikiamą Equidacent kiekį galima praskiesti 0,9 % natrio chlorido injekciniu tirpalu iki bendrojo 100 ml tūrio.

Parenteraliai vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar juose nėra matomų dalelių, ar nepakitusi jų spalva.

Nesuderinamumo tarp Equidacent ir polivinilchlorido ar poliolefino maišelių, taip pat infuzinių sistemų nepastebėta.

Equidacent tinka tik vienkartiniam vartojimui, nes jo sudėtyje nėra konservantų. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Centus Biotherapeutics Europe Limited
South Bank House, Barrow Street
Dublin 4
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1472/001
EU/1/20/1472/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. rugsėjo 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant, 100-1 Hagiwara-machi,
Takasaki, Gunma, 370-0013,
Japonija

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

PNR Pharma Services Limited
Skybridge House, Corballis Road North, Dublin Airport,
Swords, Co. Dublin, K67 P6K2,
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santraukos“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Neberegiſtruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Equidacent 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
bevacizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 100 mg bevacizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra: natrio l-glutamato, sorbitolio (E420), polisorbato 80, vandenilio chlorido rūgšties, injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakone yra 4 ml koncentrato
100 mg / 4 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Centus Biotherapeutics Europe Limited
South Bank House, Barrow Street
Dublin 4
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1472/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Flakonas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Equidacent 25 mg/ml sterilus koncentratas
bevacizumabas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Praskiedus leisti į veną

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg / 4 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Equidacent 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
bevacizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 400 mg bevacizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra: natrio l-glutamato, sorbitolio (E420), polisorbato 80, vandens chlorido rūgšties, injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

Viename flakone yra 16 ml koncentrato

400 mg / 16 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Centus Biotherapeutics Europe Limited
South Bank House, Barrow Street
Dublin 4
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1472/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Flakonas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Equidacent 25 mg/ml sterilus koncentratas
bevacizumabas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Praskiedus leisti į veną

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

400 mg / 16 ml

6. KITA

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Equidacent 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui bevacizumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jei jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Equidacent ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Equidacent
3. Kaip vartoti Equidacent
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Equidacent
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Equidacent ir kam jis vartojamas

Veiklioji Equidacent medžiaga yra bevacizumabas, kuris yra humanizuotas monokloninis antikūnas (monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kuriuos įprastai gamina imuninė sistema ir kurie padeda organizmui kovoti su infekcijomis bei piktybinėmis ligomis).

- Bevacizumabas išskirtinai jungiasi tik prie baltymo, vadinamojo žmogaus kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF), esančio ant vidinio kraujagyslių ir limfagyslių paviršiaus.
- KEAF baltymas skatina kraujagysles jaugti į naviko vidų – per šias kraujagysles į naviką patenka mitybinių medžiagų ir deguonies.
- Kai tik bevacizumabas prisijungia prie KEAF, sutrinkdomas naviko augimas, nes kraujagyslių, aprūpinančių naviką mitybinėmis medžiagomis ir deguonimi, nebedaugėja.

Equidacent – tai vaistas, kuriuo gydomi suaugę pacientai, sergantys progresavusiu storosios, t.y. gaubtinės arba tiesiosios, žarnos vėžiu. Equidacent preparatu bus gydoma kartu su chemoterapiniais vaistais, turinčiais fluoropirimidino darinių.

Equidacent taip pat vartojamas suaugusiems pacientams metastaziniam krūties vėžiui gydyti. Kai Equidacent vartojamas pacientų, kurie serga krūties vėžiu, gydyti, jis bus vartojamas kartu su chemoterapiniu vaistiniu preparatu paklitakseliu arba kapecitabinu..

Equidacent taip pat vartojamas suaugusiems pacientams progresavusiam nesmulkiaūsteliniam plaučių vėžiui gydyti. Equidacent bus vartojamas kartu su kitais chemoterapiniais vaistais, kurių sudėtyje yra platinos darinių.

Equidacent taip pat vartojamas suaugusiems pacientams progresavusiam nesmulkiaūsteliniam plaučių vėžiui gydyti, kai vėžio ląstelėse nustatoma specifinių tam tikro baltymo, vadinamo epidermio augimo faktoriaus receptorių (EAFR), mutacijų. Equidacent bus vartojamas kartu su erlotinibu.

