

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 įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lextemy 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato mililitre yra 25 mg bevacizumabo(*bevacizumabum*)*.

Kiekviename 4 ml tūrio flakone yra 100 mg bevacizumabo.

Kiekviename 16 ml tūrio flakone yra 400 mg bevacizumabo.

Vaistinio preparato skiedimo ir ruošimo rekomendacijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

*Bevacizumabas yra rekombinantinis humanizuotas monokloninis antikūnas, pagamintas pagal DNR technologiją kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelėse.

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

Kiekviename 4 ml tūrio flakone yra 4,196 mg natrio.

Kiekviename 16 ml tūrio flakone yra 16,784 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar rusvas skystis be matomų dalelių, kurio pH yra 5,70 - 6,40, osmolališkumas 0,251 - 0,311 Osmol/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lextemy derinant su chemoterapija, kurios pagrindas - fluoropirimidino dariniai, skiriama suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusia gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma, gydyti.

Lextemy derinant su paklitakseliu skiriama kaip pirmojo pasirinkimo vaistinio preparato suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu krūties vėžiu, gydyti. Kitos informacijos, pvz., apie žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2 - HER2*) rodmenį, prašome žiūrėti 5.1 skyriuje.

Lextemy derinant su kapecitabinu skiriama kaip pirmojo pasirinkimo vaistinio preparato gydyti metastazavusiu krūties vėžiu sergančius suaugusius pacientus, 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 Lextemy derinyje su kapecitabinu. Kitos informacijos, pvz., apie HER2 rodmenį, prašome žiūrėti 5.1 skyriuje.

Lextemy kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos darinių, skiriama pirmaeiliam suaugusių pacientų, sergančių neoperuojamu progresavusiu, metastazavusiu ar recidyvuojančiu nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu, kai histologiškai daugiausia kitokių nei plokščių ląstelių, gydymui.

Lextemy derinant su erlotinibu skiriama pirmaeiliam suaugusių pacientų, sergančių neoperuojamu progresavusiu, metastazavusiu ar recidyvuojančiu neplokščiąstelinio nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu, kai nustatyta epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) aktyvinančių mutacijų, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Lextemy derinant su interferonu alfa-2a skiriama kaip pirmojo pasirinkimo vaistinio preparato suaugusiems pacientams, sergantiems progresavusiu ir (arba) metastazavusiu inkstų ląstelių vėžiu.

Lextemy derinyje su karboplatina ir paklitakseliu skiriama suaugusioms pacientėms pirmaeiliam progresavusio (III B, III C ir IV stadijų pagal Tarptautinę ginekologų ir akušerių federacijos [FIGO] klasifikaciją) epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminio pilvaplėvės vėžio gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Lextemy derinyje su paklitakseliu ir cisplatina arba alternatyviai derinyje su paklitakseliu ir topotekanu, jeigu negalima vartoti platinos preparatų, skiriama suaugusioms pacientėms, kurioms nustatyta persistuojanti, recidyvavusi ar metastazavusi gimdos kaklelio karcinoma, gydyti (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Lextemy privalu vartoti prižiūrint priešnavikinių vaistinių preparatų vartojimo patirties turinčiam gydytojui.

Dozavimas

Gaubtinės ar tiesiosios žarnos metastazinė karcinoma (mCRC)

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

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

Metastazinis krūties vėžys (mKIV)

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

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

Nesmulkiąstelinis plaučių vėžys (NSLPV)

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

Lextemy skiriama kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos darinių iki 6 gydymo ciklų, po to skiriama vien Lextemy, kol liga pradeda progresuoti.

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

Klinikinis palankus poveikis NSLPV sergantiems pacientams įrodytas vartojant ir 7,5 mg/kg ks, ir 15 mg/kg ks 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 Lextemy 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 Lextemy dozė yra po 15 mg/kg ka, kuri lašinama į veną kartą kas 3 savaites.

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

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

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

Rekomenduojama Lextemy dozė - po 10 mg/kg ks, kuri lašinama 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 vėžys

Pirmaeilis gydymas

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

Rekomenduojama Lextemy dozė - po 15 mg/kg ks, kuri lašinama į veną kartą kas 3 savaites.

Gimdos kaklelio vėžys

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

Rekomenduojama Lextemy dozė - po 15 mg/kg ks, kuri lašinama į veną kartą kas 3 savaites.

Gydymą rekomenduojama tęsti, kol liga pradės progresuoti ar pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis (žr. 5.1 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Pacientams ≥ 65 metų amžiaus dozės keisti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas netirtas (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija susilpnėjusi, vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas netirtas (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

Lextemy skirtas vartoti į veną. Pradinę 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 leisti 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. Lextemy infuzinių tirpalų negalima vartoti kartu su gliukozės tirpalais arba su jais maišyti. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 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 rekombinaciniams žmogaus, arba humanizuotiems antikūnams.
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

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 metastazavusia 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 metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sirgusioms ir bevacizumabą 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, vaistinio preparato reikia išvis nebeskirti.

Virškinimo trakto ir makšties fistulės GOG-0240 tyrime

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms skiriamas bevacizumabas, 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 kuri 4 laipsnio fistulė (pagal JAV nacionalinio vėžio instituto - bendruosius nepageidaujamų reiškinių toksiškumo kriterijus

(NVI- BNRTK), 3 versiją), gydymą bevacizumabu reikia išvis nutraukti. Apie tolesnį pacientų gydymą bevacizumabu, atsiradus kitokių fistulių, informacijos turima mažai. Vidinės fistulės, atsiradusios ne virškinimo trakte, atvejais reikia apsvarstyti - ar reikia nutraukti bevacizumabo vartojimą.

Žaizdų gijimo komplikacijos (žr. 4.8 skyrių)

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

Gauta pranešimų apie bevacizumabą vartojusiems pacientams pasireiškusius retus nekrotizuojančio fascito, įskaitant mirtį lėmusius, atvejus. Ši būklė paprastai yra antrinė žaizdos gijimo komplikacijų, virškinimo trakto perforacijos ar fistulės susidarymo pasekmė. Pacientams, kuriems išsivysto nekrotizuojantis fascitas, gydymą bevacizumabu 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 gydymą bevacizumabu, anksčiau buvusi hipertenzija turi būti pakankamai kontroliuojama. Apie bevacizumabo poveikį pacientams, sirgusiems nekontroliuojama hipertenzija prieš gydymo pradžią, informacijos nėra. Paprastai gydymo laikotarpiu rekomenduojamas kraujospūdžio monitoringas. Dažniausiai hipertenzija buvo pakankamai kontroliuojama vartojant paciento individualiai situacijai tinkamą standartinį antihipertenzinį gydymą. Pacientams, kuriems taikoma cisplatinos darinių chemoterapija, hipertenzijai gydyti patartina diuretikų nevartoti. Jeigu ryškios hipertenzijos nepavyksta adekvačiai kontroliuoti antihipertenziniais vaistinėmis preparatais arba pacientui kyla hipertenzinė krizė, arba hipertenzinė encefalopatija, gydymą bevacizumabu reikia išvis nutraukti.

Užpakalinės grįžamosios 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. Pacientams, kuriems išryškėja UGES, rekomenduojamas specifinis simptominis gydymas, įskaitant hipertenzijos kontroliavimą, kartu nutraukiant bevacizumabo vartojimą. 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 vaistinio preparato ir gydymo juo metu rekomenduojamas proteinurijos monitoringas, atliekant šlapimo analizę. 4-ojo laipsnio proteinurija (nefrozinis sindromas) nustatyta iki 1,4% pacientų, kuriems buvo skirtas bevacizumabas. Pacientams, kuriems atsiranda nefrozinis sindromas (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją), gydymą reikia išvis nutraukti.

Arterijų tromboembolizacija (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 vaistinėmis preparatais negu tiems, kurie buvo gydomi vien chemoterapiniais vaistinėmis preparatais.

Gydomiems bevacizumabu ir chemoterapiniais vaistiniais preparatais pacientams, kuriems jau buvo arterinė tromboembolizacija, diabetas ar vyresniems kaip 65 metų pacientams gydymo metu gresia didesnė tromboembolinių reakcijų rizika. Šiuos pacientus gydyti bevacizumabu 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 metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms skiriamas bevacizumabas 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), bevacizumabo 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), bevacizumabo 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 randomizuotų 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 bevacizumabu nutraukti.

Apie bevacizumabo saugumo pobūdį pacientams, sergantiems įgimta hemoragine diateze, įgyta koagulopatija, arba pacientams, prieš bevacizumabo paskyrimą gaunantiems visą antikoagulantų dozę tromboembolizacijai gydyti, informacijos nėra, nes šie pacientai nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus. Dėl to šiems pacientams prieš skiriant vaistinio preparato 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

Nesmulkialąstelinis 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 pradedant gydyti bevacizumabu, 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. Bevacizumabo 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 metastazavusiu 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 vaistinių preparatų nebuvo vartoję, nebuvo pastebėta padidėjusio visų sunkumo laipsnių SŠN pasireišimo dažnio, lyginant antraciklinų ir bevacizumabo vartojusiųjų grupę su vien antraciklinų vartojusiųjų grupe. 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 metastazavusiu 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 vaistiniais preparatais + bevacizumabu, palyginti su vien chemoterapija, padažnėjo sunki neutropenija, febrilinė 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 metastazavusiu 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 pasireišimo 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 pasireiškusių žandikaulio osteonekrozės atvejus vėžiu sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi bevacizumabu; daugeliui pacientų anksčiau arba kartu su bevacizumabu buvo skiriama į veną leidžiamų bisfosfonatų, kurių vartojimas yra žinomas ŽON pasireišimo 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 bevacizumabu reikia apsvarstyti odontologinio ištyrimo ir tinkamų profilaktinių odontologinių priemonių būtinybę. Jei įmanoma, pacientams, kurie anksčiau vartojo arba šiuo metu vartoja į veną leidžiamų bisfosfonatų, reikia vengti invazinių odontologinių procedūrų.

Vartojimas į stiklakūnį

Bevacizumabo 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 pasireišimo 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 vaistinio preparato vartojant į stiklakūnį

Į stiklakūnį suleidus kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (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, pasireišimo 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.

Lextemy sudėtyje yra natrio.

Kiekviename šio vaistinio preparato 4 ml flakone yra 4,196 mg natrio, tai atitinka 0,21% PSO didžiausios rekomenduojamos paros natrio normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Kiekviename šio vaistinio preparato 16 ml flakone yra 16,784 mg natrio, tai atitinka 0,84% PSO didžiausios rekomenduojamos paros natrio normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Priešnavikinių vaistinių 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 vaistinių preparatų farmakokinetikai

Nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingos sąveikos, tiriant bevacizumabo poveikį kartu vartojamų interferono alfa-2a, erlotinibo (ir jo veikliojo metabolito OSI-420) arba chemoterapinių vaistinių preparatų irinotekano (ir jo veikliojo metabolito SN38), kapecitabino, oksaliplatinos (matuojant laisvosios platinos kiekį ir bendrąją 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 metastazavusia 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 vaistiniais 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, febrilinė neutropenija arba infekcija kartu su sunkia neutropenija arba be jos (įskaitant kelis mirties atvejus).

Radioterapija

Radioterapijos ir bevacizumabo derinio saugumas ir veiksmingumas nenustatytas.

Monokloniniai antikūnai prieš epidermio augimo faktoriaus receptorių (EGFR) 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 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. Vaistiniam preparatui patekus į rinką pastebėta vaisiaus apsigimimų atvejų toms moterims, kurios vartojo vien bevacizumabo arba jo kartu su žinomą embriotoksinį poveikį sukeliančiais chemoterapijos preparatais (žr. 4.8 skyrių). Nėštumo laikotarpiu bevacizumabo vartoti draudžiama (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 moterys 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 gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Tačiau gauta pranešimų apie bevacizumabą vartojusiems pacientams pasireiškusių mieguistumo ir sinkopijų 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 vaistinių preparatų 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 nesmulkialąsteline 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 rodo, kad hipertenzijos ar proteinurijos atsiradimas gydant bevacizumabu tikriausiai priklauso nuo dozės.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

Šiame skyriuje išvardytų nepageidaujamų poveikių dažniai įvardijami vartojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 ir 2 lentelėse pagal MedDRA organų sistemų klases išvardytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su kombinuotu bevacizumabo ir įvairių chemoterapinių vaistinių preparatų 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-ojo sunkumo laipsnių nepageidaujamoms reakcijoms pagal NVI-BNRTK kriterijus nustatytas bent 10% dažnio skirtumas lyginant su palyginamąja grupe arba 3-5-ojo sunkumo laipsnių nepageidaujamoms reakcijoms pagal NVI-BNRTK kriterijus nustatytas bent 2% dažnio skirtumas lyginant su palyginamąja grupe),
- saugumo tyrimus pateikus vaistinį preparatą į rinką,
- savanoriškus pranešimus;
- epidemiologinius tyrimus / neintervencinius ar stebėjimo tyrimus,
- ar tiesioginį konkrečių atvejų pranešimų įvertinimą.

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.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos atitinkamai išvardytos abejose 1 ir 2 lentelėse. Išsamiai informacija apie šias vaistiniam preparatui 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.

Kai kurios nepageidaujamos reakcijos - tai 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 eritrodizestezijos 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 dažnas	Dažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Sepsis, Abscesas ^{b,d} , Celiulitas, Infekcija, Šlapimo takų	Nekrotizuojantis fascitas ^a		

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
		infekcija			
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Febrilinė neutropenija, leukopenija, neutropenija ^b , trombocitopenija	Anemija, Limfopenija			
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas, infuzijos sukeltos reakcijos ^{a,b,d}			
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija, Hipomagnezemia, Hiponatremija	Dehidratacija			
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė jutiminė neuropatija ^b , dizartrija, galvos skausmas, dizgeziya	Galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, Sinkopė, Mieguistumas	Užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromas ^{a,b,d}	Hipertenzinė encefalopatija ^a	
Akių sutrikimai	Akies funkcijos sutrikimas, Sustiprėjęs ašarojimas				
Širdies sutrikimai		Stazinis širdies nepakankamumas ^{b,d} , Supraventrikulinė tachikardija			
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija ^{b,d} , tromboembolija (veninė) ^{b,d}	Tromboembolija (arterinė) ^{b,d} , kraujavimas ^{b,d} , giliųjų venų trombozė			Trombinė inkstų mikroangiopatija ^a , aneurizmos ir arterijų disekacija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys, Rinitas, Kraujavimas iš nosies, Kosulys	Kraujavimas iš plaučių ar atkosėjimas krauju ^{b,d} , plaučių embolija, hipoksija, disfonija ^a			Plaučių hipertenzija ^a , Nosies pertvaros perforacija ^a

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas iš tiesiosios žarnos, stomatitas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas	Virškinimo trakto perforacija ^{b,d} , žarnyno perforacija, žarnų nepraeinamumas, žarnyno obstrukcija, tiesiosios žarnos ir makšties fistulės ^{d,e} , virškinimo trakto sutrikimas, proktalgija			Virškinimo trakto opos ^a
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai					Tulžies pūslės perforacija ^{a,b}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Žaizdų gijimo komplikacijos ^{b,d} , eksfoliacinis dermatitas, odos sausmė, pakitusi odos spalva	Delnų ir padų eritrodizesteizijos sindromas			
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija, Mialgija	Fistulės ^{b,d} , raumenų silpnumas, nugaros skausmas			Žandikaulio osteonekrozė ^{a,b} , Ne žandikaulio srities osteonekrozė ^{a,f}
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Proteinurija ^{b,d}				
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Kiaušidžių funkcijos nepakankamumas ^{b,c,d}	Dubens skausmas			
Ilgimos, šeiminės ir genetinės ligos					Vaisiaus apsigimimai ^{a,b}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija, Nuovargis, Karščiavimas, Skausmas, Gleivinių 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 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., 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 Papildoma informacija pateikta toliau skyriuje „Kita informacija apie atrinktas sunkias nepageidaujamas reakcijas“.

^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 sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Sepsis, Celiulitas, Abscesas ^{a,b} , Infekcija, Šlapimo takų infekcija	Nekrotizuojantis fascitas ^c
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Febrilinė neutropenija, leukopenija, neutropenija ^a , trombocitopenija	Anemija, Limfopenija	
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas, infuzijos sukeltos reakcijos ^{a,b,c}
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Dehidracija, Hiponatremija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija ^a	Galvos 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}	Arterinė tromboembolija ^{a,b} , kraujosruva ^{a,b} , tromboembolija (veninė) ^{a,b} , giliųjų venų trombozė	Inkstų trombozinė mikroangiopatija ^{b,c} , aneurizmos ir arterijų diskacijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kraujavimas iš plaučių ar atkosėjimas krauju ^{a,b} , plaučių embolija, kraujavimas iš nosies, dusulys, hipoksija	Plaučių hipertenzija ^c , Nosies pertvaros perforacija ^c

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, Pykinimas, Vėmimas, Pilvo skausmas	Žarnų perforacija, Žarnų nepraeinamumas, Žarnų obstrukcija, Rektovaginalinė fistulė ^{c,d} , Virškinimo trakto veiklos sutrikimas, Stomatitas, Proktalgija	Virškinimo trakto perforacija ^{a,b} , virškinimo trakto opos ^c , kraujavimas iš tiesiosios žarnos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Tulžies pūslės perforacija ^{b,c}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Žarnų gijimo komplikacijos ^{a,b} , Delnų ir padų eritrodizestezijs sindromas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Fistulė ^{a,b} , mialgija, artralgija, raumenų silpnumas, nugaros skausmas	Žandikaulio osteonekrozė ^{b,c}
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Proteinurija ^{a,b}	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Dubens skausmas	Kiaušidžių funkcijos nepakankamumas ^{a,b}
Ilgimos, 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 vaistiniam preparatui patekus į rinką, todėl jų pasireiškimo dažnis ir sunkumas pagal NVI-BNRTK kriterijus nežinomi. Taigi šios kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos nurodytos 2 lentelės stulpelyje, pavadintame „Dažnis nežinomas“.

^a Terminas nurodo nepageidaujamų reiškinių grupę, kuri apibūdina medicininę sąvoką, o ne atskirą būklę, arba pirmaeilį 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, praeinančių smegenų išemijos priepuolį ir kitas arterinių tromboembolijų reakcijas).

^b Papildoma informacija pateikta toliau skyriuje „Kita informacija apie atrinktas sunkias nepageidaujamas reakcijas“.

^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)

Bevacizumabas nebuvo siejamas su sunkiais virškinimo trakto perforacijos atvejais.

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 metastazavusiu krūties vėžiu, iki 2% pacientų, sergančių metastazavusiu inkstų ląstelių vėžiu, ar pacienčių, sergančių kiaušidžių vėžiu, bei iki 2,7% (įskaitant virškinimo trakto fistulę ir abscesą) pacientų, sergančių metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu. Persistuojančių, recidyvavusių ar metastazavusių 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 įvairus - 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 arba skrandžio opaligė, naviko nekrozė, divertikulitas arba su chemoterapija susijęs kolitas.

Pranešta, kad maždaug dėl trečdaliao 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 metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, ar pacienčių, kurios sirgo kiaušidžių vėžiu, tačiau šių reiškinių rečiau pastebėta ir pacientams, sergantiems kitų tipų vėžiu.

Virškinimo trakto ir makšties fistulės GOG-0240 tyrime

Persistuojančių, recidyvavusių ar metastazavusių gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo duomenimis, virškinimo trakto ir makšties fistulių pasireiškimo dažnis buvo 8,3% bevacizumabą vartojusiųjų grupėje ir 0,9% palyginamojoje grupėje, o visoms šioms pacientėms anksčiau buvo skirta radioterapija dubens srityje. Virškinimo trakto ir makšties fistulių susidarymo dažnis bevacizumabą ir chemoterapijos preparatų 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.

Persistuojančių, recidyvavusių ar metastazavusių 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.

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

Pranešimų duomenimis fistulių atsiradimo laikas gydymo bevacizumabu metu buvo įvairus - nuo vienos savaitės iki daugiau nei vienerių metų, 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 metastazavusia gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma sergančius pacientus, kuriems 28-60 dienų prieš gydymo bevacizumabu pradžią atlikta didesnė operacija, pooperacinio kraujavimo ar žaizdos 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 susijusių sunkių, kartais mirtinų, žaizdos gijimo komplikacijų, įskaitant anastomozines komplikacijas.