Equidacent taip pat vartojamas suaugusiems pacientams progresavusiam inkstų vėžiui gydyti. Pacientams, kurie serga inkstų vėžiu, gydyti jo bus vartojama kartu su kito tipo vaistu, vadinamuoju

interferonu.

Equidacent taip pat vartojamas progresavusiu epitelinu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminių pilvaplėvės vėžiu sergančioms suaugusioms pacientėms gydyti. Pacientėms, kurios serga epitelinu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminių pilvaplėvės vėžiu, gydyti, jo vartojama kartu su karboplatina ir paklitakseliu.

Jeigu vaisto skiriama toms suaugusioms pacientėms, kurioms nustatytas progresavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminis pilvaplėvės vėžys ir kurioms liga atsinaujino praėjus bent 6 mėnesiams po paskutiniojo gydymo chemoterapiniais preparatais, kurių sudėtyje buvo platinos, Equidacent bus skiriamas kartu su karboplatina ir gemcitabinu arba kartu su karboplatina ir paklitakseliu.

Equidacent taip pat vartojamas persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastaziniu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms suaugusioms pacientėms gydyti. Equidacent bus skiriama kartu su paklitakseliu ir cisplatina arba alternatyviai kartu su paklitakseliu ir topotekanu toms pacientėms, kurioms negalima vartoti platinos preparatų.

2. Kas žinotina prieš vartojant Equidacent

Equidacent vartoti negalima:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) bevacizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) kininio žiurkėno kiaušidžių (KŽK) ląstelių produktams arba kitiems rekombinaciniams žmogaus arba humanizuotiems antikūnams;
- jeigu esate nėščia.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Equidacent.

- Equidacent vartojimas gali didinti pavojų prakiurti žarnų sienelėms. Jeigu Jūs sergate ligomis, sukeliančiomis pilvo ertmės organų uždegimą (pvz., yra divertikulitas, skrandžio opos, su chemoterapija susijęs storosios žarnos uždegimas), aptarkite tai su gydytoju.
- Equidacent vartojimas gali didinti pavojų susidaryti nenormalioms jungtims ar kanalams tarp dviejų organų ar kraujagyslių. Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastaziniu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms gali padidėti nenormalių jungčių tarp makšties ir kurios nors žarnyno dalies atsiradimo rizika.
- Šis vaistas gali didinti pooperacinio kraujavimo pavojų arba trikdyti žaizdos gijimą po operacijos. Šio vaisto turite nevartoti, jeigu Jus rengiamasi operuoti, jeigu Jūs per pastarąsias 28 dienas turėjote didesnę operaciją arba Jums po operacijos dar neužgijo žaizda.
- Equidacent vartojimas gali didinti pavojų atsirasti sunkioms odos ir poodinio audinio infekcijoms, ypačingai tais atvejais, jeigu Jums yra žarnų sienelės prakiurimas ar sutrikęs žaizdų gijimas.
- Equidacent vartojimas gali didinti pavojų, kad padidės kraujospūdis. Jeigu turite padidėjusį kraujospūdį, kuris nepakankamai kontroliuojamas padidėjusį kraujospūdį mažinančiais vaistais, pasitarkite su gydytoju, nes svarbu įsitikinti, jog prieš pradėdant vartoti Equidacent Jūsų kraujospūdis yra kontroliuojamas.
- Jeigu Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės

išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas.