Lokaliam recidyvuojančio ir metastazavusio 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 vartojusiųjų 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) pasireiškimo dažnis svyravo iki 42,1% bevacizumabą vartojusių pacientų grupėse, lyginant su iki 14% dažniu palyginamųjų vaistinių preparatų vartojusiųjų grupėse. Bendrasis 3-4 laipsnių (pagal NVI-BNRTK) hipertenzijos pasireiškimo dažnis bevacizumabą vartojusiems pacientams buvo nuo 0,4% iki 17,9%. 4 laipsnio hipertenzija (hipertenzinė krizė) pasitaikė iki 1,0% bevacizumabu ir chemoterapiniais vaistinėmis preparatais 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 neplokščialąsteliu 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 pasireiškimo dažnis tarp pacientų, vartojusių bevacizumabą ir erlotinibo derinio, buvo 60,0%, lyginant su 11,7% dažniu vartojusiems vien erlotinibo. Nebuvo nustatyta nė vieno 4-ojo ar 5-ojo laipsnių hipertenzijos atvejo.

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

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

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

Užpakalinės grįžamosios 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 išvardytų požymių: priepuoliai, galvos skausmas, pakitusi psichinė būsena, 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 pradėdant gydyti bevacizumabu, 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.

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-240) duomenimis, 3-5 laipsnio kraujavimo atvejų pasireiškė iki 8,3% pacienčių, kurioms buvo skirtas bevacizumabas 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 nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu (NSLPV). Galimi rizikos veiksniai - tai plokščių ląstelių histologija, gydymas antireumatinėmis arba priešuždegiminėmis medžiagomis, gydymas antikoagulantais, ankstesnė radioterapija, gydymas bevacizumabu, ankstesnė aterosklerozė, naviko vieta centrinėje plaučių dalyje ir kavernos susidarymas navikų vietose prieš gydymą arba jo metu. Vieninteliai kintami dydžiai, kurie statistiškai ryškiai koreliavo su kraujavimu, buvo gydymas bevacizumabu ir plokščių ląstelių histologija. Pacientai, kurie sirgo nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu (NSLPV) ir histologiškai buvo nustatytos plokščios ląstelės arba mišrių ląstelių tipas, kuriame vyravo 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 plokščios ląstelės, visų laipsnių hemoraginių reiškinių buvo pastebėta iki 9,3% bevacizumabu ir chemoterapiniais vaistiniais preparatais gydytų pacientų, palyginti su iki 5% pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija. 3-5 laipsnio kraujavimas buvo pastebėtas iki 2,3% pacientų, gydytų bevacizumabu ir chemoterapiniais vaistiniais 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 sergantiesiems 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 retkarčiais 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).

Randomizuotų klinikinių tyrimų metu kraujavimo į CNS dažnis bevacizumabu gydomiems pacientams, turintiems negydytų CNS metastazių, iš anksto nebuvo įvertintas. 13 užbaigtų randomizuotų 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 saugumo analizės (NCI-CTCAE v.3) metu nustatyta, kad tarp bevacizumabo 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 NCI-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% kontrolines grupes gydant chemoterapiniais vaistinėmis preparatais. 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 metastazavusiu 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) pacientų, kurių kontrolinei grupei 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 NCI-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 persistuojanti, recidyvavusį ar metastazavusį gimdos kaklelio vėžį).

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-240) duomenimis, 3-5 laipsnio venų tromboembolinių reiškinių pasireiškė iki 15,6% pacienčių, kurioms buvo skirtas bevacizumabas 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 metastazavusiu krūties vėžiu. Keturių III fazės tyrimų (AVF2119g, E2100, BO17708 ir AVF3694g), kuriuose dalyvavo metastazavusiu krūties vėžiu sergantys pacientai, duomenimis, 3-iojo (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją) ar didesnio laipsnio SŠN pasireiškė iki 3,5% bevacizumabu 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 metastazavusiu krūties vėžiu sergantys pacientai, metu: 2,9% antraciklinų ir bevacizumabo vartojusiųjų grupėje bei 0% antraciklinų ir placebo vartojusiųjų grupėje. Be to, AVF3694g tyrimo duomenimis, visų sunkumo laipsnių SŠN atvejų dažnis buvo panašus tiek antraciklinų ir bevacizumabo 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 vaistiniaisiais preparatais, 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 didesne nei 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 abeiose 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 „Poregistracinė 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 metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-240) duomenimis, 3-5 laipsnio infekcijų pasireiškė iki 24% pacienčių, kurioms

buvo skirtas bevacizumabas kartu su paklitakseliu ir topotekanu, lyginant su iki 13% pacienčių, kurioms buvo skiriama 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 skiriant adjuvantinį gydymą bevacizumabu, naujų kiaušidžių funkcijos nepakankamumo atvejų (apibūdinamų kaip 3 ar daugiau mėnesių trunkanti amenorėja, FSH koncentracija ≥ 30 mTV/ml ir neigiamas serumo β -HCG nėštumo testo rezultatas) pasireiškimas įvertintas 295 moterims prieš menopauzę. Naujų kiaušidžių funkcijos nepakankamumo atvejų pasireiškė 2,6% pacienčių, vartojusių mFOLFOX6, lyginant su 39% dažniu mFOLFOX6 + bevacizumabo vartojusiųjų grupėje. Nutraukus gydymą bevacizumabu, kiaušidžių funkcija atsistatė 86,2% moterų, įtrauktų į vertinimą. Ilgalaikis gydymo bevacizumabu poveikis vaisingumui nežinomas.

Laboratorinių tyrimų nukrypimai nuo normos

Su gydymu bevacizumabu 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 NCI-BNRTK, 3 versija) 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 ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Randomizuotų klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad > 65 metų pacientams su 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 NCI-BNRTK, 3 versija), 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 bevacizumabo 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 bevacizumabą kartu su radioterapija (RT) po operacijos bei kartu su adjuvantu temozolomidu vaikams, kuriems buvo naujai diagnozuota supratentorinė, infratentorinė, smegenėlių ar smegenėlių kojų didelio piktybiškumo laipsnio glioma, nustatytas saugumo pobūdis buvo panašus į stebėtąjį kitais navikų tipais sergantiems ir bevacizumabu gydytiems suaugusiesiems.

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

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

Poregistracinė patirtis

3 lentelė. Poregistraciniu laikotarpiu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė (OSK)	Reakcijos (dažnis*)
Infekcijos ir infestacijos	Nekrotizuojantis fascitas, paprastai antrinė žaizdos gijimo komplikacijų, virškinimo trakto perforacijos ar fistulės susidarymo pasekmė (retas; 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, įsotinimo deguonimi sumažėjimas, krūtinės skausmas, sustingimas bei pykinimas ar vėmimas (taip pat žr. 4.4 skyrių ir poskyrį anksčiau <i>Padidėjusio jautrumo reakcijos ir (arba) infuzijos reakcijos</i>)
Nervų sistemos sutrikimai	Hipertenzinė encefalopatija (labai retas) (taip pat žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyriaus poskyrį <i>Hipertenzija</i>) Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES) (retas) (taip pat žr. 4.4 skyrių)
Kraujagyslių sutrikimai	Inkstų trombinė mikroangiopatija, kuri klinikoje gali pasireikšti kaip proteinurija (dažnis nežinomas), kartu vartojant sunitinibo arba šio vaistinio preparato nevartojant. Kitos informacijos apie proteinuriją žiūrėkite 4.4 skyriuje ir 4.8 skyriaus poskyryje <i>Proteinurija</i> .
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nosies pertvaros perforacija (dažnis nežinomas) Plautinė hipertenzija (dažnis nežinomas) Disfonija (dažnas)
Virškinimo trakto sutrikimai	Skrandžio ir žarnyno opos (dažnis nežinomas)
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Tulžies pūslės perforacija (dažnis nežinomas)
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 leidžiamų bisfosfonatų ir (arba) kurie anksčiau sirgo odontologinėmis ligomis ir todėl jiems reikėjo invazinių odontologinių procedūrų (taip pat žr. 4.4 skyrių) Bevacizumabą vartojusiems vaikams pastebėta ne žandikaulio srities osteonekrozės atvejų (žr. 4.8 skyriuje poskyrį „Vaikų populiacija“).
Igimtos, šeiminės ir genetinės ligos	Pastebėta vaisiaus apsigimimų atvejų toms moterims, kurios vartojo vien bevacizumabo arba jo kartu su žinomą embriotoksinį poveikį sukeliančiais chemoterapijos vaistinais preparatais (žr. 4.6 skyrių)

* jeigu tiksliai apibūdinta, dažnis nurodytas pagal klinikinių tyrimų duomenis

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Keliems pacientams su didžiausia tirta žmonėms doze (20 mg/kg ks 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.

Lextemy yra biologiškai panašus vaistinis preparatas. Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Bevacizumabas jungiasi prie kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF), pagrindinio vaskuliogenezės ir angiogenezės veiksnio, ir tuo būdu suklinda 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 naviko 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 poveikis

Gaubtinės ar tiesiosios žarnos metastazinė karcinoma (mCRC)

Rekomenduojamos dozės (po 5 mg/kg ks kas dvi savaites) saugumas ir veiksmingumas sergantiesiems metastazavusia gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma buvo tiriamas trijų randomizuotų, aktyviai kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, kai vaistinio preparato vartota kartu su fluoropirimidino grupės pirmojo pasirinkimo chemoterapiniais vaistiniais preparatais. Bevacizumabas buvo vartojamas derinant su dviem chemoterapijos režimais:

- AVF2107g: 4 savaites kartą per savaitę irinotekano / leidžiant iš karto 5-fluorouracilo / folino rūgšties (IFL) 6 savaitių ciklais (*Saltz* režimas);
- AVF0780g: leidžiant iš karto 5-fluorouracilo/folino rūgšties (5-FU/FA) deriniu, iš viso 6 savaites 8 savaitių ciklais (*Roswell Park* režimas);
- AVF2192g: kartu su leidžiamo 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 ks, 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 leidžiant iš karto, po to 5-fluorouracilu infuzuojant ir į veną leidžiant oksaliplatinos (FOLFOX-4);
- E3200: kas 2 savaites vartojamas bevacizumabas po 10 mg/kg ks, derinant su leukovorinu ir 5-fluorouracilu leidžiant 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 ks arba kas 3 savaites vartojamas bevacizumabas po 7,5 mg/kg ks, derinant su fluoropirimidinu / irinotekanu arba fluoropirimidinu / oksaliplatina pacientams, kuriems po pirmojo pasirinkimo gydymo bevacizumabu nustatytas ligos progresavimas. Vaistinių preparatų 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 randomizuotas, dvigubai koduotas, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas, siekiant įvertinti bevacizumabo ir IFL derinį, kaip pirmąją gaubtinės arba tiesiosios žarnos metastazavusios karcinomos gydymo priemonę. Aštuoni šimtai tryliką pacientų buvo randomizuoti į gydymus IFL+placebo (1 grupė) arba IFL+bevacizumabu (po 5 mg/kg kas dvi savaites, 2 grupė). Trečia 110 pacientų grupė buvo gydoma leidžiant 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 specifišką, buvo nutraukta. Gydymas visais režimais truko tol, kol liga pradėjo progresuoti. 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 (BI). Derinant bevacizumabą su IFL, statistiškai reikšmingai padidėjo BI, išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP) ir bendras atsako dažnis (BAD) (žr. 4 lentelę). Klinikinė nauda, nustatyta remiantis BI duomenimis, buvo matoma visų anksčiau specifiškų pogrupių pacientams, įskaitant ir tuos, kurie suskirstyti į pogrupius pagal amžių, lytį, ligos sunkumą, pirminio naviko vietą, pažeistų organų skaičių ir metastazavusios ligos trukmę.

Bevacizumabo ir IFL chemoterapijos derinio efektyvumo rezultatai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. AVF2107g tyrimo 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 santykis ^b	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 kas 2 savaites.

^b Palyginti su kontroline grupe.

Tarp 110 pacientų, randomizuotų į 3 grupę (5-FU/FA+bevacizumabas), iki šios grupės tyrimo nutraukimo BI mediana buvo 18,3 mėnesių, IILP mediana - 8,8 mėnesio.

AVF2192g grupė

Tai buvo II fazės randomizuotas, dvigubai koduotas, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas, siekiant įvertinti bevacizumabo ir 5-FU/FA derinio veiksmingumą ir saugumą, kai šis derinys, vartojamas kaip pirmojo pasirinkimo priemonė metastazavusiam gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiui gydyti tų pacientų, kuriuos pirmaisiai gydyti irinotekanu nebuvo optimalu. Šimtas penki pacientai buvo randomizuoti į gydymą 5-FU/FA+placebo grupe ir 104 pacientai į gydymą 5-FU/FA+bevacizumabo (po 5 mg/kg kas 2 savaites) grupe. Gydymas 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 IILP ir pastebėta ilgiau trunkančio išgyvenamumo tendencija.

AVF0780g grupė

Tai buvo II fazės, randomizuotas, aktyviai kontroliuojamas, atviras klinikinis tyrimas, tiriantis bevacizumabą ir 5-FU/FA derinį kaip pirmaeilį gydymą metastazavusiam gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiui. Vidutinis pacientų amžius buvo 64 metai. 19% pacientų anksčiau taikyta chemoterapija ir 14% - radioterapija. Septynišiasdešimt vienas pacientas randomizuotas 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. Pagrindinė vertinamoji baigtis - nustatyti objektyvaus atsako dažnį ir IILP. 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 IILP ir pastebėta ilgiau trunkančio išgyvenamumo tendencija (žr. 5 lentelę). Šie veiksmingumo duomenys sutampa su AVF2107g tyrimo rezultatais.

AVF0780g ir AVF2192g tyrimų, kuriais tiriamas bevacizumabo ir 5-FU/FA chemoterapijos derinio veiksmingumas, duomenys susumuoti 5 lentelėje.

5 lentelė. AVF0780g ir AVF2192g tyrimų metu nustatyti veiksmingumo rezultatai

	AVF0780g grupė			AVF2192g grupė	
	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	-	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)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25-75 procentiliai (mėnesiai)	5,5 - NR	6,1 - NR	3,8-7,8	5,59-9,17	5,88-13,01

^a 5 mg/kg kas 2 savaites.

^b 10 mg/kg kas 2 savaites.

^c Palyginti su kontroline grupe.

NR = nenustatoma.

NO16966

Tai - III fazės randomizuotas, dvigubai koduotas (bevacizumabo atžvilgiu) klinikinis tyrimas, kurio metu tirta kaip veikia kas 3 savaites vartojamas bevacizumabas po 7,5 mg/kg derinys su geriamuoju kapecitabinu bei į veną leidžiama oksaliplatina (XELOX) arba kas 2 savaites vartojamas bevacizumabas po 5 mg/kg derinys su leukovorinu ir 5-fluorouracilu leidžiant 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 randomizuoti į dvi skirtingai gydomas grupes (XELOX ir FOLFOX-4), ir tolesnė 2x2 faktoriali 4 grupių fazė (II fazė), kurios metu pacientai buvo randomizuoti į keturias skirtingai gydomas grupes (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumabas, FOLFOX-4 + bevacizumabas). Tyrimo II fazės metu gydymas bevacizumabu buvo dvigubai koduotas.

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

6 lentelė. Gydomo režimai NO16966 tyrimo (mGTK) metu

	Gydymas	Pradinė dozė	Skirimo planas
FOLFOX-4 arba FOLFOX-4 + bevacizumabas	Oksaliplatina	85 mg/m ² į veną per 2 val.	Oksaliplatina 1-ą ciklo dieną
	Leukovorinas	200 mg/m ² į veną per 2 val.	Leukovorinas 1-ą ir 2-ą ciklo dieną
	5-fluorouracilas	400 mg/m ² į veną boliusas, 600 mg/m ² į veną per 22 val.	5-fluorouracilas boliusas į veną / infuzija; abiem būdais 1-ą ir 2-ą ciklo dieną
	Placebas arba bevacizumabas	5 mg/kg į veną per 30-90 min.	1-ą ciklo dieną prieš FOLFOX-4 kas 2 savaites
XELOX arba XELOX + bevacizumabas	Oksaliplatina	130 mg/m ² į veną per 2 val.	Oksaliplatina 1-ą ciklo dieną
	Kapecitabinas	1000 mg/m ² gerti 2 k/p.	Kapecitabinas gerti 2 k/p 2 savaites (po to daryti 1 savaitės pertrauką)
	Placebas arba bevacizumabas	7,5 mg/kg į veną per 30-90 min.	1-ą ciklo dieną prieš XELOX, kas 3 savaites
5-fluorouracilas: boliuso injekcija į veną iškart po leukovorino			

Šio tyrimo metu svarbiausias efektyvumo parametras buvo IILP. Svarbiausi 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 IILP ir BI, gydymas XELOX režimu nėra mažiau veiksmingas už gydymą FOLFOX-4 režimu;
- įrodyta, kad atsižvelgiant į numatytos gydyti populiacijos (NGP) IILP, gydymas bevacizumabu ir chemoterapinių vaistinių preparatų deriniu buvo pranašesnis už gydymą chemoterapiniais vaistinėmis preparatais be bevacizumabo (žr. 7 lentelę).

Antrinės IILP analizės, paremtos atsako gydymo metu vertinimu, duomenys patvirtino reikšmingai pranašesnę klinikinę gydymo bevacizumabu naudą (analizės duomenys pateikti 7-oje 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 (mėnesiais)	FOLFOX-4 arba XELOX + placebas (n=701)	FOLFOX-4 arba XELOX + bevacizumabas (n=699)	p reikšmė
Pagrindinė vertinamoji baigtis			
IILP mediana **	8,0	9,4	0,0023
Rizikos santykis (97,5% PI) ^a	0,83 (0,72-0,95)		
Antrinės vertinamosios baigtys			
IILP mediana (gydant)**	7,9	10,4	<0,0001
Rizikos santykis (97,5% PI)	0,63 (0,52-0,75)		
Bendras atsako dažnis (tyr. vertinimas)**	49,2%	46,5%	
Bendro išgyvenamumo mediana*	19,9	21,2	0,0769
Rizikos santykis (97,5% PI)	0,89 (0,76-1,03)		

* BI 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 gydomų 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 gydomų 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 gydomų pacientų, kurie vartojo placebo, BI mediana buvo 20,3 mėnesio, kurie vartojo bevacizumabo 21,2 mėnesio, RS=0,94, 97,5% PI = [0,75; 1,61]; p reikšmė = 0,4937, XELOX gydomų 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 buvo III fazės randomizuotas, aktyviai kontroliuojamas, atviras tyrimas, kurio metu tirta, kaip veikia bevacizumabas po 10 mg/kg kūno svorio derinys su leukovorinu ir 5-fluorouracilu leidžiant 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 BI, apibūdinimas laiku nuo randomizacijos iki mirties dėl bet kokios priežasties. Buvo randomizuoti aštuoni šimtai dvidešimt devyni pacientai (292 buvo gydyti FOLFOX-4, 293 - bevacizumabu + FOLFOX-4, o 244 buvo taikyta bevacizumabo monoterapija). Prie FOLFOX-4 pridėjus bevacizumabo, nustatytas statistiškai reikšmingai ilgesnis išgyvenamumo rodiklis. Taip pat pastebėtas statistiškai reikšmingas IILP 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 ks kas 2 savaites

^b Palyginti su kontroline grupe

Pacientų, kuriems taikyta bevacizumabo monoterapija, ir pacientų, gydytų FOLFOX-4, BI trukmė reikšmingai nesiskyrė. Pacientų, kuriems buvo taikyta bevacizumabo monoterapija, IILP 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 2 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, 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 vaistinių preparatų) kartu su bevacizumabu arba be jo. Tiriamųjų vaistinių preparatų buvo skiriama iki ligos progresavimo nustatymo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Pagrindinės vertinamosios baigties matas buvo BI, kuris buvo apibrėžiamas kaip išgyvenimo laikas nuo randomizacijos dienos iki mirties dėl bet kokios priežasties.