- Šis vaistas gali didinti baltymų išsiskyrimo su šlapimu pavojų, ypač tuomet, jeigu jau turite padidėjusį kraujospūdį.
- Gali padidėti kraujo krešulių susidarymo arterijose (kraujagyslių rūšis) pavojus, jeigu Jūs vyresni nei 65 metų, jeigu sergate diabetu arba jeigu anksčiau turėjote kraujo krešulių arterijose. Pasitarkite su gydytoju, nes kraujo krešuliai gali sukelti širdies smūgį ar insultą.
- Equidacent vartojimas taip pat gali didinti pavojų susidaryti kraujo krešuliams venose (kita kraujagyslių rūšis).
- Šis vaistas gali sukelti kraujavimą, ypač su augliu susijusį kraujavimą. Pasikonsultuokite su gydytoju, jeigu Jus ar Jūsų šeimą kamuoja polinkis kraujuoti arba Jūs dėl bet kokios priežasties vartojate kraują skystinančių vaistų.
- Equidacent gali sukelti kraujavimą į galvos smegenis ir aplink jas. Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra į smegenis metastazavęs vėžys.
- Equidacent vartojimas gali didinti pavojų pasireikšti kraujavimui iš plaučių, įskaitant atsikosėjimą ar skrepliavimą krauju. Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums anksčiau yra buvę šių reiškinių.
- Equidacent vartojimas gali didinti pavojų pasireikšti širdies veiklos silpnumui. Svarbu kad gydytojas žinotų, jeigu Jūs kada nors vartojote antraciklinų (pavyzdžiui, dokсорubicino, specifinės rūšies vaistų, vartojamų kai kurių vėžio formų chemoterapijai) arba Jūsų krūtinės ląstai taikytą radioterapiją, arba jeigu sergate širdies liga.
- Šis vaistas gali skatinti infekcinių ligų pasireiškimą ir mažinti neutrofilų (tam tikrų su bakterijomis kovojančių kraujo ląstelių) skaičių kraujyje.
- Equidacent gali sukelti padidėjusio jautrumo ir (arba) su šio vaisto infuzija (leidimu į veną) susijusių reakcijų. Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu anksčiau po vaisto leidimo į veną Jums yra pasireiškę tokių sutrikimų, kaip galvos svaigimas ar alpimo pojūtis, dusulys, odos patinimas ar bėrimas.
- Su Equidacent vartojimu yra susijęs reto nervų sistemos sutrikimo, vadinamo užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromu (UGES), pasireišimas. Jeigu Jums skauda galvą, yra regos pokyčių, minčių susipainiojimas arba ištiko priepuolis, esant arba nesant padidėjusiam kraujospūdžiui, prašytume kreiptis į gydytoją.

Prašom pasitarti su savo gydytoju net jeigu šios nurodytos būklės Jums pasitaikė anksčiau. Prieš Jums skiriant Equidacent arba Equidacent vartojimo metu:

- jeigu Jums yra arba anksčiau pasireiškė burnos ertmės, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos ertmės patinimas ar žaizdos, žandikaulio nutirpimo ar sunkumo pojūtis arba iškrito dantis, nedelsiant pasakykite savo gydytojui ir odontologui;
- jeigu Jums reikia invazinio ar chirurginio dantų gydymo, pasakykite odontologui, kad vartojate Equidacent, ypač tuomet, kai kartu vartojate ar anksčiau vartojote į veną švirkščiamų bisfosfonatų.

Prieš pradėdami skirti Equidacent, Jums gali būti rekomenduota pasitikrinti pas odontologą.

Vaikams ir paaugliams

Equidacent nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, kadangi vaisto saugumas ir veiksmingumas šioje pacientų populiacijoje neištirti.

Equidacent vartojimo metu jaunesniems kaip 18 metų pacientams kituose nei žandikaulis kauluose nustatyta kaulinio audinio irimo (osteonekrozės) atvejų.

Kiti vaistai ir Equidacent

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Equidacent vartojimas derinyje su kitu vaistu, vadinamu sunitinibo malatu (skiriamu inkstų vėžiui ir virškinimo trakto vėžiui gydyti), gali sukelti sunkių šalutinių reiškinių. Pasitarkite su gydytoju, kad įsitikintumėte, jog nevartojate šių vaistų derinio.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums plaučių vėžiui ar metastaziniam krūties vėžiui skiriamas gydymas, kurio sudėtyje yra platinos ar taksanų grupių preparatų. Šių preparatų derinys su Equidacent gali didinti sunkių šalutinių reiškinių pasireiškimo pavojų.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums neseniai taikyta arba dabar taikoma radioterapija.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, šį vaistą vartoti draudžiama. Equidacent gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui, nes jis gali stabdyti naujų kraujagyslių susidarymą.

- Gydytojas turėtų Jums patarti, kad gydymosi Equidacent metu ir mažiausiai 6 mėnesius po paskutinės Equidacent dozės reikia naudoti kontracepcines priemones.

Jeigu esate nėščia, pastojote gydymosi Equidacent metu arba artimiausioje ateityje numatote pastoti, tuoj pat apie tai pasakykite savo gydytojui.

Vartodama Equidacent ir mažiausiai 6 mėnesius po paskutinės šio preparato dozės Jūs privalote kūdikio nežindyti, nes Equidacent gali pakenkti Jūsų kūdikio augimui ir raidai.

Equidacent gali sutrikdyti moterų vaisingumą. Kreipkitės į gydytoją, kuris suteiks išsamios informacijos.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tai, kad Equidacento pablogintų gebėjimą vairuoti arba valdyti bet kokius įrengimus ar mechanizmus, nenustatyta. Tačiau gauta pranešimų, kad vartojant Equidacent pasireiškia mieguistumas ir alpimas. Jeigu Jums pasireikštų simptomų, kurie blogintų Jūsų regėjimą, koncentraciją arba gebėjimą laiku reaguoti, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol šie simptomai neišnyks.

Equidacent sudėtyje yra sorbitolio

Kiekviename Equidacent flakone su 4 ml koncentrato yra 191 mg sorbitolio, ir kiekviename Equidacent flakone su 16 ml koncentrato yra 764 mg sorbitolio. Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu Jums yra retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), Jums šio vaisto vartoti negalima. Pacientų, kuriems yra IFN, organizmas negali suskaidyti šio vaisto sudėtyje esančios fruktozės ir tai gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį. Prieš vartodami šio vaisto, pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra IFN.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Equidacent medžiagas

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Equidacent

Dozavimas ir vartojimo dažnis

Reikiama Equidacent dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio ir numatomo gydyti vėžio rūšies. Rekomenduojama dozė – 5 mg, 7,5 mg, 10 mg arba 15 mg kilogramui Jūsų kūno svorio. Gydytojas paskirs Jums tinkamą Equidacent dozę.

- Equidacent Jums skirs kartą kas 2 arba 3 savaites.
- Jūsų gaunamų infuzijų (vaisto lašinimų) skaičius priklausys nuo Jūsų reakcijos į gydymą; šio vaisto Jūs turėtumėte vartoti tol, kol Equidacent nustos stabdyti naviko augimą. Gydytojas tai su Jumis aptars.

Vartojimo metodas

Equidacent yra koncentratas infuziniam tirpalui ruošti. Atsižvelgiant į Jums paskirtą dozę, prieš vartojimą dalis Equidacent flakono turinio arba visas turinys bus skiedžiamas natrio chlorido tirpalu. Gydytojas arba slaugytojas šį praskiestą Equidacent tirpalą sulašins Jums į veną.

- Pirmą kartą vaistas bus sulašinamas per 90 minučių.
- Jei tai gerai toleruosite, antrą kartą vaistas gali būti sulašintas per 60 minučių.
- Vėliau vaistas Jums gali būti sulašinamas per 30 minučių.

Equidacent reikia laikinai nevartoti:

- jeigu labai padidėja kraujospūdis ir reikia gydyti kraujospūdį mažinančiais vaistais,
- jeigu po operacijos blogai gyja žaizda,
- jeigu Jūs operuojama(s).

Equidacent reikia išvis nebevartoti, jeigu paaiškėja, kad:

- yra labai padidėjęs kraujospūdis, kurio negalima sunorminti kraujospūdį mažinančiais vaistais; arba kraujospūdis labai padidėja staiga,
- šlapime yra baltymo, taip pat kūne atsirado pabrinkimų;
- prakiuro žarna,
- susidarė nenormalus ir vamzdelį panašus kanalas ar praėjimas (fistulė) tarp trachėjos ir stemplės, tarp vidaus organų ir odos, tarp makšties ir kurios nors žarnyno dalies arba tarp kitų audinių, kurie normaliai nesijungia, ir tai, Jūsų gydytojo nuomone, yra pavojinga,
- išsivystė sunki odos ir poodinio audinio infekcija,
- arterijose yra kraujo krešulys,
- susidarė krešulys plaučių kraujagyslėse,
- atsirado bet koks gausus kraujavimas.