Tyrimo iš viso buvo randomizuota 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. ML18147 tyrimo veiksmingumo rezultatai (NGP populiacija)

	ML18147	
	Chemoterapija su fluoropirimidinu / irinotekanu arba fluoropirimidinu / oksaliplatina	Chemoterapija su fluoropirimidinu / irinotekanu arba fluoropirimidinu / oksaliplatina + bevacizumabu ^a
Pacientų skaičius	410	409
<u>Bendras išgyvenamumas</u>		
Mediana (mėnesiais)	9,8	11,2
Rizikos santykis (95% pasikliautinis intervalas)	0,81 (0,69, 0,94) (p reikšmė = 0,0062)	
<u>Išgyvenamumas iki ligos progresavimo</u>		
Mediana (mėnesiais)	4,1	5,7
Rizikos santykis (95% pasikliautinis intervalas)	0,68 (0,59, 0,78) (p reikšmė < 0,0001)	
<u>Objektyvus atsako dažnis (OAD)</u>		
Į analizę įtrauktų pacientų skaičius	406	404
Dažnis	3,9%	5,4%
	(p reikšmė = 0,3113)	

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

Taip pat nustatytas statistškai patikimai geresnis IILP rodiklis. Objektyvaus atsako dažnis abiejose tiriamųjų vaistinių preparatų grupėse buvo nedidelis ir skirtumas buvo nereikšmingas.

E3200 tyrimo metu buvo skiriama dozė, ekvivalentiška 5 mg/kg kūno svorio per savaitę bevacizumabo, šio vaistinio preparato anksčiau nevartojusiems pacientams, tuo tarpu ML18147 tyrimo metu buvo skiriama dozė, ekvivalentiška 2,5 mg/kg kūno svorio per savaitę bevacizumabo, šio vaistinio preparato 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, ekvivalentišką 5 mg/kg kūno svorio per savaitę, tiek 2,5 mg/kg kūno svorio per savaitę bevacizumabo, nustatytas statistškai 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.

Metastazinis krūties vėžys (mKV)

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

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

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

Papildoma informacija apie kiekvieną tyrimą ir rezultatus yra pateikta toliau.

ECOG E2100

E2100 tyrimas buvo atviras, randomizuotas, aktyviai kontroliuojamas daugiacentris klinikinis tyrimas, kurio metu vertintas bevacizumabo ir paklitakselio derinio poveikis lokaliai recidyvuojančiam arba metastazavusiam krūties vėžiui tų pacientų, kuriems anksčiau lokaliai recidyvuojančiai ir metastazavusiai ligai chemoterapija netaikyta. Pacientai buvo randomizuoti 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). Metastazavusi 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. Pirminis šio klinikinio tyrimo tikslas - IILP; jis nustatytas, remiantis tyrėjų vertinimu. Taip pat atliktas nepriklausomas pagrindinės vertinamosios baigties įvertinimas. Šio tyrimo rezultatai pateikti 10 lentelėje.

10 lentelė. E2100 tyrimo veiksmingumo rezultatai

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo				
	Tyrėjų vertinimas*		NPK vertinimas	
	Paklitakselis (n=354)	Paklitakselis / bevacizumabas (n=368)	Paklitakselis (n=354)	Paklitakselis / bevacizumabas (n=368)
IILP trukmės 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 matuojant)				
	Tyrėjo vertinimas		NPK vertinimas	
	Paklitakselis (n=273)	Paklitakselis / bevacizumabas (n=252)	Paklitakselis (n=243)	Paklitakselis / bevacizumabas (n=229)
Pacientų dalis (%), kuriems nustatytas 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)
Bendrojo išgyvenamumo 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 iki ligos progresavimo, metastazių vietų skaičių, ankstesnę pagalbinę chemoterapiją ir estrogenų receptorių [ER] būklę), buvo aiški visų 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 vaistinių preparatų kaip pirmojo pasirinkimo gydymo būdo pacientams, sergantiems HER2-neigiamu metastazavusiu ar vietškai 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 vaistiniais preparatais (doksorubicinu / ciklofosfamidu, epirubicinu / ciklofosfamidu, 5-fluorouracilu / doksorubicinu / ciklofosfamidu, 5-fluorouracilu / epirubicinu / ciklofosfamidu), jų skiriant kas tris savaites (k3s). Bevacizumabo buvo skiriama 15 mg/kg kūno svorio dozė k3s arba atitinkamo placebo.

Šį tyrimą sudarė aklu būdu skiriamo gydymo laikotarpis, neprivalomas atviras gydymo etapas po ligos progresavimo ir išgyvenamumo stebėjimo laikotarpis. Aklu būdu skiriamo gydymo laikotarpiu 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 antrojo pasirinkimo 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. Pagrindinė vertinamoji tyrimo baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP), kuris nustatytas remiantis tyrėjų vertinimu. Be to, pagrindinė vertinamoji tyrimo baigtis taip pat buvo įvertinta nepriklausomo priežiūros komiteto.

Šio tyrimo rezultatai atlikus galutines IILP ir atsako dažnio analizes pagal protokole apibrėžtus kriterijus atskirai kapecitabino AVF3694g tyrime vartojusiųjų grupei pateikti 11 lentelėje. Taip pat pateikti žvalgomosios BI analizės, naudojant papildomo 7 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpio duomenis, rezultatai (maždaug 46% pacientų mirė). Pacientų, kurie atvirojo tyrimo etapo metu vartojo bevacizumabo, procentinė dalis buvo 62,1% kapecitabino ir placebo grupėje bei 49,9% kapecitabino ir bevacizumabo grupėje.

11 lentelė. AVF3694g tyrimo veiksmingumo rezultatai: - kapecitabinas^a ir bevacizumabas / placebo (Cap + bevacizumabas/pl)

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo ^b				
	Tyrėjo vertinimas		Nepriklausomo priežiūros komiteto vertinimas	
	Cap + Pl (n=206)	Cap + bevacizumabas (n=409)	Cap + Pl (n=206)	Cap + bevacizumabas (n=409)
IILP trukmės 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				
	Cap + Pl (n= 161)		Cap + bevacizumabas (n=325)	
Pacientų dalis (%), kuriems nustatytas objektyvus atsakas	23,6		35,4	
p reikšmė	0,0097			
Bendrasis išgyvenamumas ^b				
RS (95% PI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p reikšmė (žvalgomoji)	0,33			

^apo 1000 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 (tyrejo 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

E4599 ir BO17704 tyrimų metu buvo tirti bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas, papildomai jo vartojant kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos darinių, pacientų, sergančių neplokščialąstelinio nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu (NSLPV), pirmajam gydymui. Palankus poveikis BI 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 IILP ir atsako dažnį.

E4599

E4599 tyrimas buvo atviras, randomizuotas, aktyviai kontroliuojamas daugiacentris klinikinis tyrimas, siekiant įvertinti bevacizumabą kaip pirmąjį vaistinį preparatą pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu (IIIb stadijos su piktybine eksudacija į pleuros ertmę), metastazavusiu ar recidyvuojančiu NSLPV, kai histologiškai yra daugiausia kitų nei plokščių ląstelių.

Pacientai buvo randomizuoti į gydomus chemoterapinius platinos darinius (lašinamais į veną paklitakseliu po 200 mg/m² ir karboplatina AUC = 6,0 (PK) 1-ą kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną (iki 6 ciklų) arba PK derinant su bevacizumabu po 15 mg/kg infuzuoti į veną 1-ą 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, kol liga pradėjo progresuoti. Į šias dvi grupes randomizuoti 878 pacientai.

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

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumo trukmė. Tyrimo rezultatai pateikiami 12 lentelėje.

12 lentelė. E4599 tyrimo veiksmingumo rezultatai

	1 grupė Karboplatina / paklitakselis	2 grupė Karboplatina / paklitakselis + bevacizumabas po 15 mg/kg kas 3 savaites
Pacientų skaičius	444	434
Bendras išgyvenamumas		
Mediana (mėnesiais)	10,3	12,3
Rizikos santykis	0,80 (p=0,003) 95% PI (0,69; 0,93)	
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Mediana (mėnesiais)	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 BI laipsnis buvo mažiau ryškus to pogrupio pacientams, kuriems histologiškai buvo ne adenokarcinoma.

BO17704

BO17704 tyrimas buvo randomizuotas, dvigubai koduotas 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), metastazavusiu ar recidyvuojančiu neplokščialąsteliu NSLPV, kai pacientams anksčiau netaikyta chemoterapija. Tyrimo metu pagrindinė vertinamoji baigtis buvo IILP, antrinė vertinamoji baigtis - BI trukmė.

Pacientai buvo randomizuoti į gydomus chemoterapinius platinos darinius - cisplatina po 80 mg/m² infuzuoti į veną 1-ą ciklo dieną ir gemcitabinu po 1250 mg/m² į veną 1-ą 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-ą kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną. Bevacizumabą vartojusių grupių pacientai galėjo gauti bevacizumabo kaip vienintelio vaistinio 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 vaistinio preparato bevacizumabo. Didelei daliai pacientų (maždaug 62%) toliau taikytas įvairus protokole nenurodytas priešnavikinis gydymas, kuris galėjo turėti įtakos BI analizės rezultatams.

Veiksmingumo rezultatai pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. BO17704 tyrimo veiksmingumo rezultatai

	Cisplatina / gemcitabinas + placebo	Cisplatina / gemcitabinas + bevacizumabas po 7,5 mg/kg kas 3 savaites	Cisplatina / gemcitabinas + bevacizumabas po 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 reagavimo 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]

Pirmasis gydymas neplokščialąsteliniais 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 neplokščialąsteliniais 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 IILP, remiantis nepriklausomu vertinimu. Antrinės vertinamosios baigtys buvo BI, atsako dažnis, kontroliuojamos ligos dažnis, atsako 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[^] (mėnesiais)		
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* (mėnesiais)		
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 atsitiktiniu būdu atrinktų pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime prieš skiriant bet koki tyrimo gydymą.

[^] 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.

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

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

Tai - III fazės randomizuotas dvigubai koduotas 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 randomizuoti (641 gydyti) pacientai pagal Karnofsky vertinimo skalę įvertinti $\geq 70\%$, 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 prognozes veiksnus.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo BI, įskaitant antrinę baigtį - išgyvenamumą iki ligos progresavimo. Gydymą IFN-alfa-2a papildžius bevacizumabu, reikšmingai pailgėjo IILP ir objektyvus naviko reagavimo dažnis. Šiuos rezultatus patvirtino nepriklausomas radiologinis ištyrimas. Tačiau pagrindinės vertinamosios baigties - BI pailgėjimas 2 mėnesiai - buvo nereikšmingas (RS = 0,91). Didelei daliai pacientų (maždaug 63% gydytų IFN / placebo ir 55% - bevacizumabu / IFN) po tyrimo buvo taikytas įvairus nespecifinis priešvėžinis gydymas, įskaitant priešnavikinius vaistinius preparatus, kuris galėjo turėti įtakos BI 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) Rizikos santykis 95% PI	5,4 0,63 0,52; 0,75 (p reikšmė < 0,0001)	10,2
Pacientų, kurių liga išmatuojama, objektyvaus atsako dažnis (%) N Atsako dažnis	289 12,8% (p reikšmė < 0,0001)	306 31,4%

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

^bBevacizumabas po 10 mg/kg kas 2 savaites

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

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 mėnesį gyveno be ligos progresavimo reiškinį atitinkamai 73%, 52% ir 21%, palyginti su 61%, 43% ir 17% bendrosios pacientų populiacijos, vartojančios bevacizumabą+IFN alfa-2a.