Jei skiriama per didelė Equidacent dozė,

- Jums gali atsirasti sunki migrena. Jei taip atsitiktų, turite nedelsdami kreiptis į savo gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti Equidacent

- Kada Jums reikia vartoti kitą Equidacent dozę, nuspręš jūsų gydytojas. Turite tai aptarti su savo gydytoju.

Nustojus vartoti Equidacent

Kai gydyti Equidacent preparatu liaujamasi, poveikis naviko augimui gali baigtis. Nenustokite vartoti

Equidacent, nebent tai aptariate su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis, kuris pastebėtas, kai Equidacent buvo vartojamas kartu su chemoterapiniais vaistais. Tai nebūtinai reiškia, kad šį šalutinį poveikį sukėlė tik Equidacent.

Alerginės reakcijos

Jeigu Jums pasireiškė alerginė reakcija, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ar kitą sveikatos priežiūros specialistą. Tokios reakcijos požymiai gali būti pasunkėjęs kvėpavimas ar krūtinės skausmas. Be to, Jums gali atsirasti odos raudonis ar išbėrimas, šurpulys ir drebulys, pasireikšti pykinimas ar vėmimas.

Jeigu Jus kamuoja bet kuris žemiau paminėtas šalutinis poveikis, turite nedelsdami kreiptis gydytojo pagalbos.

Sunkus šalutinis poveikis, kuris gali atsirasti **labai dažnai** (gali paveikti daugiau kaip 1 vartotoją iš 10), yra:

- padidėjęs kraujospūdis,
- rankų ar kojų sustingimo arba dilgčiojimo jutimas,
- sumažėjęs kraujo kūnelių skaičius, įskaitant baltųjų kraujo kūnelių, kurie padeda kovoti su infekcijomis (kurios gali būti lydimos karščiavimo), ir kūnelių, kurie padeda kraujui krešėti, skaičių,
- silpnumo pojūtis ar energijos neturėjimas,
- nuovargis,
- viduriavimas, pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas.

Sunkus šalutinis poveikis, kuris gali pasitaikyti **dažnai** (gali paveikti iki 1 iš 10 vartotojų), yra:

- žarnos prakiurimas,
- kraujavimas, įskaitant kraujavimą iš plaučių, kai pacientai serga nesmulkiašlėstelinio plaučių vėžiu,
- arterijų užsikimšimas kraujo krešuliu,
- venų užsikimšimas kraujo krešuliu,
- plaučių kraujagyslių užsikimšimas kraujo krešuliu,
- kojų venų užsikimšimas kraujo krešuliu,
- širdies nepakankamumas,
- žaizdos po operacijos nesėkmingas gijimas,
- pirštų ar pėdų paraudimas, odos lupimasis, jautrumas, skausmas ar pūslių susidarymas,
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius,
- energijos stoka,
- skrandžio ir žarnyno veiklos sutrikimas,
- raumenų ir sąnarių skausmas, raumenų silpnumas,
- burnos džiūvimas, taip pat troškulys ir (arba) sumažėjęs šlapimo kiekis arba patamsėjęs šlapimas,
- burnos ir žarnų, plaučių ir kvėpavimo takų, lytinės sistemos ir šlapimo takų gleivinių uždegimas,
- opų susidarymas burnoje ar burną su skrandžiu jungiančioje stemplėje, kurios gali būti skausmingos ir sunkinti rijimą,

- skausmas, įskaitant galvos skausmą, nugaros skausmą ir dubens ar išeinamosios angos srities skausmą,
- pūlių susikaupimas vienoje vietoje,
- infekcija, ypač kraujo arba šlapimo pūslės infekcija,
- sumažėjęs kraujo pritekėjimas į smegenis ar insultas,
- mieguistumas,
- kraujavimas iš nosies,
- padažnėjęs širdies plakimas (pulsas),
- sustojęs vidurių arba žarnų praeinamumas,
- nenormalus šlapimo tyrimas (baltymas šlapime),
- dusulys arba maža deguonies koncentracija kraujyje,
- odos ar po oda esančių gilesnių sluoksnių infekcijos,
- fistulės: nenormalios į vamzdelį panašios jungtys tarp vidaus organų ir odos arba kitų audinių, kurie normaliai nesijungia, įskaitant jungtis tarp makšties ir žarnyno gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms.