AVF2938

Tai - randomizuotas, dvigubai koduotas, II fazės klinikinis tyrimas, kurio metu tirtas bevacizumabas po 10 mg/kg kas 2 savaites poveikis pacientams, sergantiems metastazavusiu šviesių inksto ląstelių ILV, palyginti su tokios pat bevacizumabo dozės ir erlotinibo po 150 mg per parą derinio poveikiu. Šio tyrimo metu iš viso buvo randomizuoti 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 pagrindinės vertinamosios baigties 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 (siektina) 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 randomizuotas II fazės tyrimas siekiant palyginti bevacizumabo ir placebo veiksmingumą bei saugumą. 116 pacientų randomizuoti 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 vaistinio preparato, palyginti su gavusiųjų placebo, laikotarpis iki ligos progresavimo reikšmingai 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 vėžys

Pirmaeilis kiaušidžių vėžio gydymas

Bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas, vaistinio preparato skiriant pirmaeiliam pacienčių, sergančių epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminių 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) epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminių pilvaplėvės vėžiu sergančioms pacientėms.

Į tyrimą nebuvo įtraukiamos pacientės, kurioms anksčiau buvo taikytas gydymas bevacizumabu arba sisteminio poveikio priešvėžiniais vaistiniais 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 grupes:

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

Dauguma į tyrimą įtrauktų pacienčių buvo baltaodės (87% visose trijose grupėse); jų amžiaus mediana buvo 60 metų CPP ir CPB15 grupėse bei 59 metai CPB15+ grupėje; o 29% pacienčių CPP ir CPB15 grupėse bei 26% pacienčių CPB15+ grupėje 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 grupėse, 85% CPB15+ grupėje), mažesnei daliai - pirminis pilvaplėvės ertmės vėžys (16% pacienčių CPP grupėje, 15% CPB15 grupėje ir 13% CPB15+ grupėje) bei kiaušintakių vėžys (1% pacienčių CPP grupėje, 3% CPB15 grupėje ir 2% CPB15+ grupėje). Daugumai pacienčių nustatytas histologinis serozinės adenokarcinomos tipas (85% pacienčių CPP ir CPB15 grupėse, 86% CPB15+ grupėje). 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 tyrėjo 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 pirmaeiliu 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+ grupė), 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 grupė), kliniškai reikšmingo poveikio IILP trukmei nepastebėta.

Šio tyrimo rezultatų santrauka pateikta 16 lentelėje.

16 lentelė. GOG-0218 tyrimo veiksmingumo rezultatai

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

¹Tyrėjo įvertintas ligos progresavimas pagal GOG tyrimo protokole apibrėžtus analizės kriterijus (nekoregavus nei pagal CA-125 nustatytų progresavimo atvejų, nei pagal iki ligos progresavimo skirtus protokole nenumatytus gydymo metodus); duomenų analizės data 2010 m. vasario 25 d.

²Lyginant su kontroline grupe; stratifikuotas rizikos santykis.

³p reikšmė pagal viopusį logaritminio rango testą

⁴p reikšmės riba 0,0116.

⁵Pacientės, kurių liga tyrimo pradžioje buvo išmatuojama.

⁶Galutinė BI 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 tyrėjo įvertinta IILP trukmės analizė (nekoregavus nei pagal CA-125 nustatytą 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 viapusį logaritminio rango testą < 0,0001), kai lyginti CPB15+ ir CPP grupių duomenys, IILP trukmės mediana CPP grupės pacientėms yra 10,4 mėnesių, o CPB15+ grupės pacientėms - 14,1 mėnesio.
- Pirminė tyrėjo 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 viapusį logaritminio rango testą < 0,0001), kai lyginti CPB15+ ir CPP grupių duomenys, IILP trukmės mediana CPP grupės pacientėms yra 12,0 mėnesių, o CPB15+ grupės pacientėms - 18,2 mėnesio.
- 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 vienakryptę log-rank analizę < 0,0001), kai lyginti CPB15+ ir CPP šakų duomenys, IILP trukmės mediana CPP šakos pacientėms yra 13,1 mėnesio, o CPB15+ šakos pacientėms - 19,1 mėnesio.

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

17 lentelė. GOG-0218 tyrimo IILP trukmės¹ analizės rezultatai pagal ligos stadiją ir auglio rezekcijos pobūdį

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

¹Tyrėjo 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.

²Kai nustatytas didelis išlikęs auglys.

³3,7% iš visų randomizuotų pacienčių nustatytas IIIB stadijos auglys.

⁴Lyginant 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) epiteliniu 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 taikytas gydymas bevacizumabu arba sisteminio poveikio priešvėžiniais vaistinėmis 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 1528 pacientės atsitiktinių imčių būdu lygiomis dalimis buvo suskirstytos į dvi toliau nurodytas gydymo grupes:

- 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 (bevacizumabas buvo pradėtas skirti nuo 2-ojo chemoterapijos ciklo tais atvejais, jeigu gydymas buvo pradėdamas per 4 savaites po operacijos, arba nuo 1-ojo ciklo tais atvejais, kai gydymas buvo pradėdamas vėliau nei per 4 savaites po operacijos).

Dauguma į tyrimą įtrauktų pacienčių buvo baltaodės (96%); jų amžiaus mediana buvo 57 metai abiejose grupėse; o 25% pacienčių abiejose grupėse buvo 65 metų amžiaus arba vyresnės. Maždaug 50% pacienčių būklė pagal ECOG PS skalę buvo įvertinta 1 balu, o 7% pacienčių abiejose grupėse 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 abiejose grupėse), 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 grupių pacienčių (74% ir 71%) tyrimo pradžioje nustatytas blogai diferencijuotas (3-iojo laipsnio) pirminis auglys. Kiekvieno histologinio tipo epitelinio kiaušidžių vėžio dažnis abiejose grupėse buvo panašus; 69% pacienčių abiejose grupėse nustatytas histologinis serozinės adenokarcinomos tipas.

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

Buvo pasiektas pagrindinis tyrimo tikslas, t. y., pailgėjo išgyvenamumo iki ligos progresavimo (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 statistškai patikimai pailgėjusi IILP trukmė.

Šio tyrimo rezultatų santrauka pateikta 18 lentelėje.

18 lentelė. BO17707 (ICON7) tyrimo veiksmingumo rezultatai

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

¹Pacientams, kurių liga tyrimo pradžioje buvo įvertinama.

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

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

Pirminė tyrėjo įvertinta IILP trukmės analizė, kai galutinė duomenų įtraukimo data buvo 2010 m. vasario 28 d., rodo nestratifikuatą rizikos santykį, lygų 0,79 (95% PI: 0,68-0,91, p reikšmė pagal viopusį logaritminio rango testą < 0,0010), kai IILP trukmės mediana CP grupės pacientams yra 16,0 mėnesių, o CPB7.5+ grupės pacientams – 18,3 mėnesio.

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

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

Randomizuotos pacientės, kurioms nustatytas III stadijos vėžys, kuris buvo optimaliai rezekuotas ^{2,3}		
IILP trukmės mediana (mėnesiai) Rizikos santykis (95% PI) 4	CP (n = 368) 17,7	CPB7.5+ (n = 383) 19,3 0,89 (0,74, 1,07)
Randomizuotos pacientės, kurioms nustatytas III stadijos vėžys, kuris buvo suboptimaliai rezekuotas ³		
IILP trukmės mediana (mėnesiai) Rizikos santykis (95% PI) 4	CP (n = 154) 10,1	CPB7.5+ (n = 140) 16,9 0,67 (0,52, 0,87)
Randomizuotos pacientės, kurioms nustatytas IV stadijos vėžys		
IILP trukmės mediana (mėnesiai) Rizikos santykis (95% PI)4	CP (n = 97) 10,1	CPB7.5+ (n = 104) 13,5 0,74 (0,55, 1,01)

¹Tyrėjo vertinimu IILP trukmės analizė; duomenų analizės data 2010 m. lapkričio 30 d.

²Kai nustatytas didelis išlikęs auglys arba jo nenustatyta.

³5,8% iš visų randomizuotų pacienčių nustatytas IIIB stadijos auglys.

⁴Lyginant su kontroline grupe.

Gimdos kaklelio vėžys

GOG-0240

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

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

- paklitakselio po 135 mg/m² kūno paviršiaus ploto, skiriant 24 valandų trukmės infuziją į veną 1-ąją dieną, ir cisplatinos po 50 mg/m² skiriant į veną 2-ąją dieną, kas 3 savaites; arba paklitakselio po 175 mg/m² kūno paviršiaus ploto, skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ąją dieną, ir cisplatinos po 50 mg/m² skiriant į veną 2-ąją dieną kas 3 savaites; arba paklitakselio po 175 mg/m² kūno paviršiaus ploto, skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ąją dieną, ir cisplatinos po 50 mg/m² skiriant į veną 1-ąją dieną kas 3 savaites;
- paklitakselio po 135 mg/m² kūno paviršiaus ploto, skiriant 24 valandų trukmės infuziją į veną 1-ąją dieną, ir cisplatinos po 50 mg/m² skiriant į veną 2-ąją dieną, kartu su bevacizumabu po 15 mg/kg kūno svorio skiriant į veną 2-ąją dieną kas 3 savaites; arba Paklitakselio po 175 mg/m² kūno paviršiaus ploto, skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ąją dieną, ir cisplatinos po 50 mg/m² skiriant į veną 2-ąją dieną, kartu su bevacizumabu po 15 mg/kg kūno svorio skiriant į veną 2-ąją dieną kas 3 savaites; arba paklitakselio po 175 mg/m² kūno paviršiaus ploto, skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ąją dieną, ir cisplatinos po 50 mg/m² skiriant į veną 1-ąją dieną, kartu su bevacizumabu po 15 mg/kg kūno svorio skiriant į veną 1-ąją dieną kas 3 savaites

- paklitakselio po 175 mg/m² kūno paviršiaus ploto, skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ąją dieną, ir topotekano po 0,75 mg/m² infuzuojant į veną per 30 minučių 1-3 dienomis kas 3 savaites;
- paklitakselio po 175 mg/m² kūno paviršiaus ploto, skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ąją dieną, ir topotekano po 0,75 mg/m² infuzuojant į veną per 30 minučių 1-3 dienomis, kartu su bevacizumabu po 15 mg/kg kūno svorio skiriant į veną 1-ąją dieną kas 3 savaites.

Į tyrimą galėjo būti įtraukiamos pacientės, sirgusios persistuojančia, recidyvavusia ar metastazavusia 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 vaistinėmis preparatais.

Vidutinis pacientų amžius buvo 46,0 metai (nuo 20 iki 83 metų) tik chemoterapijos grupėje ir 48,0 metai (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 randomizuotos, daugelis buvo baltos odos (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 vaistinių preparatų ≥ 6 mėnesius (72,5% vien chemoterapijos gavusiųjų grupėje ir 64,4% chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojusiųjų grupėje).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo BI. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo IILP ir objektyvaus atsako dažnis. Tyrimo pirminės analizės ir stebėjimo laikotarpio analizės rezultatai atsižvelgiant į bevacizumabo skyrimą bei į tiriamuosius vaistinius preparatus pateikiami, atitinkamai, 20 lentelėje ir 21 lentelėje.

20 lentelė. GOG-0240 tyrimo gydymo bevacizumabu veiksmingumo rezultatai

	Chemoterapija (n=225)	Chemoterapija + bevacizumabas (n=227)
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Bendras išgyvenamumas - pirminė analizė⁶		
Mediana (mėnesiai) ¹	12,9	16,8
Rizikos santykis [95% PI]	0,74 [0,58, 0,94] (p reikšmė ⁵ = 0,0132)	
Bendras išgyvenamumas - stebėjimo laikotarpio analizė⁷		
Mediana (mėnesiai) ¹	13,3	16,8
Rizikos santykis [95% PI]	0,76 [0,62, 0,94] (p reikšmė ^{5,8} = 0,0126)	
Antrinės vertinamosios baigtys		
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo - pirminė analizė⁶		
IIIP trukmės mediana (mėnesiai) ¹	6,0	8,3
Rizikos santykis [95% PI]	0,66 [0,54, 0,81] (p reikšmė ⁵ <0,0001)	
Geriausias bendras atsakas - pirminė analizė⁶		
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 (<i>Chi</i> -kvadratu testas)	0,0117	

¹Kaplan-Meier vertinimas

²Pacientės ir procentinė pacienčių dalis, kurioms nustatytas geriausias bendrasis atsakas, kai buvo patvirtintas visiškas atsakas ar dalinis atsakas; procentinė dalis apskaičiuota pagal tas pacientes, kurioms tyrimo pradžioje buvo įvertinamas vėžys.

³95% PI vienai dvinarei reikšmei, naudojant *Pearson-Clopper* metodą.

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

⁵Logaritminio rango testas (stratifikuotas).

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

⁷Stebėjimo laikotarpio analizė atlikta su 2014 m. kovo 7 d. turėtais duomenimis.

⁸p reikšmė pateikta tik aprašomuoju tikslu.

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

Tiriamųjų vaistinių preparatų palyginimas	Kiti veiksniai	Bendras išgyvenamumas - pirminė analizė ¹ Rizikos santykis (95% PI)	Bendras išgyvenamumas - stebėjimo laikotarpio analizė ² Rizikos santykis (95% PI)
Bevacizumabo vartojimas palyginti su jo nevartojimu	Cisplatina+ paklitakselis	0,72 (0,51, 1,02) (17,5 lyginant su 14,3 mėn.; p = 0,0609)	0,75 (0,55, 1,01) (17,5 lyginant su 15,0 mėn.; p = 0,0584)
	Topotekanas+ paklitakselis	0,76 (0,55, 1,06) (14,9 lyginant su 11,9 mėn.; p = 0,1061)	0,79 (0,59, 1,07) (16,2 lyginant su 12,0 mėn.; p = 0,1342)
Topotekanas+ paklitakselis lyginant su cisplatina+ paklitakselis	Bevacizumabas	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 lyginant su 17,5 mėn.; p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 lyginant su 17,5 mėn.; p = 0,3769)
	Bevacizumabas nevartojamas	1,13 (0,81, 1,57) (11,9 lyginant su 14,3 mėn.; p = 0,4825)	1,08 (0,80, 1,45) (12,0 lyginant su 15,0 mėn.; p = 0,6267)

¹Pagrindinė analizė atlikta su 2012 m. gruodžio 12 d. turėtais duomenimis ir laikoma galutine analize.

²Stebėjimo laikotarpio analizė atlikta su 2014 m. kovo 7 d. turėtais duomenimis; visos p reikšmės pateiktos tik aprašomuoju tikslu.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti tyrimų su referenciniu vaistu, kurio sudėtyje yra bevacizumabo, visais vaikų, sergančių krūties karcinoma, gaubtinės ir tiesiosios žarnos adenokarcinoma, plaučių karcinoma (smulkialąsteline ir nesmulkiąsteline 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 pogrupiais 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 vaistinio 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. Objektyvaus (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), paėliui (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 kojųčių 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 pogrupių analizių rezultatus. Visų antrinių vertinamųjų baigčių (tyrėjo 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 kojų didelio piktybiškumo laipsnio glioma ir kurių duomenys buvo įvertinami, rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Minkštųjų audinių sarkoma

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 metastazavusi 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 ciklofosfamidą) 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), statistiškai 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 objektyvaus atsako dažnio 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%, 35,3%): 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) rodmens 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 metastazavusia rabdomiosarkoma ar ne rabdomiosarkomos tipo minkštųjų audinių sarkoma, klinikinės naudos nebuvo nustatyta (informacija apie vaistinio preparato 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, vaistinis preparatas, 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 vaistiniaisiais 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, suleidus triušiams į veną vienkartinę ^{125}I -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 rodymu 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 kraujo 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.

Inkstų sutrikimai

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

Kepenų sutrikimai

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 iširta 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 vaistinio preparato dozė. Tyrimo BO25041 duomenimis, bevacizumabo ekspozicija buvo panaši, lyginant su tipinio suaugusio paciento duomenimis, kai buvo skiriama tokia pat vaistinio preparato 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 nebevarojant vaistinio preparato 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 vaistinio preparato koncentracija serume buvo maždaug 3 kartus didesnė negu žmonių, kurie vartoja po 5 mg/kg kas 2 savaites, serume. Informacija apie vaisiaus sutrikimus stebėtus vaistinį preparatą pateikus į rinką yra pateikta 4.6 skyriuje „Vaisingumas, nėštumas ir žindymas“ ir 4.8 skyriuje „Nepageidaujamas poveikis“.

6. FARMACINIAI DUOMENYS

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio fosfatas (E339)
 α , α - trehalozės dihidratas
Polisorbatas 20 (E432)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas
2 metai

Praskiestas vaistinis preparatas

Nustatyta, kad praskiestas 9 mg/ml (0,9%) injekciniu natrio chlorido tirpalu, vaistinis preparatas chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka 48 valandas, laikant 2-30°C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti tuoj pat. Jeigu paruoštas vaistinis preparatas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas, bet paprastai turėtų būti laikoma ne ilgiau negu 24 valandas 2-8°C temperatūroje, nebent skiedžiama esant kontroliuojamoms ir patvirtintoms aseptinėms sąlygoms.

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

4 ml koncentrato flakone (I tipo skaidraus stiklo), užkimštame 20 mm fluroteku padengtu chlorbutilo kamšteliu ir užsandarintu aliuminio sandarikliu su plastikiniu nuplėšiamu dangteliu, kuriame yra 100 mg bevacizumabo. Flakonai yra supakuoti po 1 arba 5 kartono dėžutėse.

16 ml koncentrato flakone (I tipo skaidraus stiklo), užkimštame 20 mm fluroteku padengtu chlorbutilo kamšteliu ir užsandarintu aliuminio sandarikliu su plastikiniu nuplėšiamu dangteliu, kuriame yra 400 mg bevacizumabo. Flakonai yra supakuoti po 1, 2 arba 3 kartono dėžutėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Iš flakono ištraukiamas reikiamas bevacizumabo kiekis ir praskiedžiama 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 Lextemy kiekį galima praskiesti 0,9% natrio chlorido injekciniu tirpalu iki bendrojo 100 ml tūrio.

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

Nesuderinamumo tarp Lextemy ir polivinilchlorido ar poliolefino maišelių, taip pat lašinimo sistemų nepastebėta.

Lextemy tinka tik vienkartiniam vartojimui, nes sudėtyje nėra konservantų.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1516/001
EU/1/20/1516/002
EU/1/20/1516/003
EU/1/20/1516/004
EU/1/20/1516/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI 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 GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Su pakuote pateiktame lapelyje nurodomi gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

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 numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė) ir vėlesniuose jo atnaujinimuose, kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI 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

Neberegistruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lextemy 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui.
bevacizumabum

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

Kiekviename flakone yra 100 mg bevacizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrii phosphas (E339), α , α - trehalosum dihydricum, polysorbatum 20 (E432), aqua ad iniectabile.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas 4 ml

5 flakonai po 4 ml

100 mg/4 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BUDAS (-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**

EXP

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 ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1516/001 - 1 flakonas

EU/1/20/1516/002 - 2 flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Neberegistruotas vaistinis preparatas

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

Lextemy 25 mg/ml sterilus koncentratas
bevacizumabum
Praskiedus leisti i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg/4 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lextemy 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui.
bevacizumabum

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

Kiekviename flakone yra 400 mg bevacizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrii phosphas (E339), α , α - trehalosum dihydricum, polysorbatum 20 (E432), aqua ad iniectabile.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas 16 ml
2 flakonai po 16 ml
3 flakonai po 16 ml

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 (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje nėra jokių konservantų.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

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 ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1516/003 - 1 flakonas

EU/1/20/1516/004 - 2 flakonai

EU/1/20/1516/005 - 3 flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Neberegistruotas vaistinis preparatas

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

Lextemy 25 mg/ml sterilus koncentratas
bevacizumabum
Praskiedus leisti i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

400 mg/16 ml

6. KITA

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Lextemy 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui.

Bevacizumabas (*bevacizumabum*)

▼ 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, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Lextemy ir kam jis vartojamas

Veiklioji Lextemy 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.

Lextemy - tai vaistas, kuriuo gydomi suaugę pacientai, sergantys progresavusiu storosios, t.y. gaubtinės arba tiesiosios, žarnos vėžiu. Lextemy bus gydoma kartu su chemoterapiniais vaistais, fluoropirimidino dariniais.

Lextemy taip pat vartojamas suaugusiems pacientams metastazavusiam krūties vėžiui gydyti. Kai Lextemy vartojama pacientams, kurie serga krūties vėžiu, gydyti, jo bus vartojama kartu su chemoterapiniu vaistu paklitakseliu arba kapecitabinu.

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

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

Lextemy 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.

Lextemy 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.

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Lextemy

Lextemy Jums leisti 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.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš Jums leidžiant Lextemy.

- Lextemy 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.
- Lextemy vartojimas gali didinti pavojų susidaryti nenormalioms jungtims ar kanalams tarp dviejų organų ar kraujagyslių. Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu 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 Jums per pastarąsias 28 dienas buvo atlikta didesnė operacija arba Jums po operacijos dar neužgijo žaizda.
- Lextemy vartojimas gali didinti pavojų atsirasti sunkioms odos ir poodinio audinio infekcijoms, ypačingai tais atvejais, jeigu Jums yra žarnų sienelės prakiurimas ar sutrikęs žaizdų gijimas.
- Lextemy vartojimas gali didinti pavojų, kad padidės kraujospūdis. Jeigu Jūsų kraujospūdis padidėjęs nepakankamai kontroliuojamas padidėjusį kraujospūdį mažinančiais vaistais, pasitarkite su gydytoju, nes svarbu įsitikinti, jog prieš pradedant vartoti Lextemy 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, ypačingai tuomet, jeigu Jums jau yra padidėjęs kraujospūdis.
- Gali padidėti kraujo krešulių susidarymo arterijose (kraujagyslių rūšis) pavojus, jeigu Jūs vyresni nei 65 metų, jeigu sergate diabetu arba jeigu anksčiau arterijose buvo susidarę kraujo krešulių. Pasitarkite su gydytoju, nes kraujo krešuliai gali sukelti širdies smūgį ar insultą.
- Lextemy vartojimas taip pat gali didinti pavojų susidaryti kraujo krešuliams venose (kita kraujagyslių rūšis).
- Šis vaistas gali sukelti kraujavimą, ypačingai su augliu susijusį kraujavimą. Pasikonsultuokite su gydytoju, jeigu Jums ar Jūsų šeimos nariams yra polinkis kraujuoti arba Jūs dėl bet kokios priežasties vartojate kraują skystinančių vaistų.
- Lextemy gali sukelti kraujavimą į galvos smegenis ir aplink jas. Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra į smegenis metastazavęs vėžys.
- Lextemy vartojimas gali didinti pavojų pasireikšti kraujavimui iš plaučių, įskaitant atsikosėjimą ar skrepliavimą krauju. Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums anksčiau yra buvę šių reiškinių.

- Lextemy vartojimas gali didinti silpnos širdies veiklos pasireiškimo pavojų. Svarbu, kad gydytojas žinotų, jeigu Jūs kada nors vartojote antraciklinų (pavyzdžiui, doksorubicino, specifinės rūšies vaistų, vartojamų kai kurių vėžio formų chemoterapijai) arba Jūsų krūtinės ląstai taikyta radioterapija, arba jeigu sergate širdies liga.
- Šis vaistas gali skatinti infekcinių ligų pasireiškimą ir mažinti neutrofilų (tam tikrų su bakterijomis kovojančių kraujo ląstelių) skaičių kraujyje.
- Lextemy 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 išbėrimas.
- Su Lextemy vartojimu yra susijęs reto nervų sistemos sutrikimo, vadinamo užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromu (UGES), pasireiškimas. Jeigu Jums skauda galvą, yra regos pokyčių, minčių susipainiojimas arba ištiko priepuolis, esant arba nesant padidėjusiam kraujospūdžiui, turite kreiptis į gydytoją.

Prašome pasitarti su savo gydytoju, net jeigu šios nurodytos būklės Jums pasitaikė anksčiau.

Prieš Jums skiriant Lextemy arba Lextemy 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 Lextemy, ypatingai tuomet, kai kartu vartojate ar anksčiau vartojote į veną leidžiamų bisfosfonatų.

Prieš pradėdant skirti Lextemy, Jums gali būti rekomenduota patikrinti dantis.

Vaikams ir paaugliams

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

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

Kiti vaistai ir Lextemy

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

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

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums plaučių vėžiui ar metastazavusiam krūties vėžiui skiriamas gydymas, kurio sudėtyje yra platinos ar taksanų grupių vaistų. Šių vaistų derinys su Lextemy 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, Lextemy vartoti draudžiama. Lextemy gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui, nes jis gali stabdyti naujų kraujagyslių susidarymą. Gydytojas turėtų Jums patarti, kad gydymo Lextemy metu ir mažiausiai 6 mėnesius po paskutinės Lextemy dozės reikia naudoti kontracepcines priemones.

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

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

Lextemy 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 Lextemy pablogintų gebėjimą vairuoti arba valdyti bet kokius įrengimus ar mechanizmus, nenustatyta. Tačiau gauta pranešimų, kad vartojant Lextemy 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.

Lextemy sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto 4 ml flakone yra 4,196 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,21% didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Kiekviename šio vaisto 16 ml flakone yra 16,784 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,84% didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

3. Kaip vartoti Lextemy

Dozavimas ir vartojimo dažnis

Reikiama Lextemy 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 Lextemy dozę. Lextemy 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 Lextemy nustos stabdyti naviko augimą. Gydytojas tai su Jumis aptars.

Vartojimo metodas

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

Lextemy reikia laikinai nevartoti:

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

Lextemy reikia išvis nebevartoti, jeigu paaiškėja, kad:

- yra labai padidėjęs kraujospūdis, kurio negalima sureguliuoti kraujospūdį mažinančiais vaistais; arba kraujospūdis labai padidėja staiga;
- šlapime yra baltymo, taip pat atsirado pabrinkimų;
- prakiuro žarna;
- susidarė nenormalus į 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 kas, 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.

Ką daryti pavartojus per didelę Lextemy dozę?

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

Pamiršus pavartoti Lextemy

- Kada Jums reikia vartoti kitą Lextemy dozę, nuspręskite Jūsų gydytojas. Turite tai aptarti su savo gydytoju.

Nustojus vartoti Lextemy

Kai gydyti Lextemy liaujamasi, poveikis naviko augimui gali baigtis. Nenustokite vartoti Lextemy, nebent taip daryti patartų Jūsų gydytojas.

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 (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

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

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 Jums pasireiškia bet kuris toliau paminėtas šalutinis poveikis, turite nedelsdami kreiptis gydytojo pagalbos.

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

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

Sunkus šalutinis poveikis, kuris gali pasitaikyti **dažnai** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių), yra:

- žarnos prakiurimas;
- kraujavimas, įskaitant kraujavimą iš plaučių, kai pacientai serga nesmulkiajų ląstelių 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 troškulis 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;
- pakitę šlapimo tyrimo rodikliai (baltymas šlapime);
- dusulys arba maža deguonies koncentracija kraujyje;
- išsivystė odos ir poodinio audinio infekcija;
- 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), yra:

- 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, išbėrimas, 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 požymiais 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 ko dešinioji širdies pusė priversta dirbti sunkiau nei įprastai;
- nosies pertvaros (šnerves 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;
- dantenų 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 toliau paminėtas šalutinis poveikis, turite kiek galima greičiau kreiptis gydytojo pagalbos.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių), bet nesunkus šalutinis poveikis yra:

- 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;
- kūno svorio netekimas;
- kraujavimas iš nosies.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių), bet nesunkus šalutinis poveikis yra:

- balso pakitimas ir užkimimas.

Vyresniems kaip 65 metų pacientams yra didesnis pavojus, kad jiems pasireikš toliau išvardytų šalutinių reiškinių:

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

Lextemy taip pat gali sukelti laboratorinių tyrimų, kuriuos atlieka Jūsų gydytojas, rodmenų pokyčių. Tai - sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, ypač neutrofilų (vienos baltųjų kraujo ląstelių, kurios 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 raudonosiose kraujo ląstelėse, kurios 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.

Lextemy buvo sukurtas ir pagamintas vėžiu sergantiems pacientams gydyti, vaisto leidžiant į kraujagysles. Vaistas nebuvo sukurtas ir pagamintas leisti į akį. Todėl pastarasis vaisto vartojimo būdas yra neįteisintas. Kai Lextemy leidžiamas tiesiai į akį (neįteisintas vartojimas), gali pasireikšti toliau išvardytas šalutinis poveikis:

- 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. kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. 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 Lextemy

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ 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. Prieš vartojimą pastebėjus matomų dalelių ar pakitusią spalvą, Lextemy 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

Lextemy sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bevacizumabas. Kiekviename koncentrato mililitre yra 25 mg bevacizumabo; ištirpinus taip, kaip rekomenduojama, tai atitinka 1,4-16,5 mg/ml. Kiekviename 4 ml tūrio flakone yra 100 mg bevacizumabo; ištirpinus taip, kaip rekomenduojama, tai atitinka 1,4 mg/ml. Kiekviename 16 ml tūrio flakone yra 400 mg bevacizumabo; ištirpinus taip, kaip rekomenduojama, tai atitinka 16,5 mg/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio fosfatas (E399), α , α - trehalozės dihidratas, polisorbatas 20 (E432) ir injekcinis vanduo. Žr. 2 skyrių „Lextemy sudėtyje yra natrio“.

Lextemy išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lextemy yra koncentratas infuziniam tirpalui. Koncentratas yra skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar rusvas skystis be matomų dalelių. Jis yra stikliniame flakone su guminiu kamšteliu. 4 ml flakonai yra supakuoti po 1 arba 5 pakuotėse. 16 ml flakonai yra supakuoti po 1, 2 arba 3 pakuotėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojai

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: + 45 28116932

Malta

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

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Mylan S.A.S.

Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 (0) 87 1694982

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 80

Ísland

Icepharma hf

Tel: +354 540 8000

Slovenská republika

Mylan s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Suomi/Finland

Mylan Finland OY

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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