Sunkus šalutinis poveikis, kurio pasireiškimo **dažnis** nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- sunki odos ir poodinio audinio infekcija, ypač tuomet, jeigu Jūsų žarnų sienelėse susidarė prakiurimų ar buvo sutrikęs žaizdų gijimas,
- alerginės reakcijos (jų požymiais gali būti apsunkintas kvėpavimas, veido paraudimas, bėrimas, sumažėjęs ar padidėjęs kraujospūdis, sumažėjęs deguonies kiekis kraujyje, krūtinės ląstos skausmas, pykinimas ar vėmimas),
- neigiamas poveikis moterų gebėjimui pastoti (išsamios rekomendacijos pateikiamos toliau po šalutinių reiškinių sąrašo esančiose pastraipose),
- galvos smegenų sutrikimas, kurio požymiai gali būti traukuliai (priepuoliai), galvos skausmas, minčių susipainiojimas ir regos pokyčiai (užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas arba UGES),
- įprastos galvos smegenų veiklos pokyčius rodantys simptomai (galvos skausmas, pakitusi rega, sumišimas ar traukuliai) ir padidėjęs kraujospūdis,
- kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos),
- labai smulkių inkstų kraujagyslių užsikimšimas,
- nenormaliai padidėjęs kraujospūdis plaučių kraujagyslėse, dėl to dešinioji širdies pusė priversta dirbti sunkiau nei įprastai,
- nosies pertvaros (šnervės atskiriančios kremzlės sienelės) prakiurimas,
- skrandžio ar žarnų prakiurimas,
- skrandžio ar plonųjų žarnų gleivinių opos ar prakiurimas (jų požymiais gali būti pilvo skausmas ar išsipūtimo pojūtis, juodos deguto spalvos išmatos ar kraujas išmatose, vėmimas su krauju),
- kraujavimas iš storosios žarnos apatinės dalies,
- dantėnų pažeidimas, kuris išplinta į žandikaulį, negyja ir gali būti susijęs su aplinkinių audinių skausmu bei uždegimu (išsamios rekomendacijos pateikiamos toliau po šalutinių reiškinių sąrašo esančiose pastraipose),
- tulžies pūslės prakiurimas (jo simptomai ir požymiai gali būti pilvo skausmas, karščiavimas, pykinimas ir vėmimas).

Jeigu Jus kamuoja bet kuris žemiau paminėtas šalutinis poveikis, turite nedelsdami kreiptis gydytojo pagalbos.

Šalutinis poveikis, kuris gali atsirasti **labai dažnai** (paveikia daugiau kaip 1 vartotoją iš 10), bet yra nesunkus:

- vidurių užkietėjimas,
- apetito netekimas,
- karščiavimas,
- akių sutrikimai (įskaitant padidėjusį ašarų išsiskyrimą),

- pakitusi kalba,
- pakitęs skonio pojūtis,
- sloga,
- odos sausėjimas, odos pleiskanojimas ir uždegimas, pakitusi odos spalva,
- sumažėjęs kūno svoris,
- kraujavimas iš nosies.

Dažnas (paveikia nuo iki 1 iš 10 vartotojų iš 100), bet nesunkus šalutinis poveikis yra:

- balso pakitimas ir užkimimas.

Vyresniems kaip 65 metų pacientams yra didesnis pavojus, kad jiems pasireikš toliau išvardyti šalutiniai reiškiniai:

- kraujo krešulio susidarymas arterijose, dėl to gali ištikti insultas arba širdies priepuolis,
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių ir ląstelių, kurios padeda kraujui krešėti, skaičius,
- viduriavimas,
- šleikštulys,
- galvos skausmas,
- nuovargis,
- padidėjęs kraujospūdis.

Equidacent taip pat gali sukelti laboratorinių tyrimų, kuriuos atlieka Jūsų gydytojas, rodmenų pokyčių. Tai – sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių, ypač neutrofilų (vienos baltųjų kraujo kūnelių, kurie padeda kovoti prieš infekcijas, rūšies) skaičius; baltymas šlapime; sumažėjusi kalio, natrio ar fosforo (mineralinių medžiagų) koncentracija kraujyje; padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje; padidėjęs kraujo šarminės fosfatazės (vieno iš fermentų) aktyvumas; padidėjusi kreatinino (kraujo tyrimo metu nustatomo baltymo, kuris parodo Jūsų inkstų veiklą) koncentracija serume; sumažėjusi hemoglobino (esančio raudonuosiuose kraujo kūneliuose, kurie perneša deguonį) koncentracija, kurie gali būti sunkūs.

Burnos ertmės, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos ertmės patinimas ar žaizdų atsiradimas, žandikaulio nutirpimo ar sunkumo pojūtis arba danties iškritimas. Tai gali būti žandikaulio pažeidimo (osteonekrozės) požymiai ir simptomai. Jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš minėtų požymių, nedelsiant pasakykite savo gydytojui ir odontologui.

Moterys prieš menopauzę (t. y., kurioms yra mėnesinių ciklai) gali pastebėti, kad mėnesinės tampa nereguliarios arba išnyksta, taip pat joms gali sutrikti vaisingumas. Jeigu galvojate susilaukti vaikų, turite tai aptarti su savo gydytoju prieš prasidedant Jūsų gydymui.

Equidacent buvo sukurtas ir pagamintas vėžiu sergantiems pacientams gydyti, vaisto švirkščiant į kraujagysles. Vaistas nebuvo sukurtas ir pagamintas švirkšti į akį. Todėl pastarasis vaisto vartojimo būdas yra neįteisintas. Kai Equidacent leidžiama tiesiai į akį (neįteisintas vartojimas), gali pasireikšti toliau išvardyti šalutiniai poveikiai:

- akies obuolio infekcija arba uždegimas;
- akies paraudimas, mažos dalelės arba dėmės regos lauke (plaukiojančios drumzlės), akies skausmas;
- matomi šviesos žybsniai ir plaukiojančios drumzlės, progresuojantis regėjimo silpnėjimas iki dalinio aklumo;
- padidėjęs akispūdis;
- kraujavimas į akį.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta

nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Equidacent

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Infuzinius tirpalus reikia suvartoti tuoj pat po jų praskiedimo. Jeigu paruoštas vaistas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas, bet paprastai turėtų būti laikoma ne ilgiau negu 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje, nebent skiedžiama esant aseptinėms sąlygoms. Kuomet skiedžiama esant aseptinėms sąlygoms, Equidacent patvarus išlieka 32 dienas, laikant 2 °C–8 °C temperatūroje, ir papildomai 48 valandas, laikant 2 °C–30 °C temperatūroje.

Prieš vartojimą pastebėjus matomų dalelių ar pakitusią spalvą, Equidacent vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Equidacent sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bevacizumabas. Kiekviename koncentrato mililitre yra 25 mg bevacizumabo; praskiedus taip, kaip rekomenduojama, tai atitinka 1,4 -16,5 mg/ml. Kiekviename 4 ml tūrio flakone yra 100 mg bevacizumabo; praskiedus taip, kaip rekomenduojama, tai atitinka 1,4 mg/ml. Kiekviename 16 ml tūrio flakone yra 400 mg bevacizumabo; praskiedus taip, kaip rekomenduojama, tai atitinka 16,5 mg/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra: natrio l-glutamatas, sorbitolis (E420), polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo.

Equidacent išvaizda ir kiekis pakuotėje

Equidacent yra koncentratas infuziniam tirpalui. Koncentratas yra skaidrus, bespalvis ar rusvas skystis stiklo flakone, užkimštame gumos kamščiu. Kiekviename flakone yra 100 mg bevacizumabo / 4 ml tirpalo arba 400 mg bevacizumabo /16 ml tirpalo. Kiekvienoje Equidacent pakuotėje yra vienas flakonas.

Registruotojas

Centus Biotherapeutics Europe Limited
South Bank House, Barrow Street
Dublin 4
Airija

Gamintojas

PNR Pharma Services Limited
Skybridge House, Corballis Road North, Dublin Airport,

Swords, Co. Dublin, K67 P6K2,
Airija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas