

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zirabev 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato mililitre yra 25 mg bevacizumabo*.

Kiekviename 4 ml flakone yra 100 mg bevacizumabo.

Kiekviename 16 ml flakone yra 400 mg bevacizumabo.

Vaistinio preparato skiedimo ir kito ruošimo rekomendacijos pateiktos 6.6 skyriuje.

*Bevacizumabas yra rekombinacinis humanizuotas monokloninis antikūnas, gaminamas taikant DNR technologiją kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename 4 ml flakone yra 3,0 mg natrio.

Kiekviename 16 ml flakone yra 12,1 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus arba šiek tiek opalescuojantis bespalvis arba rusvas skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

Zirabev derinant su paklitakseliu skiriama kaip pirmojo pasirinkimo vaisto 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, žr. 5.1 skyriuje.

Zirabev derinant su kapecitabinu skiriama kaip pirmojo pasirinkimo vaisto 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 Zirabev derinyje su kapecitabinu. Kitos informacijos, pvz., apie HER2 rodmenį, prašome žiūrėti 5.1 skyriuje.

Zirabev 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.

Zirabev kartu su erlotinibu skirtas suaugusių pacientų, sergančių neoperuojamu progresavusiu, metastazavusiu arba recidyvuojančiu neplokščialąstelinio nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu esant

epidermio augimo faktoriaus receptorius (angl. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) aktyvinančių mutacijų, pirmaeiliam gydymui (žr. 5.1 skyrių).

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

Zirabev 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).

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

Zirabev derinyje su paklitakseliu, topotekanu ar pegiliuotu liposominiu doksorubicinu skiriama suaugusioms pacientėms, kurioms nustatytas platinos preparatams atsparus recidyvavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminis pilvaplėvės vėžys, kurioms skirti ne daugiau kaip du chemoterapijos deriniai ir kurioms anksčiau nebuvo skirtas gydymas bevacizumabu ar kitais KEAF inhibitoriais arba į KEAF receptorius veikiančiais preparatais, gydyti (žr. 5.1 skyrių).

Zirabev 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

Zirabev reikia vartoti prižiūrint priešnavikinių vaistinių preparatų skyrimo patirties turinčiam gydytojui.

Dozavimas

Metastazavusi gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma (mGTK)

Rekomenduojama Zirabev dozė, skiriama infuzijos į veną būdu, yra 5 mg/kg ar 10 mg/kg kūno svorio vieną kartą kas 2 savaites, arba 7,5 mg/kg ar 15 mg/kg kūno svorio vieną kartą kas 3 savaites.

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

Metastazavęs krūties vėžys (mKV)

Rekomenduojama Zirabev dozė yra 10 mg/kg kūno svorio, skiriama vieną kartą kas 2 savaites, arba 15 mg/kg kūno svorio, skiriama vieną kartą kas 3 savaites infuzijos į veną būdu.

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

Nesmulkiąstelinis plaučių vėžys (NSLPV)

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

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

Rekomenduojama Zirabev dozė yra 7,5 mg/kg arba 15 mg/kg kūno svorio, skiriama vieną kartą kas 3 savaites infuzijos į veną būdu.

Klinikinė nauda NSLPV sergantiems pacientams įrodyta vartojant ir 7,5 mg/kg, ir 15 mg/kg dozes (žr. 5.1 skyrių).

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

Pirmaeilis neplokščialąstelinio NSLPV esant EGFR aktyvinančių mutacijų gydymas kartu su erlotinibu

Prieš pradėdant gydymą Zirabev ir erlotinibo deriniu reikia atlikti EGFR mutacijų tyrimą. Svarbu pasirinkti gerai patikrintą ir patikimą metodą, kad būtų išvengta klaidingai neigiamų ar klaidingai teigiamų rezultatų.

Skiriant kartu su erlotinibu, rekomenduojama Zirabev dozė yra 15 mg/kg kūno svorio vieną kartą kas 3 savaites infuzijos į veną būdu.

Gydymą Zirabev kartu su erlotinibu rekomenduojama tęsti, kol ims progresuoti liga.

Erlotinibo dozavimą ir vartojimo metodą žiūrėkite išsamioje erlotinibo skyrimo informacijoje.

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

Rekomenduojama Zirabev dozė yra 10 mg/kg kūno svorio, skiriama vieną kartą kas 2 savaites infuzijos į veną būdu.

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

Epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ir pirminis pilvaplėvės ertmės vėžys

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

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

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

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

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

Gimdos kaklelio vėžys

Zirabev skiriamas kartu su viena iš šių chemoterapijos schemų: paklitakseliu ir cisplatina arba paklitakseliu ir topotekanu.

Rekomenduojama Zirabev dozė yra 15 mg/kg kūno svorio, skiriama vieną kartą kas 3 savaites infuzijos į veną būdu.

Rekomenduojama tęsti gydymą iki ims progresuoti liga arba pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis (žr. 5.1 skyrių).

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai

Pacientams ≥ 65 metų dozės koreguoti nereikia.

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų funkcija.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, vaisto saugumas ir veiksmingumas neištirti (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų veikla.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, vaisto saugumas ir veiksmingumas neištirti (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

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

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

Vartojimo metodas

Zirabev skirtas leisti į veną. Pradinę dozę reikia sulašinti per 90 minučių infuzijos į veną būdu. Jeigu pirmoji infuzija toleruota gerai, antrąją infuziją galima sulašinti per 60 minučių. Jeigu 60 minučių infuzija toleruojama gerai, visas sekančias infuzijas galima sulašinti per 30 minučių.

Vaisto negalima skirti smūginės dozės arba boliuso į veną metodu.

Nerekomenduojama mažinti dozės pasireiškus nepageidaujamų reakcijų. 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. Zirabev infuzinių tirpalų negalima skirti kartu su gliukozės tirpalais arba su jais maišyti. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Padidėjęs jautrumas kininio žiurkėno kiaušidžių (angl. *Chinese Hamster Ovary, CHO*) ląstelių preparatams arba kitiems rekombinaciniams žmogaus arba humanizuotiems antikūnams.
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

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

Skrandžio ir žarnų perforacijos bei 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, uždegiminis procesas pilve gali būti skrandžio ir žarnų perforacijos riziką didinantis veiksnys, todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sirgusioms ir Avastin vartojusioms pacientėms anksčiau skirta radioterapija yra skrandžio ir žarnų perforacijos riziką didinantis veiksnys, ir visoms pacientėms, kurioms pasireiškė skrandžio ir žarnų perforacija, anksčiau buvo skirta radioterapija. Pacientams, kuriems perforavo skrandis ar žarnos, vaisto reikia išvis nebeskirti.

Virškinimo trakto ir makšties fistulės tyrime GOG-0240

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms skiriama bevacizumabo, 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 padidėti fistulių susidarymo rizika. Pacientams, kuriems atsiranda tracheozofaginė (TE) fistulė arba bet kokia 4 laipsnio fistulė (pagal JAV nacionalinio vėžio instituto bendruosius nepageidaujamų reiškinių toksiškumo kriterijus (angl. *National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE*) 3 versiją), gydymą Zirabev reikia visai nutraukti. Apie tolesnį pacientų gydymą bevacizumabu, atsiradus kitokių fistulių, informacijos turima mažai.

Vidinių fistulių, atsiradusių ne virškinimo trakte, atvejais reikia apsvarstyti visiško Zirabev vartojimo nutraukimo galimybę.

Žaizdų gijimo komplikacijos (žr. 4.8 skyrių)

Bevacizumabas gali neigiamai veikti žaizdų gijimo eigą. Gauta pranešimų apie sunkias mirtį lėmusias žaizdų gijimo komplikacijas, įskaitant anastomozines komplikacijas. Gydymo bevacizumabu negalima pradėti mažiausiai 28 dienas po sudėtingos chirurginės operacijos arba kol visiškai neužgijusi operacinė žaizda. Pacientams, kuriems gydymo laikotarpiu komplikuojasi žaizdos gijimas, gydymą vaistu reikia sustabdyti, kol žaizda visiškai užgis. Gydymą vaistu reikia nutraukti, jeigu numatoma planinė operacija.

Gauta pranešimų apie retus nekrozuojančio fascito, įskaitant pasibaigusio mirtimi, atvejus bevacizumabu gydomiems pacientams. Ši būklė paprastai yra antrinė žaizdos gijimo komplikacijų, virškinimo trakto perforacijos arba fistulės susidarymo pasekmė. Pacientams, kuriems išsivysto nekrozuojantis fascitas, gydymą Zirabev reikia nutraukti ir nedelsiant pradėti tinkamą gydymą.

Hipertenzija (žr. 4.8 skyrių)

Pastebėta, kad bevacizumabu gydytiems pacientams padažnėja sergamumas hipertenzija. Atsižvelgiant į klinikinius saugumo duomenis gali būti, kad hipertenzijos dažnis priklauso nuo dozės. Prieš pradėdant gydyti Zirabev reikia tinkamai suvaldyti jau turimą hipertenziją. Apie bevacizumabo poveikį pacientams, sirgusiems nekontroliuojama hipertenzija prieš gydymo pradžią,

informacijos nėra.

Gydymo laikotarpiu paprastai rekomenduojama stebėti kraujospūdį.

Dauguma atvejų hipertenzija buvo tinkamai valdoma taikant standartinį, paciento individualiai situacijai tinkamą, antihipertenzinį gydymą. Pacientams, kuriems taikomas cisplatinos darinių chemoterapija, hipertenzijai valdyti patartina diuretikų nevartoti. Jeigu kliniškai reikšmingos hipertenzijos nepavyksta adekvačiai suvaldyti antihipertenziniais vaistais arba pacientui išsivysto hipertenzinė krizė arba hipertenzinė encefalopatija, gydymą Zirabev reikia visiškai nutraukti.

Aneurizmos ir arterijų disekacijos

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

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

Gauta pranešimų apie retus atvejus, kai bevacizumabu gydomiems pacientams atsiranda požymių ir simptomų, būdingų UGES – retam nervų sistemos sutrikimui, kurio metu, be kita ko gali pasireikšti šie požymiai ir simptomai: priepuoliai, galvos skausmas, pakitusi psichinė būklė, regos sutrikimai arba žievinis aklumas, susiję su hipertenzija arba be jos. UGES diagnozę reikia patvirtinti smegenų vaizdiniu, pageidautina magnetinio rezonanso tomografijos (MRT), tyrimu. Pacientams, kuriems išsivysto UGES, rekomenduojama taikyti specifinį simptominių gydymą, įskaitant hipertenzijos valdymą, kartu nutraukiant gydymą Zirabev. Nežinoma, ar saugu pacientams, anksčiau patyrusiems UGES, vėl skirti bevacizumabo.

Proteinurija (žr. 4.8 skyrių)

Bevacizumabu gydomiems pacientams, turintiems hipertenzijos anamnezę, gali padidėti proteinurijos išsivystymo rizika. Gauta įrodymų, kad visų laipsnių (pagal JAV nacionalinio vėžio instituto bendrųjų nepageidaujamų reiškinių toksiškumo kriterijų (angl. *US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE*) 3 versiją) proteinurija gali būti susijusi su doze. Prieš pradėdant gydymą ir jo metu rekomenduojama stebėti proteinuriją atliekant šlapimo analizę įmerkiamąja diagnostine juoste. 4-ojo laipsnio proteinurija (nefrozinis sindromas) nustatyta iki 1,4 % bevacizumabu gydomų pacientų. Pacientams, kuriems išsivystė nefrozinis sindromas (pagal *NCI-CTCAE* 3 versiją), gydymą reikia visiškai 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 vaistais, palyginti su pacientais, gydytais vien chemoterapija.

Bevacizumabu ir chemoterapiniais vaistais gydomiems pacientams, kuriems jau buvo arterinė tromboembolizacija, diabetas ar vyresniems nei 65 metų pacientams gydymo metu padidėja tromboembolinių reakcijų rizika. Tokius pacientus Zirabev gydyti reikia atsargiai.

Pacientams, kuriems pasireiškė arterinės tromboembolijos reakcijų, gydymą preparatu reikia visiškai nutraukti.

Venų tromboembolizacija (žr. 4.8 skyrių)

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

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

Pacientams, kuriems pasireiškia gyvybei pavojingų (4 laipsnio) tromboembolinių reakcijų, įskaitant plaučių emboliją (pagal *NCI-CTCAE* 3 versiją), gydymą Zirabev reikia nutraukti. Pacientus, kuriems yra ≤ 3 laipsnio tromboembolinių reiškinių (pagal *NCI-CTCAE* 3 versiją), reikia atidžiai stebėti.

Kraujavimas

Bevacizumabu gydomiems pacientams padidėja kraujavimo, ypač su naviku susijusio kraujavimo, rizika. Pacientams, kurie vartodami Zirabev patiria 3 arba 4 laipsnio kraujavimą (pagal *NCI-CTCAE* 3 versiją), gydymą Zirabev reikia visiškai nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai, turintys negydytų CNS metastazių, nustatytų vaizdo gavimo procedūromis arba pagal požymius ir simptomus, kaip įprasta, iš klinikinių bevacizumabo tyrimų buvo pašalinti. Dėl to randomizuotų klinikinių tyrimų metu kraujavimo į CNS atestyje rizika šiems pacientams nebuvo įvertinta (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda CNS kraujavimo požymių ir simptomų bei, intrakranijinio kraujavimo atvejais, gydymą Zirabev nutraukti.

Nėra informacijos apie bevacizumabo saugumo pobūdį pacientams, sergantiems įgimta hemoragine diateze, įgyta koagulopatija, ar pacientams, prieš gydymo bevacizumabu pradžią gaunantiems visą antikoagulantų dozę tromboembolizacijai gydyti, nes tokie pacientai nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus. Todėl prieš pradėdant gydyti tokius pacientus reikia elgtis atsargiai. Visgi atrodo, kad pacientams, kuriems gydymo metu išsivystė venų trombozė ir kurie gydyti visa varfarino doze kartu su bevacizumabu, 3-iojo arba didesnio laipsnio kraujavimų (pagal *NCI-CTCAE* 3 versiją) nepadažnėjo.

Kraujavimas iš plaučių / skrepliavimas krauju

Nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu sergantiems pacientams, gydomiems bevacizumabu, padidėja sunkaus ir kartais mirtino kraujavimo iš plaučių / skrepliavimo krauju rizika. Pacientų, neseniai patyrusių kraujavimą iš plaučių / skrepliavimą krauju ($>2,5$ ml raudono kraujo), Zirabev gydyti negalima.

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. Pacientus, sergančius kliniškai reikšminga širdies ir kraujagyslių sistemos liga (pvz., anksčiau nustatyta koronarine širdies liga arba staziniu širdies nepakankamumu), gydyti Zirabev reikia atsargiai.

Dauguma pacientų, patyrusių SŠN, sirgo metastazavusiu krūties vėžiu ir anksčiau buvo gydyti antraciklinais, jiems anksčiau taikyta kairiosios krūtinės ląstos pusės radioterapija arba jie turėjo kitų SŠN rizikos veiksnių.

Tyrimė AVF3694g antraciklinų vartojantiems pacientams, kurie anksčiau antraciklinų nebuvo vartoję, nebuvo pastebėta padidėjusio visų sunkumo laipsnių SŠN pasireiškimo dažnio, lyginant antraciklinų ir bevacizumabo vartojusiųjų grupę su vien antraciklinų vartojusiųjų grupe. 3-iojo ar sunkesnio laipsnio SŠN atvejų kiek dažniau pasireiškė pacientams, vartojusiems bevacizumabo kartu su chemoterapija, nei tiems, kurie gydyti vien chemoterapija. Tai atitinka ir kitų tyrimų, kuriuose dalyvavo metastazavusiu krūties vėžiu sergantys pacientai ir kurių metu pacientams kartu neskirta gydymo antraciklinais, rezultatus (pagal *NCI-CTCAE* 3 versiją) (žr. 4.8 skyrių).

Neutropenija ir infekcijos (žr. 4.8 skyrių)

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

Padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinį šoką) ir (arba) reakcijos į infuziją (žr. 4.8 skyrių)

Pacientams gali kilti reakcijų į infuziją ir (arba) padidėjusio jautrumo reakcijų (įskaitant anafilaksinį šoką) rizika. Kaip ir atliekant bet kokio humanizuoto monokloninio antikūno infuziją, bevacizumabo infuzijos metu ir po jos rekomenduojama atidžiai stebėti pacientą. Jeigu pasireiškia reakcija, infuziją reikia nutraukti ir skirti tinkamą gydymą. Sisteminga premedikacija yra nepagrįsta.

Žandikaulio osteonekrozė (ŽON) (žr. 4.8 skyrių)

Gauta pranešimų apie ŽON atvejus, pasireiškusius vėžiu sergantiems pacientams, gydomiems bevacizumabu. Dauguma jų anksčiau buvo vartoję arba kartu su bevacizumabu vartojo į veną leidžiamų bisfosfonatų, kurie žinomi kaip ŽON rizikos veiksnys. Zirabev ir į veną leidžiamus bisfosfonatus skiriant kartu arba vieną po kito, reikia elgtis atsargiai.

Invazinės odontologinės procedūros taip pat patvirtintos kaip rizikos veiksnys. Prieš pradėdant gydymą Zirabev reikia apsvarstyti odontologinio ištyrimo ir atitinkamų profilaktinių odontologinių priemonių reikalingumą. Pacientams, anksčiau vartojusiems arba tebevartojantiems į veną leidžiamus bisfosfonatus, jeigu įmanoma, invazinių odontologinių procedūrų reikia vengti.

Vartojimas į stiklakūnį

Zirabev farmacinė forma nėra skirta vartoti į stiklakūnį.

Akių sutrikimai

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

Sisteminis poveikis pavartojus vaisto į stiklakūnį

Į stiklakūnį suleidus kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) aktyvumą slopinančių preparatų, nustatytas sisteminėje kraujotakoje cirkuliuojančio KEAF koncentracijos sumažėjimas. Gauta pranešimų apie sisteminės nepageidaujamas reakcijas, įskaitant ne akių kraujosruvų ir arterijų tromboembolijų atvejus, kai į stiklakūnį suleista KEAF inhibitorių.

Kiaušidžių funkcijos nepakankamumas ir poveikis vaisingumui

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

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato 4 ml flakone yra 3,0 mg natrio, tai atitinka 0,15% PSO didžiausios

rekomenduojamos 2 g natrio paros dozės (RPN) suaugusiam žmogui.

Šio vaistinio preparato 16 ml flakone yra 12,1 mg natrio, tai atitinka 0,61% PSO didžiausios rekomenduojamos 2 g natrio paros dozės (RPN) suaugusiam žmogui.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Priešnavikinių preparatų poveikis bevacizumabo farmakokinetikai

Tiriant kartu skiriamos chemoterapijos poveikį bevacizumabo farmakokinetikai, remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatais, kliniškai svarbios sąveikos nepastebėta. Pacientams, gydytiems vien bevacizumabu, palyginti su pacientais, vartojusiais bevacizumabą kartu su interferonu alfa-2a, erlotinibu arba chemoterapija (IFL, 5-FU / LV, karboplatina / paklitakseliu, kapecitabinu, doksorubicinu arba cisplatina / gemcitabinu), nei statistiškai reikšmingo, nei kliniškai svarbaus poveikio bevacizumabo klirensui nenustatyta.

Bevacizumabo poveikis kitų priešnavikinių preparatų farmakokinetikai

Kliniškai svarbios sąveikos tiriant bevacizumabo poveikį kartu vartojamų interferono alfa-2a, erlotinibo (ir jo veikliojo metabolito OSI-420) arba chemoterapinių preparatų irinotekano (ir jo veikliojo metabolito SN38), kapecitabino, oksaliplatinos (matuojant laisvosios ir bendrąją platinos kiekį) bei cisplatinos farmakokinetikai nenustatyta. 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 (10 mg/kg kas dvi savaites) ir sunitinibo malato (50 mg per parą) deriniu, nustatyta mikroangiopatinė hemolizinė anemija (MAHA).

MAHA – tai hemolizinis sutrikimas, galintis pasireikšti raudonųjų kraujo kūnelių fragmentacija, anemija ir trombocitopenija. Be to, kai kuriems šių pacientų stebėta hipertenzija (įskaitant hipertenzinę krizę), padidėjusi kreatinino koncentracija ir neurologinių simptomų. Visi šie reiškiniai nustojus vartoti bevacizumabą ir sunitinibo malatą išnyko (žr. poskyrius „Hipertenzija“, „Proteinurija“, „UGES“ 4.4 skyriuje).

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

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

Radioterapija

Radioterapijos ir bevacizumabo derinio saugumas ir veiksmingumas neištirti.

Monokloniniai antikūnai prieš epidermio augimo faktoriaus receptorių (EGFR) kartu su chemoterapija bevacizumabu

Sąveikos tyrimų neatlikta. mGTK sergantiems pacientams negalima skirti monokloninių antikūnų prieš EGFR kartu su chemoterapija, kuriai naudojamas bevacizumabas. Atsitiktinių imčių 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, palyginti su vien bevacizumabą ir chemoterapiją vartojusiųjų grupe.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

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

Nėštumas

Klinikinių tyrimų duomenų apie bevacizumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant apsigimimus (žr. 5.3 skyrių). Žinoma, kad IgG prasiskverbia pro placentą ir tikėtina, kad bevacizumabas slopins vaisiaus angiogenezę, todėl, vartojamas nėštumo laikotarpiu, sukels sunkių apsigimimų. Vaistui 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

Nežinoma, ar bevacizumabas išsiskiria į motinos pieną. Kadangi motinos IgG į pieną išsiskiria, o bevacizumabas gali pažeisti kūdikio augimą bei raidą (žr. 5.3 skyrių), žindyvės turi nutraukti žindymą gydymo laikotarpiu ir nežindyti bent šešis mėnesius po paskutinės bevacizumabo dozės.

Vaisingumas

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai su gyvūnais parodė, kad bevacizumabas gali turėti nepageidaujamą poveikį patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). III fazės tyrime storosios žarnos vėžiu sergančioms pacientėms skiriant adjuvantinį gydymą, įvertinus moterų prieš menopauzę pogrupio duomenis nustatyta, kad bevacizumabo grupėje dažniau pasireiškė naujų kiaušidžių funkcijos nepakankamumo atvejų, palyginti su kontrolės grupe. Nutraukus gydymą bevacizumabu daugumai pacienčių kiaušidžių funkcija atsistatė. Ilgalaikis gydymo bevacizumabu poveikis vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Bevacizumabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai, tačiau gauta pranešimų apie vartojant bevacizumabą pasireiškusį mieguistumą ir sinkopių atvejus (žr. 1 lentelę 4.8 skyriuje). Pacientams, patiriantiems simptomų, trikdančių regą, susikaupimą arba gebėjimą laiku reaguoti, reikia patarti, kad nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, kol simptomai neišnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendrasis bevacizumabo saugumo profilis pagrįstas daugiau nei 5 700 pacientų, sergančių įvairiomis piktybinėmis ligomis ir gydytų daugiausiai bevacizumabu kartu su chemoterapija, klinikinių tyrimų duomenimis.

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos buvo:

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

Pacientams, vartojantiems bevacizumabą klinikiniuose tyrimuose, dažniausios stebėtos

nepageidaujamos reakcijos buvo hipertenzija, nuovargis arba astenija, viduriavimas ir pilvo skausmas.

Atsižvelgiant į klinikinių saugumo duomenų analizę gali būti, kad hipertenzijos ir proteinurijos dažnis gydant bevacizumabu priklauso nuo dozės.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Šiame skyriuje išvardytų nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: 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).

1 ir 2 lentelėse išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios bevacizumabą skiriant kartu su įvairiais chemoterapiniais vaistiniais preparatais pagal daugelį indikacijų pagal MedDRA organų sistemos klasę.

1 lentelėje pagal dažnį nurodytos visos nepageidaujamos reakcijos, kurios įvertintos kaip turinčios priežastinį ryšį su bevacizumabu, atsižvelgiant į:

- panašius dažnius, pastebėtus įvairiose klinikinių tyrimų gydymo grupėse (kai 1–5 sunkumo laipsnių pagal *NCI-CTCAE* nepageidaujamų reakcijų dažnis bent 10 % skyrėsi nuo kontrolės grupės arba 3–5 sunkumo laipsnių pagal *NCI-CTCAE* nepageidaujamų reakcijų dažnis bent 2 % skyrėsi nuo kontrolės grupės);
- poregistracinius saugumo tyrimus;
- savanoriškus pranešimus;
- epidemiologinius tyrimus / neinvazinius arba stebėjimo tyrimus;
- arba tiesioginį konkrečių pranešimų apie atvejus vertinimą.

2 lentelėje nurodytas sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis. Sunkios nepageidaujamos reakcijos apibrėžiamos kaip 3–5 sunkumo laipsnių pagal *NCI-CTCAE* kriterijus reakcijos, kurių dažnis bent 2 % skyrėsi nuo nustatyto kontrolės grupėje. 2 lentelėje taip pat išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurias registruotojas laiko kliniškai reikšmingomis arba sunkiomis.

Vaistui patekus į rinką nustatytos nepageidaujamos reakcijos atitinkamai pateiktos ir 1, ir 2 lentelėse. Išsami 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.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kai kurios nepageidaujamos reakcijos – tai reakcijos, dažnai stebimos taikant chemoterapiją, tačiau kartu su chemoterapijos preparatais skiriant bevacizumabą šios reakcijos gali pasunkėti. Kaip pavyzdys gali būti delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, pasireiškiantis vartojant pegiliuotą liposominį doksorubiciną arba kapecitabiną, periferinė sensorinė neuropatija – vartojant paklitakselį arba oksaliplatiną, nagų pakitimai arba alopecija – vartojant paklitakselį ir paronichija – vartojant erlotinibą.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nurodytos pagal jų pasireiškimo dažnį

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Sepsis, abscesas ^{b,d} , celiulitas, infekcija, šlapimo takų infekcija		Nekrozuojantis fascitas ^a		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Febrilinė neutropenija, leukopenija, neutropenija ^b , trombocitopenija	Anemija, limfopenija				
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas, reakcijos į infuziją ^{a,b,d}		Anafilaksinis šokas ^{a,d}		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija, hipomagnezemija, hiponatremija	Dehidratacija				
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija ^b , disartrija, galvos skausmas, disgeuzija	Galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, sinkopė, mieguistumas		Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas ^{a,b,d}	Hipertenzinė encefalopatija ^a	
Akių sutrikimai	Akių 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 trombozės				Aneurizmos ir arterijų diskacijos, inkstų trombozinė mikroangiopatija ^{a,b}
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys, rinitas, kraujavimas iš nosies, kosulys	Kraujavimas iš plaučių /skrepliavimas krauju ^{b,d} , plaučių embolija, hipoksija, disfonia ^a				Plautinė hipertenzija ^a , nosies pertvaros perforacija ^a
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas iš tiesiosios žarnos, stomatitas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas	Virškinimo trakto perforacija ^{b,d} , žarnų perforacija, žarnų nepraeinamumas, žarnų obstrukcija, rektovaginalinė fistulė ^{d,e} , virškinimo trakto veiklos sutrikimas, proktalgija				Virškinimo trakto opos ^a

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų 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 eritrodizestezijos sindromas				
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija, mialgija	Fistulės susidarymas ^{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 srities skausmas				
Igimtos, šeiminės ir genetinės ligos						Vaisiaus apsigimimai ^{a,b}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija, nuovargis, karščiavimas, skausmas, gleivinės uždegimas	Letargija				
Tyrimai	Sumažėjęs kūno svoris					

Jeigu klinikinių tyrimų metu pasireiškę reiškiniai nurodyti kaip visų sunkumo laipsnių, tiek 3–5 laipsnių nepageidaujamos reakcijos į vaistą, nurodyta tik apie didžiausią pacientams stebėtą jų dažnį. Duomenys nekoreguoti pagal skirtingą gydymo laiką.

- ^a Išsamesnė informacija nurodyta 3 lentelėje „Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta poregistraciniu laikotarpiu“.
- ^b Terminai nurodo nepageidaujamų reiškinų grupę, kuri apibūdina medicininę sąvoką, o ne atskirą būklę arba pirmaeilį MedDRA (angl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) žodyno terminą. Tokia medicinos terminų grupė gali apimti reiškinius, kurių patofiziologijos priežastys tos pačios (pvz., arterijų 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 pacientų pogrupio duomenimis.
- ^d Papildoma informacija pateikta toliau skyriuje „Atrinktų sunkių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.
- ^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	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Sepsis, celiulitas, abscesas ^{a,b} , infekcija, šlapimo takų infekcija				Nekrozuojantis fascitas ^c
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Febrilinė neutropenija, leukopenija, neutropenija ^a , trombocitopenija	Anemija, limfopenija				

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas, reakcijos į infuziją ^{a,b,c}		Anafilaksinis šokas ^{b,c}		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Dehidratacija, 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}	Tromboembolija (arterinė) ^{a,b} , kraujosruva ^{a,b} , tromboembolija (veninė) ^{a,b} , giliųjų venų trombozė				Aneurizmos ir arterijų diskacijos, inkstų trombozinė mikroangiopatija ^{a,b,c}
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kraujavimas iš plaučių /skrepliavimas krauju ^{a,b} , plaučių embolija, kraujavimas iš nosies, dusulys, hipoksija				Plautinė hipertenzija ^c , nosies pertvaros perforacija ^c
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 opa ^c , kraujavimas iš tiesiosios žarnos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai						Tulžies pūslės perforacija ^{b,c}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Žaizdų gijimo komplikacijos ^{a,b} , delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas				

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
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 srities skausmas				Kiaušidžių funkcijos nepakankamumas ^{a,b}
Įgimtos, šeiminės ir genetinės ligos						Vaisiaus apsigimimai ^{a,c}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija, nuovargis	Skausmas, letargija, gleivinių uždegimas				

2 lentelėje nurodytas sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis. Sunkios nepageidaujamos reakcijos apibrėžiamos kaip 3–5 sunkumo laipsnių pagal *NCI-CTCAE* kriterijus reakcijos, kurių dažnis bent 2 % skyrėsi nuo nustatyto kontrolės grupėje. 2 lentelėje taip pat išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurias registruotojas laiko kliniškai reikšmingomis arba sunkiomis. Apie šias kliniškai reikšmingas nepageidaujamas reakcijas pranešta klinikinių tyrimų metu, tačiau 3–5 sunkumo laipsnių reakcijos nepasireiškė dažniau nei bent 2 % skirtumo slenkstis, palyginti su kontrolės grupe. 2 lentelėje taip pat išvardytos kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos, kurios stebėtos tik vaistui patekus į rinką, todėl jų dažnis ir sunkumas pagal *NCI-CTCAE* kriterijus nežinomi, tad šios kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos nurodytos 2 lentelės stulpelyje „Dažnis nežinomas“.

^a Terminai nurodo nepageidaujamų reiškinį grupę, kuri apibūdina medicininę sąvoką, o ne atskirą būklę arba pirmaeilį MedDRA (angl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) žodyno terminą. Tokia medicinos terminų grupė gali apimti reiškinį, kurių patofiziologijos priežastys tos pačios (pvz., arterinių tromboembolijų sąvoka apima galvos smegenų kraujotakos sutrikimą, miokardo infarktą, praeinantį smegenų išemijos priepuolį ir kitas arterinių tromboembolijų reakcijas).

^b Papildoma informacija pateikta toliau skyriuje „Atrinktų sunkių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

^c Išsamesnė informacija nurodyta 3 lentelėje „Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta poregistraciniu laikotarpiu“.

^d Virškinimo trakto ir makšties fistulių kategorijoje dažniausios buvo rektovaginalinės fistulės.

Atrinktų sunkių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

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

Su bevacizumabo vartojimu buvo susiję sunkūs skrandžio ir žarnų perforacijos atvejai.

Pranešama, kad klinikinių tyrimų metu skrandžio ir žarnų perforacijų pasitaikė mažiau nei 1 % pacientų, sirgusių neplokščialastelinio nesmulkialastelinio plaučių vėžiu, iki 1,3 % pacientų, sirgusių metastazavusiu krūties vėžiu, iki 2,0 % pacientų, sirgusių metastazavusiu inkstų ląstelių vėžiu, arba pacienčių, sirgusių kiaušidžių vėžiu, ir iki 2,7 % (įskaitant virškinimo trakto fistulę ir abscesą) pacientų, sergančių metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu. Atliekant klinikinį tyrimą su persistuojančiu, recidyvavusiu arba metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančiomis pacientėmis (tyrimą GOG-0240), pranešta apie 3,2 % pacienčių atsiradusias skrandžio ir žarnų perforacijas (visų sunkumolaipsnių), visoms toms pacientėms anksčiau taikyta radioterapija dubens srityje. Šių reiškinų pobūdis ir sunkumas buvo įvairūs – nuo įprastinėje pilvo rentgenogramoje matomų oro sankaupų, kurios rezorbavosi be gydymo, iki žarnos perforacijos su pilvo abscesu ir mirties. Kai kuriais atvejais pacientas jau sirgo pilvo organų uždegimu, sukeltu skrandžio opaligės, naviko nekrozės, divertikulito arba su chemoterapija susijusio kolito.

Pranešta, kad maždaug trečdalis sunkių skrandžio ir žarnų perforacijų baigėsi mirtimi; tai sudaro 0,2 % – 1 % visų bevacizumabu gydytų pacientų.

Bevacizumabo klinikinių tyrimų duomenimis, virškinimo trakto fistulių (visų sunkumo laipsnių) pasireiškimo dažnis buvo iki 2 % pacientų, sirgusių metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu arba kiaušidžių vėžiu, tačiau jos stebėtos rečiau pacientams, sergantiems kitų tipų vėžiu.

Virškinimo trakto ir makšties fistulės tyrime GOG-0240

Atliekant tyrimą su persistuojančiu, recidyvavusiu arba metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančiomis pacientėmis, pranešta apie 8,3 % pacienčių atsiradusias virškinimo trakto ir makšties fistules bevacizumabo grupėje ir 0,9 % kontrolės grupėje; joms visoms anksčiau taikyta radioterapija dubens srityje. Virškinimo trakto ir makšties fistulių susidarymo dažnis bevacizumabo + chemoterapijos grupėje buvo didesnis pacientėms, kurių vėžys recidyvavo anksčiau skirtos radioterapijos lauke (16,7 %), palyginti su pacientėmis, kurioms radioterapija anksčiau netaikyta ir (arba) kurioms vėžys anksčiau taikytos radioterapijos srityje neatsinaujino (3,6 %). Kontrolės grupėje, kurios tiriamieji gydyti tik chemoterapija, šis dažnis atitinkamai siekė 1,1 %, plg. su 0,8 %. Pacientėms, kurioms atsiranda virškinimo trakto ir makšties fistulių, taip pat gali pasireikšti žarnų obstrukcija bei joms gali reikėti atlikti chirurgines operacijas arba suformuoti stomą.

Ne virškinimo trakto fistulės (žr. 4.4 skyrių)

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

Persistuojančiu, recidyvavusiu arba metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (GOG-0240) duomenimis, 1,8 % bevacizumabo vartojusių pacienčių ir 1,4 % kontrolės grupės pacienčių nustatyta ne virškinimo trakto makšties, šlapimo pūslės ar moters lytinių takų fistulių.

Vaisto vartojant įvairioms indikacijoms, nedažnai (nuo $\geq 0,1$ % iki < 1 %) gauta pranešimų apie fistules, susidariusias kitose kūno vietose nei virškinimo traktas (pvz., bronchų ir pleuros ar tulžies takų fistules). Apie fistules pranešta ir poregistraciniu laikotarpiu.

Pranešimų duomenimis, fistulių atsiradimo laikas gydymo metu svyravo nuo vienos savaitės iki daugiau nei 1 metų nuo gydymo bevacizumabu pradžios, bet dažniausiai reakcijos pasireiškė per pirmuosius 6 gydymo mėnesius.

Žaizdų gijimas (žr. 4.4 skyrių)

Kadangi bevacizumabas gali neigiamai veikti žaizdų gijimą, pacientai, kuriems per pastarąsias 28 paras atlikta sudėtinga chirurginė operacija, iš III fazės klinikinių tyrimų pašalinti.

Klinikinių tyrimų metu gydant metastazavusia gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma sergančius pacientus, kuriems 28–60 parų prieš pradėdant gydyti bevacizumabu atlikta sudėtinga chirurginė operacija, pooperacinio kraujavimo arba žaizdos gijimo komplikacijų rizika nepadidėjo. Jeigu pacientas gydytas bevacizumabu operacijos metu, per 60 parų po sudėtingos chirurginės operacijos pooperacinio kraujavimo arba žaizdų gijimo komplikacijų atvejų stebėta dažniau. Jų dažnis siekė nuo 10 % (4/40) iki 20 % (3/15).

Gauta pranešimų apie sunkias žaizdų gijimo komplikacijas, įskaitant anastomozines komplikacijas, kurių kai kurios baigėsi mirtimi.

Vietiška recidyvuojančio ir metastazavusio krūties vėžio tyrimuose bevacizumabu gydytiems pacientams 3–5 laipsnio (pagal *NCI-CTCAE 3* versiją) žaizdų gijimo komplikacijų pastebėta iki 1,1 % pacientų, palyginti su iki 0,9 % pacientų kontrolės grupėse.

Kiaušidžių vėžio klinikiniuose tyrimuose bevacizumabo grupėje 3–5 laipsnio (pagal *NCI-CTCAE* 3 versiją) žaizdų gijimo komplikacijų pastebėta iki 1,8 % pacienčių, palyginti su 0,1 % pacienčių kontrolės grupėje.

Hipertenzija (žr. 4.4 skyrių)

Klinikiniais tyrimais, išskyrus tyrimą JO25567, nustatytas bendrasis sergamumas hipertenzija (visų laipsnių) siekė iki 42,1 % grupėse, kuriose į gydymą įtrauktas bevacizumabas, palyginti su iki 14 % dažniu kontrolės grupėse. Bendrasis sergamumas 3 ir 4 laipsnio (pagal *NCI-CTC*) hipertenzija bevacizumabą vartojusiems pacientams svyravo nuo 0,4 % iki 17,9 %. 4 laipsnio hipertenzija (hipertenzinė krizė) pasireiškė iki 1,0 % bevacizumabu ir chemoterapija gydytų pacientų, palyginti su iki 0,2 % pacientų, kuriems taikyta vien tokia pat chemoterapija.

Tyrimo JO25567 visų laipsnių hipertenzija stebėta 77,3 % pacientų, sirgusių neplokščialąstelinio NSLPV esant *EGFR* aktyvinančių mutacijų, kuriems kaip pirmaeilis gydymas skirtas bevacizumabo ir erlotinibo derinys, palyginus su 14,3 % pacientų, gydytų vien erlotinibu. 3 laipsnio hipertenzija pasireiškė 60,0 % bevacizumabo ir erlotinibo deriniu gydytų pacientų, palyginti su 11,7 % pacientų, vartojusių tik erlotinibą. 4 arba 5 laipsnio hipertenzijos atvejų nenustatyta.

Iš esmės hipertenziją galima buvo tinkamai valdyti per burną vartojamais antihipertenziniais vaistais, pvz., angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, diuretikais ir kalcio kanalų blokatoriais. Dėl hipertenzijos nutraukti gydymą bevacizumabu ar pacientą guldyti į ligoninę reikėjo retai.

Pranešta apie labai retus hipertenzinės encefalopatijos atvejus; kai kurie jų baigėsi mirtimi.

Su bevacizumabo vartojimu susijusios hipertenzijos rizika nekoreliavo su pacientų pradinio vertinimo būkle, pagrindine liga ar kartu taikomu gydymu.

Užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromas (žr. 4.4 skyrių)

Gauta retų pranešimų apie bevacizumabu gydomiems pacientams pasireiškusių retam neurologiniam sutrikimui UGES būdingus požymius ir simptomus. Jo apraiškos gali būti priepuoliai, galvos skausmas, pakitusi psichinė būseną, regos sutrikimai arba žievinis aklumas, susiję arba nesusiję su hipertenzija. Kliniškai UGES dažnai pasireiškia nespecifiniais požymiais, todėl jo diagnozę reikia patvirtinti galvos smegenų vaizdiniu, geriausiai MRT.

Pacientams, kuriems išsivysto UGES, rekomenduojama kuo anksčiau atpažinti simptomus ir nedelsiant taikyti specifinį simptominių gydymą, įskaitant hipertenzijos (jeigu susijęs su sunkia nevaldoma hipertenzija) valdymą, kartu nutraukiant gydymą bevacizumabu. Simptomai paprastai išnyksta ar palengvėja per kelias paras, kai nutraukiamas gydymas, nors kai kuriems pacientams liko tam tikrų neurologinių pakitimų. Nežinoma, ar saugu pacientams, anksčiau patyrusiems UGES, vėl skirti bevacizumabo.

Visų klinikinių tyrimų metu pranešta apie 8 UGES atvejus. Dviem iš aštuonių atvejų nebuvo radiologinio patvirtinimo MRT tyrimu.

Proteinurija (žr. 4.4 skyrių)

Klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie proteinuriją, pasireiškusių nuo 0,7 % iki 54,7 % pacientų, vartojusių bevacizumabą.

Proteinurijos sunkumas svyravo nuo kliniškai besimptomės, trumpalaikės, su baltymų pėdsakais proteinurijos iki nefrozinio sindromo; dažniausiai nustatyta 1 laipsnio proteinurija (pagal *NCI-CTCAE* 3 versiją). Pranešta apie iki 10,9 % pacientų pasireiškusių 3 laipsnio proteinuriją. 4 laipsnio proteinurija (nefrozinis sindromas) nustatyta iki 1,4 % gydytų pacientų. Prieš pradėdant gydymą Zirabev rekomenduojama iširti, ar nėra proteinurijos. Daugumoje klinikinių tyrimų, kai baltymo

šlapime buvo ≥ 2 g/24 val., gydymas bevacizumabu sustabdytas, kol kiekis sumažėdavo iki < 2 g/24 val.

Kraujavimas (žr. 4.4 skyrių)

Klinikinių tyrimų metu gydant pacientus pagal visas indikacijas, bendras 3–5 laipsnio (pagal *NCI-CTCAE 3* versiją) kraujavimo dažnis svyravo nuo 0,4 % iki 6,9 % bevacizumabo grupėje, palyginti su iki 4,5 % kontrolės grupės pacientų, kuriems taikyta chemoterapija.

Persistuojančiu, recidyvavusiu arba metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-0240) metu gauta pranešimų apie 3–5 laipsnio kraujavimo atvejus, pasireiškusius iki 8,3 % pacienčių, gydytų bevacizumabu kartu su paklitakseliu ir topotekanu, palyginti su 4,6 % pacienčių, gydytų tik paklitakseliu ir topotekanu.

Klinikinių tyrimų metu stebėtos kraujavimo reakcijos daugiausiai buvo susijusios su navikais (žr. toliau), taip pat pasitaikė silpnų odos ir gleivinių kraujavimų (pvz., kraujavimas iš nosies).

Su navikais susijęs kraujavimas (žr. 4.4 skyrių)

Gausus kraujavimas arba kraujoplūdis iš plaučių / skrepliavimas krauju daugiausiai stebėtas tyrimuose su pacientais, sergančiais nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu (NSLPV). Rizikos veiksniai gali būti plokščiųjų ląstelių histologija, gydymas medžiagomis nuo reumato arba uždegimo, gydymas antikoagulantais, anksčiau taikyta radioterapija, gydymas bevacizumabu, aterosklerozės anamnezė, naviko vieta centrinėje plaučių dalyje ir naviko kavernos susidarymas prieš gydymą arba jo metu. Vieninteliai kintamieji, statistiškai reikšmingai koreliavę su kraujavimu, buvo gydymas bevacizumabu ir plokščiųjų ląstelių histologija. NSLPV sirgę pacientai, kuriems histologiškai nustatytos plokščiosios ląstelės arba mišriojo tipo ląstelės vyraujant plokščiosioms ląstelėms, iš tolesnių III fazės tyrimų pašalinti, o pacientai, kurių navikų histologija nežinoma – įtraukti.

Tiriant NSLPV sergančius pacientus (išskyrus tuos, kurių histologijos tyrime dominavo plokščiosios ląstelės) visų laipsnių reakcijų pastebėta iki 9,3 % bevacizumabo plus chemoterapijos grupės pacientų, palyginti su iki 5 % pacientų, gydytų vien chemoterapija. 3–5 laipsnio reakcijos (pagal *NCI-CTCAE 3* versiją) stebėtos iki 2,3 % bevacizumabu plus chemoterapija gydytų pacientų, palyginti su < 1 % pacientų, kuriems taikyta tik chemoterapija. Gausus kraujavimas arba kraujoplūdis iš plaučių / skrepliavimas krauju gali atsirasti staiga, ir iki dviejų trečdalių pavojingo kraujavimo iš plaučių atvejų baigėsi mirtimi.

Remiantis pranešimais, gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu sergantiems pacientams pasitaikė kraujavimo iš virškinimo trakto atvejų, įskaitant kraujavimą iš tiesiosios žarnos ir melena, kurie įvertinti kaip su navikais susijęs kraujavimas.

Su navikais susijęs kraujavimas taip pat retkarčiais stebėtas sergant kitų tipų arba kitose vietose esančiais navikais, įskaitant kraujavimo centrinėje nervų sistemoje (CNS) atvejus pacientams, turintiems 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 retrospektyvi žvalgomoji analizė parodė, kad 3 pacientai iš 91 (3,3 %), turėjusio įvairių tipų navikus ir metastazių smegenyse, vartodami bevacizumabą patyrė kraujavimą į CNS (visi buvo 4 laipsnio), palyginti su 1 atveju (5 laipsnio) iš 96 pacientų (1 %), kuriems gydymas bevacizumabu netaikytas. Dviejų vėlesnių tyrimų su pacientais, turinčiais gydytų smegenų metastazių, duomenų tarpinė analizė (nagrinėjusi maždaug 800 pacientų duomenis) parodė, kad pagal pranešimus bevacizumabo vartojančių pacientų grupėje 2-ojo laipsnio (pagal *NCI-CTCAE 3* versiją) kraujavimas į CNS pasireiškė vienam iš 83 (1,2 %) tiriamųjų.

Visuose klinikiniuose tyrimuose odos ir gleivinių kraujavimas nustatytas iki 50 % bevacizumabu gydytų pacientų. Dažniausiai tai buvo 1 laipsnio (pagal *NCI-CTCAE 3* versiją) kraujavimas iš nosies,

trukęs mažiau nei 5 minutes, kuris liovėsi negydomas ir dėl jo nereikėjo keisti gydymo bevacizumabu režimo. Atsižvelgiant į klinikinius saugumo duomenis gali būti, kad lengvo odos ir gleivinės kraujavimo (pvz., kraujavimu iš nosies) dažnis priklauso nuo dozės.

Taip pat, bet rečiau, nustatyta kitų vietų lengvas odos ir gleivinių kraujavimas, pvz., dantenu kraujavimas arba kraujavimas iš makšties.

Tromboembolizacija (žr. 4.4 skyrių)

Arterijų tromboembolizacija

Gydant pacientus bevacizumabu pagal visas indikacijas, pastebėtas didesnis arterinių tromboembolinių reiškinių (įskaitant smegenų kraujotakos sutrikimus, miokardo infarktą, praeinančius smegenų išemijos priepuolius ir kitus tromboembolinius reiškinius) dažnis.

Klinikiniais tyrimais nustatytas bendrasis arterijų tromboembolinių reiškinių dažnis siekė iki 3,8 % grupėse, kuriose į gydymą įtrauktas bevacizumabas, palyginti su iki 2,1 % chemoterapijos kontrolės grupėse. Pranešta, kad mirtimi baigėsi 0,8 % atvejų pacientų, vartojusių bevacizumabą, grupėje, palyginti su 0,5 % atvejais pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija, grupėje. Pagal pranešimus smegenų kraujotakos sutrikimai (įskaitant praeinančius smegenų išemijos priepuolius) pasireiškė iki 2,7 % bevacizumabo ir chemoterapijos deriniu gydytų pacientų, palyginti su iki 0,5 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija. Pranešta, kad miokardo infarktas ištiko iki 1,4 % bevacizumabo ir chemoterapijos deriniu gydytų pacientų, palyginti su iki 0,7 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija.

Į vieną klinikinį tyrimą (AVF2192g), kuriuo vertintas bevacizumabo ir 5-fluorouracilo / folino rūgšties derinys, įtraukti pacientai, sirgę metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, kurių nebuvo galima gydyti irinotekanu. Šiame tyrime arterijų tromboembolinių reiškinių stebėta 11 % (11/100) pacientų, palyginti su 5,8 % (6/104) chemoterapijos kontrolės grupėje.

Venų tromboembolizacija

Venų tromboembolinių reiškinių dažnis klinikiniuose tyrimuose buvo panašus pacientams, vartojusiems bevacizumabo ir chemoterapijos derinį, ir chemoterapijos kontrolės grupės pacientams. Venų tromboemboliniai reiškiniai apėmė giliųjų venų trombozę, plaučių emboliją ir tromboflebitą.

Klinikinių tyrimų metu gydant pacientus pagal visas indikacijas, bendrasis venų tromboembolinių reiškinių dažnis svyravo nuo 2,8 % iki 17,3 % bevacizumabo grupėje, palyginti su 3,2 % – 15,6 % kontrolės grupėse.

Pranešta apie 3–5 laipsnio (pagal *NCI-CTCAE* 3 versiją) venų tromboembolinius reiškinius, pasireiškusius iki 7,8 % chemoterapija plus bevacizumabu gydytų pacientų, palyginti su iki 4,9 % pacientų, kuriems taikyta tik chemoterapija (visoms indikacijoms, išskyrus persistuojantį, recidyvavusį arba metastazavusį gimdos kaklelio vėžį).

Persistuojančių, recidyvavusių arba metastazavusių gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-0240) metu gauta pranešimų apie 3–5 laipsnio venų tromboembolinius reiškinius, stebėtus iki 15,6 % pacienčių, gydytų bevacizumabu kartu su paklitakseliu ir cisplatina, palyginti su iki 7,0 % pacienčių, gydytų tik paklitakseliu ir cisplatina.

Pacientams, ankščiau patyrusiems venų tromboemboliją, vartojant bevacizumabą kartu su chemoterapija gali padidėti recidyvo rizika, negu taikant vien chemoterapiją.

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)

Klinikiniuose bevacizumabo tyrimuose stazinis širdies nepakankamumas (SŠN) stebėtas vaisto skiriant visoms iki šiol tirtoms indikacijoms, bet dažniausiai pasitaikė pacientams, sergantiems metastazavusiu krūties vėžiu. Keturių III fazės tyrimų (AVF2119g, E2100, BO17708 ir

AVF3694g), kuriuose dalyvavo metastazavusiu krūties vėžiu sergantys pacientai, metu pranešta apie 3 arba aukštesnio laipsnio (pagal *NCI-CTCAE* 3 versiją) SŠN, pasireiškusį iki 3,5 % bevacizumabu kartu su chemoterapija gydytų pacientų, palyginti su iki 0,9 % kontrolės grupėse. AVF3694g tyrime, kuriame dalyvavo antraciklinų kartu su bevacizumabu vartoję pacientai, sergamumas 3 arba aukštesnio laipsnio SŠN atitinkamose bevacizumabo ir kontrolės grupėse buvo panašus į nustatytą kituose metastazavusio krūties vėžio tyrimuose: 2,9 % antraciklino + bevacizumabo grupėje ir 0 % antraciklino + placebo grupėje. Be to, tyrime AVF3694g sergamumas visų laipsnių SŠN antraciklino + bevacizumabo grupėje (6,2 %) ir antraciklino + placebo grupėse (6,0 %) buvo panašus.

Klinikiniuose mKV tyrimuose daugumai pacientų, kuriems išsivystė SŠN, skyrus tinkamą medikamentinį gydymą, simptomai ir (arba) kairiojo skilvelio funkcija pagerėjo.

Daugumoje bevacizumabo klinikinių tyrimų pacientai, jau sirgę II–IV laipsnių SŠN pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association*, NYHA) kriterijus iš tyrimų pašalinti, todėl apie SŠN riziką šiai populiacijai informacijos nėra.

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

Padidėjęs sergamumas SŠN stebėtas klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo difuzine didelių B ląstelių limfoma sergantys pacientai, bevacizumabą vartoję kartu su didesne nei 300 mg/m² kūno paviršiaus ploto kumuliacine doksorubicino doze. Šiuo III fazės klinikiniu tyrimu lygintas rituksimabo / ciklofosfamido / doksorubicino / vinkristino / prednizono (R-CHOP), vartojamų kartu su bevacizumabu, poveikis su R-CHOP, vartojamų be bevacizumabo, poveikiu. Sergamumas SŠN abiejose grupėse buvo didesnis už anksčiau stebėtų gydant doksorubicinu, tačiau R-CHOP ir bevacizumabo 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 (įskaitant anafilaksinį šoką) ir reakcijos į infuziją (žr. 4.4 skyrių ir poskyrį „Poregistracinio laikotarpio patirtis“ toliau)

Tam tikruose klinikiniuose tyrimuose anafilaksinių ir anafilaktoidinio tipo reakcijų dažniau pasireiškė pacientams, vartojusiems bevacizumabo kartu su chemoterapija, nei tiems, kurie gydyti vien chemoterapija. Šių reakcijų dažnis tam tikruose klinikiniuose bevacizumabo tyrimuose apibūdintas kaip dažnas (iki 5 % visų bevacizumabu gydytų pacientų).

Infekcijos

Persistuojančių, recidyvavusių arba metastazavusių gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-0240) metu gauta pranešimų apie 3–5 laipsnio infekcijas, pasireiškusias iki 24 % pacienčių, gydytų bevacizumabu kartu su paklitakseliu ir topotekanu, palyginti su 13 % pacienčių, gydytų tik paklitakseliu ir topotekanu.

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

III fazės tyrime NSABP C-08, kuriame storosios žarnos vėžiu sergantiems pacientams skirtas adjuvantinis gydymas bevacizumabu, naujų kiaušidžių funkcijos nepakankamumo atvejų (apibūdinamų kaip 3 ar daugiau mėnesių trunkanti amenorėja, FSH koncentracija \geq 30 mTV/ml ir neigiamas serumo β -HCG nėštumo testo rezultatas) dažnis vertintas 295 premenopauzinio laikotarpio moterims. Pranešta apie naujus kiaušidžių funkcijos nepakankamumo atvejus, pasireiškusius 2,6 % mFOLFOX-6 grupės pacienčių, palyginti su 39 % mFOLFOX-6 + bevacizumabo grupėje. Nutraukus gydymą bevacizumabu 86,2 % pacienčių, kurias buvo galimybė įvertinti, kiaušidžių funkcija atsistatė. Ilgalaiskio gydymo bevacizumabu poveikis vaisingumui nežinomas.

Laboratorinių tyrimų rodmenų nukrypimai nuo normos

Su gydymu bevacizumabu gali būti susijęs sumažėjęs neutrofilų skaičius, sumažėjęs leukocitų skaičius ir baltymo buvimas šlapime.

Klinikiniuose tyrimuose bevacizumabu gydytiems pacientams, palyginti su atitinkamomis kontrolės grupėmis, 3 ir 4 laipsnio (pagal *NCI-CTCAE* 3 versiją) laboratorinių tyrimų rodmenų nukrypimų nuo normos skirtumas vertinant hiperglikemiją, hemoglobino koncentracijos sumažėjimą, hipokalemiją, hiponatremiją, leukocitų skaičiaus sumažėjimą ir tarptautinio normalizuoto santykio (angl. *International Normalised Ratio, INR*) padidėjimą siekė mažiausiai 2 %.

Klinikiniai tyrimai parodė, kad su bevacizumabo vartojimu susijęs laikinas kreatinino koncentracijos serume padidėjimas (1,5–1,9 kartų, palyginti su klinikinių tyrimų pradžioje nustatytais koncentracijų reikšmėmis), šiems pokyčiams pasireiškiant su proteinurija ir be jos. Stebėtas kreatinino koncentracijos serume padidėjimas bevacizumabą vartojusiems pacientams nebuvo susijęs su dažnesniu klinikiniu inkstų veiklos sutrikimo pasireiškimu.

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Randomizuotuose klinikiniuose tyrimuose >65 metų amžius buvo susijęs su padidėjusia arterijų tromboembolijų rizika, įskaitant smegenų kraujotakos sutrikimus (SKS), praeinančius smegenų išemijos priepuolius (PSIP) ir miokardo infarktus (MI). Kitos reakcijos, kurios vyresniems nei 65 metų bevacizumabu gydomiems pacientams, palyginti su ≤ 65 metų pacientais, pasireiškė dažniau, buvo 3–4 laipsnio leukopenija ir trombocitopenija (pagal *NCI-CTCAE* 3 versiją), visų laipsnių neutropenija, viduriavimas, pykinimas, galvos skausmas ir nuovargis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius, *Tromboembolizacija*). Vieno klinikinio tyrimo duomenimis, sergamumas ≥3 laipsnio hipertenzija >65 metų pacientams buvo du kartus didesnis nei jaunesnio amžiaus grupėje (<65 metų). Platinau atspariu recidyvavusiu kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių tyrimu nustatyta, kad CT + BV grupėje bevacizumabą vartojusioms ≥65 metų pacientėms, palyginti su bevacizumabo vartojusiomis <65 metų pacientėmis, bent 5 % dažniau pranešta apie alopeciją, gleivinių uždegimą, periferinę sensorinę neuropatiją, proteinuriją ir hipertenziją.

Kitų reakcijų, įskaitant skrandžio ir žarnų perforaciją, žaizdų gijimo komplikacijas, stazinę širdies nepakankamumą ir kraujavimą, dažnis senyviems (>65 metų) bevacizumabą vartojusiems pacientams, palyginti su ≤65 metų bevacizumabą vartojusiais pacientais, nepadidėjo.

Vaikų populiacija

Bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams neištirti.

Klinikinio tyrimo BO25041 metu paskyrus bevacizumabo kartu su pooperacine radioterapija (RT) 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 bevacizumabo su šiuolaikiniu įprastiniu gydymu metastazavusia rbdmiosarkoma ar ne rbdmiosarkomos tipo minkštųjų audinių sarkoma sergantiems vaikams, bevacizumabo saugumo pobūdis vaikams buvo panašus į saugumo pobūdį, nustatytą bevacizumabu gydomiems suaugusiesiems.

Bevacizumabas neskirtas vartoti jaunesniems nei 18 metų pacientams. Remiantis specialiojoje literatūroje paskelbtais pranešimais, bevacizumabu gydytiems jaunesniems kaip 18 metų pacientams stebėta ne žandikaulio srities osteonekrozė.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta poregistraciniu laikotarpiu

Organų sistemų klasė (OSK)	Reakcijos (dažnis*)
Infekcijos ir infestacijos	Nekrozuojantis fascitas, paprastai kaip antrinė žaizdos gijimo komplikacijos, virškinimo trakto perforacijos arba fistulės susidarymo pasekmė (reti) (dar žr. 4.4 skyrių)
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjusio jautrumo reakcijos ir reakcijos į infuziją (dažni), kai kartu gali pasireikšti šie požymiai: dusulys arba pasunkėjęs kvėpavimas; kraujo priplūdimas, raudonis arba bėrimas; hipotenzija arba hipertenzija; deguonies desaturacija; krūtinės skausmas, sąstingis ir pykinimas arba vėmimas (dar žr. 4.4 skyrių ir ankstesnį poskyrį „Padidėjusio jautrumo reakcijos ir reakcijos į infuziją“) Anafilaksinis šokas (reti; taip pat žr. 4.4 skyrių)
Nervų sistemos sutrikimai	Hipertenzinė encefalopatija (labai reti) (dar žr. 4.4 skyrių ir poskyrį „Hipertenzija“ 4.8 skyriuje) Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES), (reti) (dar žr. 4.4 skyrių)
Kraujagyslių sutrikimai	Įkštų trombozinė mikroangiopatija, kliniškai pasireiškianti kaip proteinurija (dažnis nežinomas), kartu vartojant arba nevartojant sunitinibą. Daugiau informacijos apie proteinuriją žr. 4.4 skyrių ir poskyrį „Proteinurija“ 4.8 skyriuje.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nosies pertvaros perforacija (dažnis nežinomas) Plautinė hipertenzija (dažnis nežinomas) Disfonija (dažni)
Virškinimo trakto sutrikimai	Virškinimo trakto opos (dažnis nežinomas)
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Tulžies pūslės perforacija (dažnis nežinomas)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Pranešta apie bevacizumabu gydytiems pacientams pasireiškusių žandikaulio osteonekrozės atvejus, kurių dauguma išsivystė pacientams, turėjusiems nustatytą žandikaulio osteonekrozės rizikos veiksnių, ypač tiems, kurie vartojo į veną leidžiamų bisfosfonatų ir (arba) kurie anksčiau sirgo odontologinėmis ligomis, dėl kurių jiems taikytos invazinės odontologinės procedūros (taip pat žr. 4.4 skyrių). Bevacizumabu gydytiems vaikams stebėta ne žandikaulio srities osteonekrozės atvejų (žr. 4.8 skyriaus poskyrį „Vaikų populiacija“).
Įgimtos, šeiminės ir genetinės ligos	Nustatyta vaisiaus apsigimimo atvejų, kai moterys vartojo vien bevacizumabą arba jį kartu su žinomą embriotoksinį poveikį sukeliančiais chemoterapijos preparatais (žr. 4.6 skyrių)

* Nurodytas dažnis atitinka 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 naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Su žmonėmis išbandyta didžiausia dozė (20 mg/kg kūno svorio leidžiant į veną kas 2 savaites) buvo susijusi su sunkia migrena, pasireiškusia keliems pacientams.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai ir imunomoduliuojantys preparatai, antineoplastiniai preparatai, kiti antineoplastiniai preparatai, monokloniniai antikūnai; ATC kodas – L01FG01

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

Veikimo mechanizmas

Bevacizumabas jungiasi su pagrindiniu vaskuliogenezės ir angiogenezės veiksmu – kraujagyslių endotelio augimo faktoriumi (KEAF), ir taip slopina KEAF jungimąsi su savo receptoriais Flt-1 (KEAFR-1) ir KDR (KEAFR-2), esančiais endotelio ląstelių paviršiuje. Neutralizavus KEAF biologinį aktyvumą, regresuoja navikų vaskuliarizacija ir normalizuojasi likęs navikų kraujagyslių tinklas, stabdomas naujų naviko kraujagyslių formavimasis ir taip slopinamas naviko augimas.

Farmakodinaminis poveikis

Skiriant bevacizumabo ar jo pirmtako – pelių antikūno prieš ksenotransplantuotus beplaukėms pelėms vėžio modelius, nustatytas plataus masto antinavikinis poveikis žmogaus vėžiui, įskaitant gaubtinės žarnos, krūties, kasos ir prostatos vėžį. Buvo slopinamas metastazinis vėžio progresavimas ir sumažėjo smulkiųjų kraujagyslių pralaidumas.

Klinikinis veiksmingumas

Metastazavusi gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma (mGTK)

Rekomenduojamos dozės (5 mg/kg kūno svorio kas dvi savaites) saugumas ir veiksmingumas sergantiesiems metastazavusia gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma tirtas trijų randomizuotų, aktyviai kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, kai vaisto vartota kartu su fluoropirimidino grupės pirmojo pasirinkimo chemoterapiniais vaistais. Bevacizumabas skirtas kartu su dviem chemoterapijos režimais:

- AVF2107g: 4 savaites kartą per savaitę irinotekano / švirkščiant iš karto 5-fluorouracilo / folino rūgšties (IFL) 6 savaitių ciklais (*Saltz* režimas).
- AVF0780g: derinys su švirkščiamu iš karto 5-fluorouracilu / folino rūgštimi (5-FU / FA), iš viso 6 savaites 8 savaitių ciklais (*Roswell-Park* režimas).
- AVF2192g: derinys su švirkščiamu 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), XELOX (kapecitabinu / oksaliplatina) ir fluoropirimidinu / irinotekanu bei fluoropirimidinu / oksaliplatina:

- NO16966: 7,5 mg/kg kūno svorio bevacizumabo kas 3 savaites kartu su per burną vartojamu kapecitabinu ir į veną leidžiama oksaliplatina (XELOX) arba 5 mg/kg kūno svorio bevacizumabo kas 2 savaites kartu su leukovorinu ir 5-fluorouracilu švirkščiant iš karto, po kurios atliekama 5-fluorouracilo infuzija ir į veną leidžiama oksaliplatinos

(FOLFOX-4);

- E3200: 10 mg/kg kūno svorio bevacizumabo kas 2 savaites kartu su leukovorinu ir 5-fluorouracilu švirkščiant iš karto, po kurios atliekama 5-fluorouracilo infuzija ir į veną leidžiama oksaliplatinos (FOLFOX-4) anksčiau bevacizumabo nevartojusiems pacientams;
- ML18147: 5,0 mg/kg kūno svorio bevacizumabo kas 2 savaites arba 7,5 mg/kg kūno svorio bevacizumabo kas 3 savaites kartu su fluoropirimidinu / irinotekanu arba fluoropirimidinu / oksaliplatina pacientams, kurių liga progresavo po pirmojo pasirinkimo gydymo bevacizumabu. Irinotekano arba oksaliplatinos vartojimas buvo keičiamas atsižvelgiant į tai, kokio vaisto vartota pirmojo pasirinkimo gydymui: oksaliplatinos ar irinotekano.

AVF2107g

Tai buvo III fazės randomizuotas, dvigubai aklas, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriuo vertintas bevacizumabo su IFL derinys, jo skiriant pirmaeiliam metastazavusios gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinomos gydymui. Aštuoniems šimtams trylikai pacientų randomizuotu būdu skirta vartoti IFL + placebo (1 grupė) arba IFL + bevacizumabo (5 mg/kg kas 2 savaites, 2 grupė). Trečiajai grupei, kurioje buvo 110 pacientų, skirta švirkščiant iš karto 5-FU /FA + bevacizumabas (3 grupė). Pagal išankstinę specifikaciją įtraukimas į 3 grupę nutrauktas, kai nustatytas ir įvertintas kaip priimtinas bevacizumabo ir IFL derinio saugumas. Visose grupėse gydymas tęstas iki ėmė progresuoti liga. Bendrasis amžiaus vidurkis buvo 59,4 metų; 56,6 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0; 43 % – 1, o 0,4 % ši vertė siekė 2. 15,5 % anksčiau taikyta radioterapija, o 28,4 % anksčiau taikyta chemoterapija.

Pagrindinis tyrimo efektyvumo kintamasis buvo bendrasis išgyvenamumas. Kartu su IFL skyrus bevacizumabo statistiškai reikšmingai pagerėjo bendrasis išgyvenamumas, išgyvenamumas be ligos progresavimo ir bendrasis atsako dažnis (žr. 4 lentelę). Klinikinė nauda, vertinama pagal bendrąjį išgyvenamumą, stebėta visuose iš anksto numatytuose pacientų pogrupiuose, įskaitant pogrupius pagal amžių, lytį, ligos sunkumą, pirminio naviko vietą, vėžio pažeistų organų skaičių ir metastazavusios ligos trukmę.

Bevacizumabo ir IFL chemoterapijos derinio veiksmingumo rezultatai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Tyrimo AVF2107g veiksmingumo rezultatai

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

^a 5 mg/kg kas 2 savaites.

^b Palyginti su kontrolės grupe.

110 pacientų, randomizuotų į 3 grupę (5-FU / FA + bevacizumabas), kol ši grupė dar nebuvo

panaikinta, bendrojo išgyvenamumo mediana siekė 18,3 mėnesius, o išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 8,8 mėnesius.

AVF2192g

Tai buvo II fazės randomizuotas, dvigubai aklas, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriuo vertintas bevacizumabo su 5-FU / FA derinio, skiriamo pirmaeiliam metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio gydymui, veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems pirmaeilis gydymas irinotekanu nebuvo optimalus. Šimtas penki pacientai buvo randomizuoti į 5-FU / FA + placebo grupę, o 104 pacientai – į 5-FU / FA + bevacizumabo (5 mg/kg kas 2 savaites) grupę. Visose grupėse gydymas tęstas iki ėmė progresuoti liga. Gydymą 5-FU / FA papildžius bevacizumabu 5 mg/kg kas dvi savaites, pagerėjo objektyviojo atsako rodikliai, reikšmingai pailgėjo išgyvenamumas be ligos progresavimo ir nustatyta ilgesnio išgyvenamumo tendencija, palyginti su tik 5-FU / FA chemoterapija.

AVF0780g

Tai buvo II fazės randomizuotas, aktyviai kontroliuojamas atvirasis klinikinis tyrimas, kuriuo tirtas bevacizumabo su 5-FU / FA derinys, jo skiriant pirmaeiliam metastazavusio kolorektalinio vėžio gydymui. Pacientų amžiaus mediana siekė 64 metus. 19 % pacientų anksčiau taikyta chemoterapija, o 14 % – anksčiau taikyta radioterapija. Septyniasdešimt vienas pacientas randomizuotas į 5-FU / FA smūginės injekcijos arba į 5-FU / FA + bevacizumabo (5 mg/kg kas 2 savaites) grupes. Trečiajai grupei, kurioje buvo 33 pacientai, skirta 5-FU / FA smūginė injekcija + bevacizumabas (10 mg/kg kas 2 savaites). Pacientai gydyti iki ėmė progresuoti liga. Pagrindinės tyrimo vertinamosios baigtys buvo objektyvusis atsako rodiklis ir išgyvenamumas be ligos progresavimo. Gydymą 5-FU / FA papildžius bevacizumabu 5 mg/kg kas dvi savaites, pagerėjo objektyviojo atsako rodikliai, pailgėjo išgyvenamumas be ligos progresavimo ir nustatyta ilgesnio išgyvenamumo tendencija, palyginti su tik 5-FU / FA chemoterapija (žr. 5 lentelę). Šie veiksmingumo duomenys atitinka tyrimo AVF2107g rezultatus.

Tyrimų AVF0780g ir AVF2192g, kuriais vertintas bevacizumabas, skiriamas kartu su 5-FU / FA chemoterapija, veiksmingumo duomenų santrauka pateikta 5 lentelėje.

5 lentelė. Tyrimų AVF0780g ir AVF2192g veiksmingumo rezultatai

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU / FA	5-FU / FA + bevacizumabas ^a	5-FU / FA + bevacizumabas ^b	5-FU / FA + placebo	5-FU / FA + bevacizumabas
Pacientų skaičius	36	35	33	105	104
Bendrasis išgyvenamumas					
Trukmės mediana (mėnesiais)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 % PI				10,35–16,95	13,63–19,32
Rizikos santykis ^c	–	0,52	1,01		0,79
p vertė		0,073	0,978		0,16
Išgyvenamumas be ligos progresavimo					
Laiko mediana (mėnesiais)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Rizikos santykis		0,44	0,69		0,5
p vertė	–	0,0049	0,217		0,0002
Bendrasis 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 vertė		0,029	0,43		0,055
Atsako trukmė					
Laiko mediana (mėnesiais)	NP	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 percentilės (mėnesiais)	5,5 – NP	6,1 – NP	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 kontrolės grupe.

NP = nepasiekta.

NO16966

Tai buvo III fazės randomizuotas, dvigubai aklas (bevacizumabo atžvilgiu) klinikinis tyrimas, kuriuo tirta kaip veikia 7,5 mg/kg kūno svorio bevacizumabo kartu su per burną vartojamu kapecitabinu ir į veną leidžiama oksaliplatina (XELOX), vartojami kas 3 savaites, arba 5 mg/kg bevacizumabo kartu su leukovorinu plius 5-fluorouracilo smūgine injekcija, po kurios atliekama 5-fluorouracilo infuzija ir skiriama į veną leidžiama oksaliplatina (FOLFOX-4), vartojami kas 2 savaites. Tyrimą sudarė dvi dalys: pradinė nekoduota 2 grupių dalis (I dalis), kurios metu pacientai atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į dvi skirtingo gydymo grupes (XELOX ir FOLFOX-4) bei tolesnė 2 x 2 faktoriali 4 grupių dalis (II dalis), kurios metu pacientai atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į keturias skirtingai gydomas grupes (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumabas, FOLFOX-4 + bevacizumabas). II dalyje su bevacizumabu susijęs gydymas buvo dvigubai aklas.

Šio tyrimo II dalyje į kiekvieną iš 4 tiriamųjų grupių atsitiktinių imčių būdu paskirta maždaug po 350 pacientų.

6 lentelė. Tyrimo NO16966 (mGTK) gydymo režimai

	Gydymas	Pradinė dozė	Vartojimo grafikas
FOLFOX-4 arba FOLFOX-4 + bevacizumabas	Oksaliplatina Leukovorinas	85 mg/m ² į veną per 2 val. 200 mg/m ² į veną per 2 val.	Oksaliplatina 1-ąją parą Leukovorinas 1-ąją ir 2-ąją paromis
	5-fluorouracilas	400 mg/m ² į veną smūginė injekcija, 600 mg/m ² į veną per 22 val.	5-fluorouracilo smūginė injekcija / infuzija į veną; abiem būdais 1-ąją ir 2-ąją paromis
	Placebas arba bevacizumabas	5 mg/kg į veną per 30–90 min.	1-ąją parą, prieš FOLFOX-4, kas 2 savaites
XELOX arba XELOX + bevacizumabas	Oksaliplatina	130 mg/m ² į veną per 2 val.	Oksaliplatina 1-ąją parą
	Kapicitabinas	1000 mg/m ² per burną 2x/p	Kapicitabinas per burną 2x/p 2 savaites (po kurių daroma 1 savaitės pertrauka)
	Placebas arba bevacizumabas	7,5 mg/kg į veną per 30–90 min.	1-ąją parą, prieš XELOX, kas 3 savaites
5-fluorouracilas: suleidžiamas iš karto į veną iškart po leukovorino			

Pagrindinis tyrimo veiksmingumo parametras buvo išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmė. Šiam tyrimui kelti du pagrindiniai tikslai: įrodyti, kad XELOX veiksmingumas nėra mažesnis už FOLFOX-4, ir kad bevacizumabo derinys su FOLFOX-4 arba XELOX chemoterapija veiksmingesnis už vien chemoterapiją. Pasiękti abu pagrindiniai tikslai:

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

Antrinės IILP analizės, pagrįstos gydant nustatyto atsako vertinimais, patvirtino reikšmingai pranašesnę klinikinę naudą bevacizumabu gydytiems pacientams (analizės rezultatai pateikti 7 lentelėje); šie radiniai atitiko statistiškai reikšmingą naudą, nustatytą visos analizės metu.

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

Galutinis tikslas (mėnesiais)	FOLFOX-4 arba XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 arba XELOX + bevacizumabas (n = 699)	P vertė
Svarbiausias galutinis tikslas			
IILP mediana**	8,0	9,4	0,0023
Rizikos santykis (97,5 % PI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Antriniai galutiniai tikslai			
IILP mediana (gydant)**	7,9	10,4	<0,0001
Rizikos santykis (97,5 % PI)	0,63 (0,52–0,75)		
Bendrasis atsako dažnis (tyrėjų vertinimu)**	49,2 %	46,5 %	
Bendrojo išgyvenamumo mediana*	19,9	21,2	0,0769
Rizikos santykis (97,5 % PI)	0,89 (0,76–1,03)		

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

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

^a Palyginti su kontrolės grupe

FOLFOX gydymo pogrupyje IILP mediana siekė 8,6 mėn. placebo ir 9,4 mėn. bevacizumabą vartojusiems pacientams (RS = 0,89; 97,5 % PI = [0,73; 1,08]; p vertė = 0,1871), o 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 vertė = 0,0026.

Bendrojo išgyvenamumo mediana FOLFOX gydymo pogrupyje siekė 20,3 mėn. placebo vartojusiems pacientams ir 21,2 mėn. vartojusiems bevacizumabą (RS = 0,94; 97,5 % PI = [0,75; 1,16]; p vertė = 0,4937), o XELOX gydomų pacientų, kurie vartojo placebo arba bevacizumabo, – atitinkamai 19,2 mėn. ir 21,4 mėn., RS = 0,84; 97,5 % PI = [0,68; 1,04]; p vertė = 0,0698.

ECOG E3200

Tai buvo III fazės atsitiktinių imčių, aktyviai kontroliuojamas atvirasis tyrimas, kurio metu tirta, kaip veikia gydymas 10 mg/kg bevacizumabo ir leukovorino su 5-fluorouracilo smūgine injekcija ir paskui atliekamos 5-fluorouracilo infuzijos su į veną leidžiama oksaliplatina (FOLFOX-4). Skiriama kas 2 savaites anksčiau gydytiems pacientams (kaip antraeilis gydymas), sergantiems pažengusiu kolorektaliniu vėžiu. Chemoterapijos grupėse FOLFOX-4 režimui skirtos tokios pačios dozės ir tokiu pačiu būdu, kaip nurodyta 6 lentelėje (tyrimas NO16966).

Pagrindinis tyrimo veiksmingumo parametras buvo bendrasis išgyvenamumas, apibūdintas kaip laikotarpis nuo suskirstymo atsitiktinių imčių būdu iki mirties dėl bet kokios priežasties. Atsitiktinių imčių būdu suskirstyti aštuoni šimtai dvidešimt devyni pacientai (292 – į FOLFOX-4, 293 – į bevacizumabo + FOLFOX-4 ir 244 – į bevacizumabo monoterapijos grupes). Gydymą FOLFOX-4 papildžius bevacizumabu statistiškai reikšmingai pailgėjo išgyvenamumas. Taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas išgyvenamumo be ligos progresavimo ir objektyviojo atsako rodiklių pagerėjimas (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. Tyrimo E3200 veiksmingumo rezultatai

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumabas ^a
Pacientų skaičius	292	293
Bendrasis išgyvenamumas		
Mediana (mėnesiais)	10,8	13,0
95 % PI	10,12–11,86	12,09–14,03
Rizikos santykis ^b	0,751 (p vertė = 0,0012)	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Mediana (mėnesiais)	4,5	7,5
Rizikos santykis	0,518 (p vertė <0,0001)	
Objektyviojo atsako dažnis		
Dažnis	8,6 %	22,2 %
	(p vertė <0,0001)	

^a 10 mg/kg kas 2 savaites

^b Palyginti su kontrolės grupe

Reikšmingo bendrojo išgyvenamumo trukmės skirtumo pacientams, vartojusiems vien bevacizumabą, palyginti su gydymu FOLFOX-4, nenustatyta. Išgyvenamumas be ligos progresavimo ir objektyviojo atsako dažnis bevacizumabo monoterapijos grupėje buvo prastesnis nei FOLFOX-4 grupėje.

ML18147

Tai buvo III fazės atsitiktinių imčių, kontroliuojamasis atvirasis tyrimas, kuriuo lygintas bevacizumabo 5,0 mg/kg kas 2 savaites arba 7,5 mg/kg kas 3 savaites dozėmis ir fluoropirimidino chemoterapijos derinys su gydymu vien fluoropirimidino chemoterapija mGTK sergantiems pacientams, kurių liga progresavo taikant pirmaeilio gydymo režimą su bevacizumabu.

Pacientai, sergantys histologiškai patvirtinta mGTK, kurių liga progresavo, per 3 mėnesių laikotarpį po pirmaeilio gydymo bevacizumabu nutraukimo atsitiktiniu būdu santykiu 1:1 paskirti į fluoropirimidino / oksaliplatinos arba fluoropirimidino / irinotekano chemoterapijos grupes (chemoterapija pakeista, atsižvelgiant į tai, kokia pirmaeilio gydymo chemoterapija taikyta) kartu vartojant bevacizumabą arba jo neįvartojant. Gydymas tęstas, kol ėmė progresuoti liga arba kol pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. Pagrindinis išdavų vertinimo kriterijus buvo bendrasis išgyvenamumas, apibūdintas kaip laikotarpis nuo suskirstymo atsitiktinių imčių būdu iki mirties dėl bet kokios priežasties.

Iš viso atsitiktinių imčių būdu suskirstyta 820 pacientų. Fluoropirimidino chemoterapiją papildžius bevacizumabu statistiškai reikšmingai pailgėjo mGTK sergančių pacientų, kurių liga progresavo taikant pirmaeilio gydymo režimą su bevacizumabu, išgyvenamumas (NPG= 819) (žr. 9 lentelę).

9 lentelė. Tyrimo ML18147 veiksmingumo rezultatai (NPG populiacija)

	ML18147	
	Fluoropirimidino / irinotekano arba fluoropirimidino / oksaliplatinos chemoterapija	Fluoropirimidino / irinotekano arba fluoropirimidino / oksaliplatinos chemoterapija + bevacizumabas ^a
Pacientų skaičius	410	409
Bendrasis išgyvenamumas		
Mediana (mėnesiai)	9,8	11,2
Rizikos santykis (95 % pasikliautinis intervalas)	0,81 (0,69; 0,94) (p vertė = 0,0062)	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Mediana (mėnesiai)	4,1	5,7
Rizikos santykis (95 % pasikliautinis intervalas)	0,68 (0,59; 0,78) (p vertė <0,0001)	
Objektyviojo atsako dažnis (ORR)		
I analizę įtrauktų pacientų skaičius	406	404
Dažnis	3,9 %	5,4 %
	(p vertė = 0,3113)	

^a 5,0 mg/kg kas 2 savaites arba 7,5 mg/kg kas 3 savaites

Taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas išgyvenamumo be ligos progresavimo pagerėjimas. Objektyviojo atsako dažnis abiejose gydymo grupėse buvo žemas ir skirtumas statistiškai reikšmingas nebuvo.

Tyrimo E3200 bevacizumabo anksčiau nevartoję pacientai gavo 5 mg/kg per savaitę atitinkančią bevacizumabo dozę, o tyrimo ML18147 bevacizumabo anksčiau vartoję pacientai gavo 2,5 mg/kg per savaitę atitinkančią bevacizumabo dozę. Galimybė palyginti atskirais tyrimais nustatyta veiksmingumą ir saugumą ribota dėl tyrimų skirtumų, ypač susijusių su pacientų populiacijomis, ankstesniu bevacizumabo vartojimu ir chemoterapijos režimais. Tiek skiriant 5 mg/kg per savaitę, tiek 2,5 mg/kg per savaitę atitinkančias bevacizumabo dozes nustatyta statistiškai reikšminga nauda vertinant bendrą išgyvenamumą (BI) (RS 0,751 tyrimo E3200; RS 0,81 tyrimo ML18147) ir IILP (RS 0,518 tyrimo E3200; RS 0,68 tyrimo ML18147). Vertinant saugumą, bendrasis 3–5 laipsnių nepageidaujamų reakcijų dažnis tyrimo E3200 buvo didesnis nei tyrimo ML18147.

Metastazavęs krūties vėžys (mKV)

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

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

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

Papildomi duomenys apie kiekvieną tyrimą ir gautus rezultatus pateikti toliau.

ECOG E2100

Tyrimas E2100 buvo atvirasis atsitiktinių imčių, aktyviai kontroliuojamas daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriuo vertintas bevacizumabo ir paklitakselio derinys vietiškai atsinaujinusių arba metastazavusių krūties vėžiu sergantiems pacientams, kuriems anksčiau netaikyta lokaliai atsinaujinusių ir metastazavusių ligos chemoterapija. Pacientai atsitiktinių imčių būdu paskirti vartoti paklitakselį vieną (90 mg/m² dozė, per 1 val. suleidžiamą į veną kartą per savaitę, gydymą tęsiant tris iš keturių savaitių) arba kartu su bevacizumabu (10 mg/kg infuzija į veną kas dvi savaitės). Pacientams, kuriems metastazavusiai ligai gydyti anksčiau taikyta hormonų terapija, dalyvauti leista. Pacientams, kuriems taikyta adjuvantinė taksanų terapija, leista dalyvauti, tik jeigu gydymas buvo baigtas ne mažiau kaip 12 mėnesių prieš įtraukimą į tyrimą. Dauguma iš 722 tiriamų pacientų HER2 ligos rodmuo buvo neigiamas (90 %), nedaugelio pacientų būklė buvo nežinoma (8 %) arba patvirtintas HER2 ligos rodmuo teigiamas (2 %); pacientai anksčiau gydyti trastuzumabu arba šis gydymas jiems laikytas netinkamu. Be to, 65 % pacientų anksčiau taikyta adjuvantinė chemoterapija, įskaitant 19 %, anksčiau vartojusių taksanus, ir 49 % – anksčiau vartojusių antraciklinus. Pacientai, turintys centrinės nervų sistemos metastazių, įskaitant anksčiau gydytas ar rezekuotas galvos smegenų pažaidas, iš tyrimo pašalinti.

Tyrimo E2100 pacientai gydyti iki ėmė progresuoti liga. Atvejais, kai reikėjo anksčiau laiko nutraukti chemoterapiją, gydymas vien bevacizumabu tęstas, kol ėmė progresuoti liga. Pacientų duomenys įvairiose tyrimo grupėse buvo panašūs. Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP), nustatytas pagal tyrimo tyrėjų ligos progresavimo vertinimą. Be to, taip pat atlikta nepriklausoma pagrindinės vertinamosios baigties peržiūra. Tyrimo rezultatai pateikti 10 lentelėje.

10 lentelė. Tyrimo E2100 veiksmingumo rezultatai

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo				
	Tyrėjų vertinimas*		NPK vertinimas	
	Paklitakselis (n = 354)	Paklitakselis ir bevacizumabas (n = 368)	Paklitakselis (n = 354)	Paklitakselis ir bevacizumabas (n = 368)
IILP mediana (mėnesiai)	5,8	11,4	5,8	11,3
Rizikos santykis (95 % PI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p vertė	<0,0001		<0,0001	
Atsako dažniai (pacientų, kurių ligą galima įvertinti matuojant)				
	Tyrėjų vertinimas		NPK vertinimas	
	Paklitakselis (n = 273)	Paklitakselis ir bevacizumabas (n = 252)	Paklitakselis (n = 243)	Paklitakselis ir bevacizumabas (n = 229)
Pacientų, kuriems nustatytas objektyvusis atsakas, dalis (%)	23,4	48,0	22,2	49,8
p vertė	<0,0001		<0,0001	

* pirminė analizė

Bendrasis išgyvenamumas		
	Paklitakselis (n = 354)	Paklitakselis ir bevacizumabas (n = 368)
BI mediana (mėnesiai)	24,8	26,5
Rizikos santykis (95 % PI)	0,869 (0,722; 1,046)	
p vertė	0,1374	

Bevacizumabo klinikinė nauda, įvertinta pagal IILP (įskaitant remisijos laikotarpį, metastazių vietų skaičių, ankstesnį adjuvantinės chemoterapijos taikymą ir estrogenų receptorius (ER)), nustatyta visų tyrimo pogrupių pacientams.

AVF3694g

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

Chemoterapijos būdas buvo pasirenkamas tyrėjų nuožiūra iki randomizacijos santykiu 2:1 į gydymo arba chemoterapija ir bevacizumabu, arba chemoterapija ir placebo grupes. Pacientams galėjo būti skiriama chemoterapija kapecitabinu, taksanais (su baltymais sujungtu paklitakseliu, docetakseliu), antraciklinų preparatais (doksorubicinu/ciklofosfamidu, epirubicinu/ciklofosfamidu, 5-fluorouracilu/doksorubicinu/ciklofosfamidu, 5-fluorouracilu/epirubicinu/ciklofosfamidu), jų skiriant kas tris savaites (q3w). Bevacizumabo buvo skiriama 15 mg/kg kūno svorio dozė q3w 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. Pirminė vertinamoji tyrimo baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP), kuris nustatytas remiantis tyrėjų vertinimu. Be to, pirminė vertinamoji tyrimo baigtis taip pat buvo įvertinta nepriklausomo priežiūros komiteto.

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

11 lentelė. AVF3694g tyrimo veiksmingumo rezultatai: kapecitabino^a ir Bevacizumabo /placebo (Cap+ Bevacizumabo/PI) kohorta

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo ^b				
	Tyrėjo vertinimas		Nepriklausomo priežiūros komiteto vertinimas	
	Cap + PI (n=206)	Cap + Bevacizumabas (n=409)	Cap + PI (n=206)	Cap + Bevacizumabas (n=409)
IILP mediana (mėnesiais)	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 + PI (n=161)		Cap + Bevacizumabas (n=325)	
Procentinė pacientų, kuriems nustatytas objektyvus atsakas, dalis	23.6		35.4	
p reikšmė	0.0097			
Bendrasis išgyvenamumas ^b				
Rizikos santykis (95% PI)	0.88 (0.69; 1.13)			
p reikšmė (žvalgomoji)	0.33			

^a po 1000 mg/m² kūno paviršiaus ploto du kartus per parą, vartojant per burną 14 dienų ir skiriant kas 3 savaites.

^b Stratifikuota 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 pradėdant gydymą ne pagal protokolą metu.

Buvo atlikta nestratifikuota IILP duomenų (tyrėjo 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.

Nesmulkialastelinis plaučių vėžys (NSLPV)

Pirmaeilis neplokščialastelinio NSLPV gydymas kartu su platinos chemoterapija

Pacientų, sergančių neplokščialastelinio nesmulkialastelinio plaučių vėžiu (NSLPV), pirmaeilis gydymas bevacizumabu, skiriamu papildomai su platinos chemoterapija, vertintas tyrimais E4599 ir BO17704. Nauda bendrajam išgyvenamumui nustatyta tyrimu E4599 skiriant 15 mg/kg bevacizumabo dozę kas 3 sav. Tyrimas BO17704 parodė, kad ir 7,5 mg/kg kas 3 sav., ir 15 mg/kg kas 3 sav. skiriamos bevacizumabo dozės pailgina išgyvenamumo be ligos progresavimo laikotarpį ir atsako dažnį.

E4599

E4599 – tai buvo atvirasis atsitiktinių imčių, aktyviai kontroliuojamas daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriuo vertintas pirmaeilis gydymas bevacizumabu, jo skiriant pacientams, sergantiems

vietiskai pažengusiu (IIIb stadijos su piktybine eksudacija į pleuros ertmę), metastazavusiu arba atsinaujinusių NSLPV, kai histologiškai daugiausiai nustatoma kitokių nei plokščiųjų ląstelių.

Pacientai atsitiktinių imčių būdu paskirti į platinos chemoterapijos (paklitakselio 200 mg/m² ir karboplatinos (PK), AUC = 6,0; abu skiriant infuzijos į veną būdu 1-ąją kiekvieno 3 savaičių ciklo parą, gydymą tęsiant iki 6 ciklų, arba PK derinį su 15 mg/kg bevacizumabo doze, skiriama infuzijos į veną būdu 1-ąją kiekvieno 3 savaičių ciklo parą. Baigus šešių ciklų karboplatinos ir paklitakselio chemoterapijos kursą ar chemoterapiją nutraukus anksčiau laiko, bevacizumabo + karboplatinos ir paklitakselio grupės pacientams toliau taikyta bevacizumabo monoterapija vaisto skiriant kas 3 savaites, kol pradėjo progresuoti liga. Į šias dvi grupes atsitiktinių imčių būdu suskirstyti 878 pacientai.

Tyrimo metu 32,2 % (136/422) tiriamojo vaisto grupės pacientų gavo 7–12 bevacizumabo dozių, o 21,1 % (89/422) pacientų – 13 arba daugiau bevacizumabo dozių.

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

12 lentelė. Tyrimo E4599 veiksmingumo rezultatai

	1 grupė	2 grupė
	Karboplatina/paklitakselis	Karboplatina/paklitakselis + bevacizumabas 15 mg/kg kas 3 savaites
Pacientų skaičius	444	434
Bendrasis 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)	
Bendrasis atsako dažnis		
Dažnis (procentais)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

Žvalgomoji analizė parodė, kad bevacizumabo nauda bendrajam išgyvenamumui buvo mažesnė pacientų, kuriems histologiškai nustatyta ne adenokarcinoma, pogrupyje.

BO17704

Tyrimas BO17704 buvo atsitiktinių imčių, dvigubai aklas III fazės tyrimas, kuriuo tirtas bevacizumabo, skiriamo papildomai su cisplatinu ir gemcitabinu, poveikis, palyginti su placebo, cisplatinu ir gemcitabinu, pacientams, sergantiems vietiskai pažengusiu (IIIb stadijos su viršraktikaulinių limfmazgių metastazėmis arba su piktybine eksudacija į krūtinplėvės ar širdiplėvės ertmę), metastazavusiu arba atsinaujinusių neplokščialąstelinio NSLPV, kuriems anksčiau netaikyta chemoterapija. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo; viena iš šalutinių tyrimo vertinamųjų baigčių buvo bendroji išgyvenimo trukmė.

Pacientai atsitiktinių imčių būdu paskirti į platinos chemoterapijos (cisplatinos 80 mg/m² i.v. infuzija kiekvieno 3 savaičių ciklo 1-ąją parą ir gemcitabino 1250 mg/m² infuzija į veną 1-ąją ir 8-ąją to paties ciklo paromis, gydymą tęsiant iki 6 ciklų (CG)) kartu su placebo grupę arba CG kartu su 7,5 arba 15 mg/kg bevacizumabo, skiriamo i.v. infuzijos būdu 1-ąją kiekvieno 3 savaičių ciklo parą, grupę. Grupių, kuriose vartota bevacizumabo, pacientai galėjo vartoti vien bevacizumabą kas 3 savaites, kol ėmė progresuoti liga arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. Tyrimo rezultatai rodo, kad 94 % (277/296) pacientų, kurie atitiko kriterijus, 7-ąją ciklą vartojo vien bevacizumabą. Didelei daliai pacientų (maždaug 62 %) taikytos įvairios protokole nenurodytos vėžio terapijos, kurios galėjo paveikti bendrojo išgyvenamumo analizės rezultatus.

Veiksmingumo rezultatai pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. Tyrimo BO17704 veiksmingumo rezultatai

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

^a pacientai, kurių ligą galima buvo įvertinti matuojant pradinio vertinimo metu

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

Pirmaeilis neplokščialąstelinio NSLPV esant EGFR aktyvinančių mutacijų gydymas kartu su erlotinibu

JO25567

Tyrimas JO25567 buvo atsitiktinių imčių atvirasis daugiacentris II fazės tyrimas, atliktas Japonijoje ir skirtas bevacizumabo, vartojamo kartu su erlotinibu, veiksmingumui ir saugumui įvertinti pacientams, kurie serga neplokščialąstelinio NSLPV esant EGFR aktyvinančių mutacijų (19 egzono iškrita (delecija) arba 21 egzono L858R mutacija) ir kuriems anksčiau netaikyta sisteminė terapija IIIB / IV stadijos arba recidyvavusiai ligai gydyti.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IbLP), nustatytas pagal nepriklausomos peržiūros įstaigos vertinimą. Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas, atsako dažnis, ligos kontrolės rodiklis, atsako trukmė ir saugumas.

Prieš pacientų atranką nustatyta kiekvieno paciento EGFR mutacijų būklė ir 154 pacientams atsitiktinių imčių būdu skirta vartoti erlotinibą + bevacizumabą (150 mg erlotinibo per burną kasdien + bevacizumabas [15 mg/kg į veną kas 3 savaites]) arba vien erlotinibą (150 mg per burną kasdien), gydymą tęsiant iki ligos progresavimo (LP) arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Nesant LP, nutraukus vieno tiriamojo vaisto vartojimą erlotinibo + bevacizumabo grupėje kitas tiriamasis vaistas vartotas toliau, kaip nurodyta tyrimo protokole.

Tyrimo veiksmingumo rezultatai pateikti 14 lentelėje.

14 lentelė. Tyrimo JO25567 veiksmingumo rezultatai

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

[#] Iš viso atsitiktinių imčių būdu atrinkti 154 pacientai (fizinė būklė įvertinta 0 arba 1 balu pagal ECOG), tačiau du iš atrinktų pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime prieš bet kurio tiriamojo vaisto skyrimą.

[^] Nepriklausoma koduotų duomenų peržiūra (protokole apibūdinta pirminė analizė).

* Žvalgomoji analizė: galutinė BI analizė duomenų rinkimo pabaigos dieną 2017 m. spalio 31 d., apie 59 % pacientų buvo mirę.

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis pagal nestratifikuotą Kokso (Cox) regresijos analizę; NP – nepasiekta.

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

Išplitusio ir (arba) metastazavusio inkstų ląstelių vėžio pirmaeilis gydymas bevacizumabu kartu su interferonu alfa-2a (BO17705)

Tai buvo III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai aklas tyrimas, kuriuo vertintas bevacizumabo su interferonu (IFN) alfa-2a derinio, skiriamo pirmaeiliam mILV gydymui, veiksmingumas ir saugumas, palyginti su gydymu vien IFN alfa-2a. Atsitiktinių imčių būdu atrinktiems 649 pacientams (641 gydytam) nustatytas ≥ 70 % fizinės būklės indeksas pagal Karnofskį (angl. *Karnofsky Performance Status*, KPS), jie neturėjo CNS metastazių ir jų organai veikė tinkamai. Dėl pirminės inkstų ląstelių karcinomos pacientams atlikta nefrektomija. 10 mg/kg bevacizumabo skirta kas 2 savaites iki ėmė progresuoti liga. IFN alfa-2a, skirto iki 52 savaičių arba iki ėmė progresuoti liga, vartota rekomenduojama pradinė 9 MTV dozė tris kartus per savaitę, leidžiant sumažinti dozę iki 3 MTV tris kartus per savaitę per 2 titravimo etapus. Pacientai suskirstyti pagal šalį ir Motzer indeksą, o gydomos grupės buvo gerai subalansuotos pagal prognozės veiksnius.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas; viena iš šalutinių tyrimo vertinamųjų baigčių buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo. Su IFN alfa-2a papildomai vartojant bevacizumabo reikšmingai pagerėjo IILP ir objektyvusis naviko reagavimo dažnis. Šiuos rezultatus patvirtino nepriklausomas radiologinis vertinimas. Visgi pagrindinės vertinamosios baigties – bendrojo išgyvenamumo rodiklio – pagerėjimas 2 mėnesiais buvo nereikšmingas (RS = 0,91). Didelei daliai pacientų (maždaug 63 % IFN / placebo ir 55 % bevacizumabo / IFN grupėse) po tyrimo taikytos įvairios nespecifinės vėžio terapijos, įskaitant gydymą priešnavikiniais vaistais, kurios galėjo paveikti bendrojo išgyvenamumo analizės rezultatus.

Veiksmingumo rezultatai pateikti 15 lentelėje.

15 lentelė. Tyrimo BO17705 veiksmingumo rezultatai

	BO17705	
	Placebas + IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Pacientų skaičius	322	327
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Mediana (mėnesiais)	5,4	10,2
Rizikos santykis		0,63
95 % PI		0,52, 0,75 (p vertė <0,0001)
Objektyvusis atsako dažnis (%) pacientams, kurių liga galima įvertinti matuojant		
n	289	306
Atsako dažnis	12,8 %	31,4 %
		(p vertė <0,0001)

^a Interferonas alfa-2a, 9 MTV 3x / sav.

^b Bevacizumabas, 10 mg/kg kas 2 sav.

Bendrasis išgyvenamumas		
Mediana (mėnesiais)	21,3	23,3
Rizikos santykis		0,91
95 % PI		0,76, 1,10 (p vertė = 0,3360)

Pagal žvalgomąjį daugiamačį Cox regresijos modelį, taikant atgalinę atranką, nustatyta, kad su išgyvenamumu (nepriklausomai nuo gydymo) stipriai susiję šie prognozės veiksniai: lytis, baltųjų kraujo ląstelių skaičius, kraujo plokštelės, kūno svorio praradimas per 6 mėnesius prieš įtraukimą į tyrimą, metastazių vietų skaičius, tikslinių pažaidų ilgiausių diametrų suma, indeksas pagal Motzer. Atlikus korekciją pagal šiuos pradinio vertinimo veiksnius apskaičiuotas rizikos santykis = 0,78 (95 % PI [0,63; 0,96], p = 0,0219), reiškianti mirties rizikos sumažėjimą 22 % bevacizumabo + IFN alfa-2a grupės pacientams, palyginti su IFN alfa-2a grupe.

Devyniasdešimt septyniems (97) IFN alfa-2a grupės pacientams ir 131 bevacizumabo grupės pacientui IFN alfa-2a dozė sumažinta nuo 9 MTV iki 6 arba 3 MTV, vaisto skiriant tris kartus per savaitę, kaip iš anksto nurodyta protokole. 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 reiškinių atitinkamai 73 %, 52 % ir 21 %, palyginti su 61 %, 43 % ir 17 % bendrosios pacientų populiacijos, vartojančios bevacizumabo+IFN alfa-2a.

AVF2938

Tai buvo atsitiktinių imčių, dvigubai aklas II fazės klinikinis tyrimas, kuriuo tirtas 10 mg/kg bevacizumabo kas 2 savaites vartojimo režimas, lyginant su režimu, kurį taikant ta pati bevacizumabo dozė skirta su 150 mg per parą erlotinibo pacientams, sergantiems metastazavusiu šviesiųjų inksto ląstelių ILV. Šiame tyrime į gydymo grupes atsitiktinių imčių būdu suskirstyti iš viso 104 pacientai: 53 į 10 mg/kg bevacizumabo kas 2 savaites plus placebo grupę, o 51 į 10 mg/kg bevacizumabo kas 2 savaites plus 150 mg erlotinibo kasdien grupę. Pagrindinės vertinamosios baigties analizė skirtumų bevacizumabo + placebo grupėje ir bevacizumabo + erlotinibo grupėje neparodė (IILP mediana buvo 8,5, palyginti su 9,9 mėn.). Septyniems pacientams kiekvienoje grupėje nustatytas objektyvusis atsakas. Gydymą bevacizumabu papildžius erlotinibu, BI (RS = 1,764; p = 0,1789), objektyviojo atsako trukmė (6,7; plg. su 9,1 mėn.) arba laikotarpis iki simptomų progresavimo (RS = 1,172; p = 0,5076) nepagerėjo.

AVF0890

Tai buvo atsitiktinių imčių II fazės tyrimas, atliktas bevacizumabo veiksmingumui ir saugumui

palyginti su placebo. Iš viso 116 pacientų atsitiktinių imčių būdu suskirstyta vartoti 3 mg/kg bevacizumabo kas 2 savaites (n = 39), 10 mg/kg bevacizumabo kas 2 savaites (n = 37) arba placebo (n = 40). Tarpinė analizė parodė, kad laikas iki ligos progresavimo reikšmingai pailgėjo 10 mg/kg grupėje, palyginti su placebo grupe (rizikos santykis 2,55; p <0,001). 3 mg/kg grupėje, palyginti su placebo grupe, vertinant laiką iki ligos progresavimo nustatytas nedidelis skirtumas, reiškiantis ribinį reikšmingumą (rizikos santykis 1,26; p = 0,053). Keturiems pacientams nustatytas objektyvusis (dalinis) atsakas, jie visi vartojo 10 mg/kg bevacizumabo; OAD 10 mg/kg dozės grupėje siekė 10 %.

Epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ir pirminis pilvaplėvės vėžys

Pirmaeilis kiaušidžių vėžio gydymas

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

GOG-0218

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

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

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

- CPP šaka: skirti penki placebo ciklai (pradedant nuo 2-ojo ciklo) kartu su šešiais 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 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 bevacizumabo (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 šakose); jų amžiaus mediana buvo 60 metų CPP ir CPB15 šakose bei 59 metai CPB15+ šakoje; o 29% pacienčių CPP ir CPB15 šakose bei 26% pacienčių CPB15+ šakoje buvo vyresnės kaip 65 metų. Iš viso maždaug 50% pacienčių būklė pagal GOG PS skalę buvo įvertinta 0 balų tyrimo pradžioje, 43% pacienčių būklė pagal GOG PS skalę buvo 1 balas, o 7% - 2 balai. Daugumai pacienčių buvo nustatytas epitelinis kiaušidžių vėžys (82% pacienčių CPP ir CPB15 šakose, 85% CPB15+ šakoje), mažesnei daliai – pirminis pilvaplėvės erkmės vėžys (16% pacienčių CPP šakoje, 15% CPB15 šakoje ir 13% CPB15+ šakoje) bei kiaušintakių vėžys (1% pacienčių CPP šakoje, 3% CPB15 šakoje ir 2% CPB15+ šakoje). Daugumai pacienčių nustatytas histologinis serozinės adenokarcinomos tipas (85% pacienčių CPP ir CPB15 šakose, 86% CPB15+ šakoje). Iš viso maždaug 34% pacienčių nustatytas III stadijos pagal FIGO klasifikaciją vėžys, kuris buvo optimaliai rezekuotas, tačiau

nustatytas didelis išlikęs auglys, 40% pacienčių nustatytas III stadijos vėžys, kuris buvo suboptimaliai rezekuotas, o 26% pacienčių nustatytas IV stadijos vėžys.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumo iki ligos progresavimo (IILP) trukmė, remiantis 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+ šaka), nustatyta kliniškai reikšmingai ir statistiškai patikimai pailgėjusi IILP trukmė.

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

Šio tyrimo rezultatų santrauka pateikta 16 lentelėje.

16 lentelė. GOG-0218 tyrimo veiksmingumo rezultatai

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo ¹			
	CPP (n=625)	CPB15 šaka (n=625)	CPB15+ šaka (n=623)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	10.6	11.6	14.7
Rizikos santykis (95% PI) ²		0.89 (0.78, 1.02)	0.70 (0.61, 0.81)
p reikšmė ^{3,4}		0.0437	< 0.0001
Objektyvaus atsako dažnis ⁵			
	CPP šaka (n=396)	CPB15 šaka (n=393)	CPB15 + šaka (n=403)
Pacienčių dalis, kurioms nustatytas objektyvus atsakas (%)	63.4	66.2	66.0
p reikšmė		0.2341	0.2041
Bendras išgyvenamumas ⁶			
	CPP šaka (n=625)	CPB15 šaka (n=625)	CPB15 + šaka (n=623)
Bendrojo išgyvenamumo mediana (mėnesiais)	40.6	38.8	43.8
Rizikos santykis (95 % PI) ²		1.07 (0.91, 1.25)	0.88 (0.75, 1.04)
p reikšmė ³		0.2197	0.0641

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

² Lyginant su kontroline grupe; stratifikuotas rizikos santykis.

³ p reikšmė pagal vienakryptę log-rank analizę.

⁴ p reikšmės riba 0,0116.

⁵ Pacientės, kurių liga tyrimo pradžioje buvo išmatuojama.

⁶ Galutinė bendro išgyvenamumo analizė atlikta tuomet, kai mirė 46,9 % pacienčių.

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

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

IILP trukmės analizės pacienčių pogrupiuose pagal ligos stadiją ir auglio rezekcijos pobūdį rezultatų santrauka pateikta 17 lentelėje. Šie rezultatai rodo 16 lentelėje 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 šaka (n=219)	CPB15 šaka (n=204)	CPB15+ šaka (n=216)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	12.4	14.3	17.5
Rizikos santykis (95 % PI) ⁴		0.81 (0.62, 1.05)	0.66 (0.50, 0.86)
Randomizuotos pacientės, kurioms nustatytas III stadijos vėžys, kuris buvo suboptimaliai rezekuotas ³			
	CPP šaka (n=253)	CPB15 šaka (n=256)	CPB15+ šaka (n=242)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	10.1	10.9	13.9
Rizikos santykis (95 % PI) ⁴		0.93 (0.77, 1.14)	0.78 (0.63, 0.96)
Randomizuotos pacientės, kurioms nustatytas IV stadijos vėžys			
	CPP šaka (n=153)	CPB15 šaka (n=165)	CPB15+ šaka (n=165)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	9.5	10.4	12.8
Rizikos santykis (95% PI) ⁴		0.90 (0.70, 1.16)	0.64 (0.49, 0.82)

¹ Tyrėjo 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.

² Kai nustatytas didelis išlikęs auglys.

³ 3,7% iš visų randomizuotų pacienčių nustatytas IIIB stadijos auglys.

4 Lyginant su kontroline grupe.

BO17707 (ICON7)

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

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

Iš viso 1528 pacientės atsitiktinių imčių būdu lygiomis dalimis buvo suskirstytos į dvi toliau nurodytas gydymo šakas:

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

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

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

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

Šio tyrimo rezultatų santrauka pateikta 18 lentelėje.

18 lentelė. BO17707 (ICON7) tyrimo veiksmingumo rezultatai

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
IILP trukmės mediana (mėnesiai) ²	CP šaka (n=764) 16.9	CPB7.5+ šaka (n=764) 19.3
Rizikos santykis [95 % PI] ²	0.86 [0.75; 0.98] (p reikšmė = 0.0185)	
Objektyvaus atsako dažnis ¹		
Atsako dažnis	CP šaka (n=277) 54.9%	CPB7.5+ šaka (n=272) 64.7%
	(p reikšmė = 0.0188)	
Bendras išgyvenamumas ³		
Mediana (mėnesiai)	CP šaka (n=764) 58.0	CPB7.5+ šaka (n=764) 57.4
Rizikos santykis [95 % PI]	0.99 [0.85; 1.15] (p reikšmė = 0.8910)	

¹ Pacientėms, kurių liga tyrimo pradžioje buvo išmatuojama.

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

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

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

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}		
	CP šaka (n=368)	CPB7.5+ šaka (n=383)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	17.7	19.3
Rizikos santykis (95 % PI) ⁴		0.89 (0.74, 1.07)
Randomizuotos pacientės, kurioms nustatytas III stadijos vėžys, kuris buvo suboptimaliai rezekuotas ³		
	CP šaka (n=154)	CPB7.5+ šaka (n=140)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	10.1	16.9
Rizikos santykis (95 % PI) ⁴		0.67 (0.52, 0.87)
Randomizuotos pacientės, kurioms nustatytas IV stadijos vėžys		
	CP šaka (n=97)	CPB7.5+ šaka (n=104)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	10.1	13.5
Rizikos santykis (95 % PI) ⁴		0.74 (0.55, 1.01)

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

² Kai nustatytas didelis išlikęs auglys arba jo nenustatyta.

³ 5,8% iš visų randomizuotų pacienčių nustatytas IIIB stadijos auglys.

⁴ Lyginant su kontroline grupe.

Recidyvavęs kiaušidžių vėžys

Bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas, vaisto skiriant pacienčių, sergančių recidyvavusiu epitelinu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplėvės vėžiu, gydymui, buvo tirti atlikus tris III fazės tyrimus (AVF4095g, MO22224 ir GOG-0213), kuriuose dalyvavo skirtingos pacienčių populiacijos ir buvo skiriami skirtingi chemoterapijos deriniai.

- AVF4095g tyrimo metu buvo vertinamas bevacizumabo veiksmingumas ir saugumas derinyje su karboplatina ir gemcitabinu, vėliau skiriant vien bevacizumabo, pacientėms, sirgusioms platinos preparatams jautriu recidyvavusiu epitelinu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplėvės vėžiu.
- GOG-0213 tyrimo metu buvo vertinami bevacizumabo veiksmingumas ir saugumas derinyje su karboplatina ir paklitakseliu, vėliau skiriant vien bevacizumabo, pacientėms, sirgusioms platinos preparatams jautriu recidyvavusiu epitelinu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplėvės vėžiu.
- MO22224 tyrimo metu buvo vertinamas bevacizumabo veiksmingumas ir saugumas derinyje su paklitakseliu, topotekanu ar pegiliuotu liposominiu doksorubicinu pacientėms, sirgusioms platinos preparatams atspariu recidyvavusiu epitelinu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplėvės vėžiu.

AVF4095g

Bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas, vaisto skiriant pacientėms, kurioms nustatytas platinos preparatams jautrus recidyvavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminis pilvaplėvės vėžys ir kurioms prieš tai nebuvo skirtas chemoterapijos režimas dėl recidyvavusios ligos ir prieš tai nebuvo skirtas gydymas bevacizumabu, buvo įvertinti atlikus III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą (AVF4095g). Tyrimo metu buvo lyginamas prie chemoterapijos

karboplatina ir gemcitabinu pridėto bevacizumabo (vėliau tęsiant vien bevacizumabo skyrimą) poveikis ligos progresavimui su vien karboplatinės ir gemcitabino poveikiu.

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

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

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

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

Šio tyrimo rezultatų santrauka pateikta 20 lentelėje.

20 lentelė. AVF4095 tyrimo veiksmingumo rezultatai

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo	Tyrėjo vertinimas		Nepriklausomas vertinimas	
	Placebas + C/G (n=242)	Bevacizumabas + C/G (n=242)	Placebas + C/G (n=242)	Bevacizumabas + C/G (n=242)
<i>Perskaičiuota atsižvelgus į ne pagal protokolą skirtą gydymą</i>				
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	8.4	12.4	8.6	12.3
Rizikos santykis (95% PI)	0.524 [0.425, 0.645]		0.480 [0.377, 0.613]	
p reikšmė	<0.0001		<0.0001	
<i>Neperskaičiuota atsižvelgus į ne pagal protokolą skirtą gydymą</i>				
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	8.4	12.4	8.6	12.3
Rizikos santykis (95% CI)	0.484 [0.388, 0.605]		0.451 [0.351, 0.580]	
p reikšmė	<0.0001		<0.0001	

Objektyvaus atsako dažnis				
	Tyrejo vertinimas		Nepriklausomas vertinimas	
	Placebas + C/G (n=242)	Bevacizumaba s + C/G (n = 242)	Placebas+ C/G (n=242)	Bevacizumaba s + C/G (n=242)
Pacientų dalis (%), kuriems nustatytas objektyvus atsakas	57.4%	78.5%	53.7%	74.8%
p reikšmė	< 0.0001		< 0.0001	
Bendras išgyvenamumas				
	Placebas + C/G (n=242)		Bevacizumaba s + C/G (n=242)	
Mediana (mėnesiais)	32.9		33.6	
Rizikos santykis (95 % PI)	0.952 [0.771, 1.176]			
p reikšmė	0.6479			

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

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

Laikas nuo paskutiniojo gydymo platinos preparatais iki ligos recidyvo	Tyrejo vertinimas	
	Placebas + C/G (n=242)	Bevacizumabas + C/G (n=242)
6-12 mėnesių (n=202)		
Mediana	8.0	11.9
Rizikos santykis (95% PI)	0.41 (0.29 - 0.58)	
> 12 mėnesių (n=282)		
Mediana	9.7	12.4
Rizikos santykis (95% PI)	0.55 (0.41 – 0.73)	

GOG-0213

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

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

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

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

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

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

Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Bendrasis išgyvenamumas (BI)	CP (n=336)	CPB (n=337)
BI trukmės mediana (mėnesiais)	37.3	42.6
Rizikos santykis (95 % PI) (eDAF) ^a	0.823 [PI: 0.680, 0.996]	
p reikšmė	0.0447	
Rizikos santykis (95 % PI) (registracijos forma) ^b	0.838 [PI: 0.693, 1.014]	
p reikšmė	0.0683	
Antrinė vertinamoji baigtis		
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP)	CP (n=336)	CPB (n=337)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	10.2	13.8
Rizikos santykis (95 % PI)	0.613 [CI: 0.521, 0.721]	
p reikšmė	<0.0001	

¹ Galutinė analizė.

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

^a Rizikos santykis buvo apskaičiuotas naudojant *Cox* proporcinės rizikos analizės modelį, stratifikuojant pagal gydymo be platinos preparatų laikotarpio trukmę iki įtraukimo į šį klinikinį tyrimą, nustatytą remiantis eDAF (elektroninės duomenų anketos formos) duomenimis, ir antrinės chirurginės naviko tūrio sumažinimo (angl. *Debulking*) operacijos atlikimą (TAIP arba NE; TAIP –randomizuotos atlikti citoredukcinę operaciją arba randomizuotos neatlikti citoredukcinės operacijos; NE – nebuvo tinkamos atlikti citoredukcinę operaciją arba jos atsisakė).

^b Stratifikuota pagal laikotarpio neskiriant gydymo trukmę iki įtraukimo į šį klinikinį tyrimą, nustatytą remiantis registracijos formos duomenimis, ir antrinės chirurginės naviko tūrio sumažinimo operacijos atlikimą (TAIP arba NE).

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

MO22224

MO22224 tyrimo metu buvo vertinamas bevacizumabo veiksmingumas ir saugumas derinyje su chemoterapija pacientėms, sirgusioms platinos preparatams atspariu recidyvavusiu epitelinu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminių pilvaplėvės vėžiu. Šis tyrimas buvo atviras, atsitiktinių imčių, dviejų grupių, III fazės tyrimas, kurio metu vertintas bevacizumabo ir chemoterapijos derinio (CT+BV) poveikis bei jis lygintas su vien chemoterapijos poveikiu (CT).

Į šį tyrimą buvo įtraukta iš viso 361 pacientė, ir jo metu buvo skiriama arba vien chemoterapija (paklitakseliu, topotekanu ar pegiliuotu liposominiu doksorubicinu (PLD), arba jos derinys su bevacizumabu:

- CT grupė (vien chemoterapija):
 - Paklitakselio po 80 mg/m² kūno paviršiaus ploto, skiriant 1 valandos trukmės infuziją į veną 1-ąją, 8-ąją, 15-ąją ir 22-ąją dienomis kas 4 savaites;
 - Topotekano po 4 mg/m² kūno paviršiaus ploto, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis kas 4 savaites; arba kitaip skiriant po 1,25 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę 30 minučių trukmės infuzijos būdu 1–5-ąją dienomis kas 3 savaites;
 - PLD po 40 mg/m² kūno paviršiaus ploto, skiriant 1 mg/min. greičiu infuziją į veną tik 1-ąją dieną kas 4 savaites. Po 1-ojo ciklo vaisto buvo galima skirti 1 valandos trukmės infuzijos būdu.
- CT+BV grupė (chemoterapija ir bevacizumabas):
 - Pasirinkta chemoterapija buvo skiriama derinyje su bevacizumabu, pastarojo skiriant po 10 mg/kg kūno svorio dozę į veną kas 2 savaites (arba po 15 mg/kg kūno svorio dozę kas 3 savaites, jei vartota kartu su topotekano 1,25 mg/m² kūno paviršiaus ploto doze 1–5-ąją dienomis kas 3 savaites).

Į tyrimą buvo įtraukiamos pacientės, kurioms nustatytas epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminis pilvaplėvės vėžys ir kurioms liga progresavo per <6 mėnesius nuo anksčiau skirto gydymo platinos preparatais, kurį sudarė mažiausiai 4 gydymo platinos preparatais ciklai. Pacientėms tikėtina gyvenimo trukmė turėjo būti ≥ 12 savaičių, ir joms anksčiau negalėjo būti skirta radioterapija dubens ar pilvo srityse. Daugeliui pacienčių nustatyta IIIC ar IV stadijos liga pagal FIGO klasifikaciją. Daugeliui abiejų grupių pacienčių būklė pagal ECOG PS skalę įvertinta 0 balų (CT grupėje 56,4 % pacienčių, lyginant su 61,2 % CT + BV grupėje). Procentinė pacienčių, kurių būklė pagal ECOG PS skalę įvertinta 1 balu arba ≥ 2 balais, dalis CT grupėje buvo 38,7 % ir 5,0 %, o CT + BV grupėje buvo 29,8 % ir 9,0 %. Turima informacijos apie 29,3 % pacienčių rasę, ir beveik visos pacientės buvo baltaodės. Pacienčių amžiaus mediana buvo 61,0 metai (svyravo nuo 25 iki 84 metų). Iš viso 16 pacienčių (4,4 %) buvo > 75 metų amžiaus. Bendrasis tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo dėl pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo 8,8 % CT grupėje ir 43,6 % CT + BV grupėje (daugiausia dėl 2-3-iojo sunkumo laipsnių nepageidaujamų reiškinių), laiko iki vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo mediana CT + BV grupėje buvo 5,2 mėnesio, lyginant su 2,4 mėnesio CT grupėje. Vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo dėl pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių dažnis > 65 metų pacienčių pogrupyje buvo 8,8 % CT grupėje ir 50,0 % CT + BV grupėje. IILP rodiklio rizikos santykis < 65 metų ir ≥ 65 metų pacienčių pogrupiuose atitinkamai buvo 0,47 (95 % PI: 0,35, 0,62) ir 0,45 (95 % PI: 0,31, 0,67).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo, o antrinės vertinamosios baigtys apėmė objektyvaus atsako dažnį ir bendrąjį išgyvenamumą. Tyrimo rezultatai pateikiami 23 lentelėje.

23 lentelė. MO22224 tyrimo veiksmingumo rezultatai

Pirminė vertinamoji baigtis		
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo*		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Mediana (mėnesiais)	3.4	6.7
Rizikos santykis (95% PI)	0.379 [0.296, 0.485]	
p reikšmė	<0.0001	
Antrinės vertinamosios baigtys		
Objektyvaus atsako dažnis**		
	CT (n=144)	CT+BV (n=142)
Pacienčių, kurioms nustatytas objektyvus atsakas, dalis %	18 (12.5%)	40 (28.2%)
p reikšmė	0.0007	
Bendrasis išgyvenamumas (galutinė analizė)***		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Mediana (mėnesiais)	13.3	16.6
Rizikos santykis (95% PI)	0.870 [0.678, 1.116]	
p reikšmė	0.2711	

Visos šioje lentelėje pateikiamos analizės yra stratifikuotos analizės.

* Pirminė analizė atlikta su iki 2011 m. lapkričio 14 d. surinktais duomenimis.

** Randomizuotos pacientės, kurioms tyrimo pradžioje nustatyta išmatuojama liga.

*** Galutinė bendrojo išgyvenamumo analizė atlikta, kai buvo nustatyta 266 mirčių, kurios sudaro 73,7 % į tyrimą įtrauktų pacienčių.

Šio tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis tikslas, t.y., IILP rodiklio pagerėjimas. Pacientėms, kurioms buvo nustatytas recidyvavęs platinos preparatams atsparus vėžys ir kurioms buvo skiriama bevacizumabo po 10 mg/kg kūno svorio dozė kas 2 savaites (arba po 15 mg/kg kūno svorio dozė kas 3 savaites, kai vartota kartu su 1,25 mg/m² kūno paviršiaus ploto topotekano doze, kuri skirta 1–5-ąją dienomis kas 3 savaites) kartu su chemoterapija bei toliau tęstas gydymas bevacizumabu iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo, buvo nustatytas statistiškai reikšmingas IILP rodiklio pagerėjimas, lyginant su pacientėmis, kurioms buvo skiriama vien chemoterapija (paklitakseliu, topotekanu ar PLD). Žvalgomosios IILP ir BI rodiklių analizės chemoterapijos kohortose (paklitakselio, topotekano ir PLD) rezultatų santrauka pateikiama 24 lentelėje.

24 lentelė. Žvalgomoji IILP ir BI rodiklių analizė chemoterapijos kohortose

	CT	CT + BV
Paklitakselis	n=115	
IILP trukmės mediana (mėnesiai)	3.9	9.2
Rizikos santykis (95 % PI)	0.47 [0.31, 0.72]	
BI trukmės mediana (mėnesiai)	13.2	22.4
Rizikos santykis (95 % PI)	0.64 [0.41, 0.99]	
Topotekanas	n=120	
IILP trukmės mediana (mėnesiai)	2.1	6.2
Rizikos santykis (95 % PI)	0.28 [0.18, 0.44]	
BI trukmės mediana (mėnesiai)	13.3	13.8
Rizikos santykis (95 % PI)	1.07 [0.70, 1.63]	
PLD	n=126	
IILP trukmės mediana (mėnesiai)	3.5	5.1
Rizikos santykis (95 % PI)	0.53 [0.36, 0.77]	
BI trukmės mediana (mėnesiai)	14.1	13.7
Rizikos santykis (95 % PI)	0.91 [0.61, 1.35]	

Gimdos kaklelio vėžys

GOG-0240

Bevacizumabo ir chemoterapijos (paklitakselio ir cisplatinos arba paklitakselio ir topotekano) derinio veiksmingumas ir saugumas gydant pacientes, sergančias persistuojančia, atsinaujinusia arba metastazavusia gimdos kaklelio karcinoma, vertintas atsitiktinių imčių, keturių grupių atviruoju daugiacentriu III fazės tyrimu GOG-0240.

Iš viso 452 pacientės atsitiktinių imčių būdu suskirstytos į šias gydymo grupes:

- 135 mg/m² paklitakselio į veną per 24 valandas 1-ąją parą ir 50 mg/m² cisplatinos į veną 2-ąją parą, kas 3 savaites (kas 3 sav.) arba
175 mg/m² paklitakselio į veną per 3 valandas 1-ąją parą ir 50 mg/m² cisplatinos į veną 2-ąją parą (kas 3 sav.); arba
175 mg/m² paklitakselio į veną per 3 valandas 1-ąją parą ir 50 mg/m² cisplatinos į veną 1-ąją parą (kas 3 sav.)
- 135 mg/m² paklitakselio į veną per 24 valandas 1-ąją parą ir 50 mg/m² cisplatinos į veną 2-ąją parą plius 15 mg/kg bevacizumabo į veną 2-ąją parą (kas 3 sav.); arba
175 mg/m² paklitakselio į veną per 3 valandas 1-ąją parą ir 50 mg/m² cisplatinos į veną 2-ąją parą plius 15 mg/kg bevacizumabo į veną 2-ąją parą (kas 3 sav.); arba
175 mg/m² paklitakselio į veną per 3 valandas 1-ąją parą ir 50 mg/m² cisplatinos į veną 1-ąją parą plius 15 mg/kg bevacizumabo į veną 1-ąją parą (kas 3 sav.)
- 175 mg/m² paklitakselio į veną per 3 valandas 1-ąją parą ir 0,75 mg/m² topotekano į veną per 30 minučių 1–3 paromis (kas 3 sav.)
- 175 mg/m² paklitakselio į veną per 3 valandas 1-ąją parą ir 0,75 mg/m² topotekano į veną per 30 minučių 1–3 paromis plius 15 mg/kg bevacizumabo į veną 1-ąją parą (kas 3 sav.)

Tyrimui tinkamos pacientės sirgo persistuojančia, atsinaujinusia arba metastazavusia gimdos kaklelio plokščialąsteline karcinoma, adenoplokščialąsteline karcinoma arba adenokarcinoma, kai chirurginis ir (arba) spindulinis gydymas buvo neveiksmingi ir pacientės anksčiau nevartojo bevacizumabo arba kitų KEAF inhibitorių arba KEAF receptorių veikiančių preparatų.

Pacienčių amžiaus mediana buvo 46,0 metai (intervalas: 20–83) vien chemoterapijos grupėje ir 48,0 metai (intervalas: 22–85) chemoterapijos + bevacizumabo grupėje. 9,3 % pacienčių vien chemoterapijos grupėje ir 7,5 % pacienčių chemoterapijos + bevacizumabo grupėje buvo vyresnės kaip 65 metų.

Dauguma iš 452 pradinio vertinimo metu atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacienčių buvo baltaodės (80,0 % vien chemoterapijos grupėje ir 75,3 % chemoterapijos + bevacizumabo grupėje), sirgo plokščialąsteline karcinoma (67,1 % vien chemoterapijos grupėje ir 69,6 % chemoterapijos + bevacizumabo grupėje), sirgo persistuojančia arba atsinaujinusia liga (83,6 % vien chemoterapijos grupėje ir 82,8 % chemoterapijos + bevacizumabo grupėje), turėjo 1–2 metastazių sritis (72,0 % vien chemoterapijos grupėje ir 76,2 % chemoterapijos + bevacizumabo grupėje), sirgo limfmazgių apėmusia liga (50,2 % vien chemoterapijos grupėje ir 56,4 % chemoterapijos + bevacizumabo grupėje) bei nebuvo vartojusios platinos preparatų ≥ 6 mėnesius (72,5 % vien chemoterapijos grupėje ir 64,4 % chemoterapijos + bevacizumabo grupėje).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas. Šalutinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo ir objektyvusis atsako dažnis. Tyrimo pirminės analizės ir stebėjimo laikotarpio analizės rezultatai, atsižvelgiant į bevacizumabo skyrimą bei tiriamąjį gydymą, atitinkamai pateikti 25 lentelėje ir 26 lentelėje.

25 lentelė. Tyrimo GOG-0240 veiksmingumo rezultatai, atsižvelgiant į gydymą bevacizumabu

	Chemoterapija (n = 225)	Chemoterapija + bevacizumabas (n = 227)
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Bendrasis išgyvenamumas – pirminė analizė⁶		
Mediana (mėnesiai) ¹	12,9	16,8
Rizikos santykis [95 % PI]	0,74 [0,58; 0,94] (p vertė ⁵ = 0,0132)	
Bendrasis išgyvenamumas – stebėjimo laikotarpio analizė⁷		
Mediana (mėnesiai) ¹	13,3	16,8
Rizikos santykis [95 % PI]	0,76 [0,62; 0,94] (p vertė ^{5,8} = 0,0126)	
Šalutinės vertinamosios baigtys		
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo – pirminė analizė⁶		
IILP mediana (mėnesiais) ¹	6,0	8,3
Rizikos santykis [95 % PI]	0,66 [0,54; 0,81] (p vertė ⁵ < 0,0001)	
Geriausias bendrasis atsakas – pirminė analizė⁶		
Reagavusių į gydymą skaičius (atsako dažnis ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
Atsako dažniųjų 95 % PI ³	[27,6 %; 40,4 %]	[38,8 %; 52,1 %]
Atsako dažniųjų skirtumas	11,60 %	
Atsako dažniųjų skirtumų 95 % PI ⁴	[2,4 %; 20,8 %]	
p vertė (<i>chi</i> kvadratų testas)	0,0117	

¹ Apskaičiuota pagal Kaplan-Meier

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

³ Vieno mėginio dvinarinio kintamojo 95 % PI taikant Pearson-Clopper metodą

⁴ Apytikslis dviejų dažnių skirtumo 95 % PI taikant Hauck-Anderson metodą

⁵ Log-rank testas (stratifikuotas)

⁶ Pirminė analizė atlikta su duomenimis, gautais iki 2012 m. gruodžio 12 d.; ji laikoma galutine analize

⁷ Stebėjimo laikotarpio analizė atlikta su duomenimis, gautais iki 2014 m. kovo 7 d.

⁸ p vertė pateikta tik aprašomuoju tikslu.

26 lentelė. Tyrimo GOG-0240 bendrojo išgyvenamumo rezultatai pagal tiriamąjį gydymą

Gydymo metodų palyginimas	Kitas veiksnys	Bendras išgyvenamumas – pirminė analizė ¹ Rizikos santykis (95 % PI)	Bendras išgyvenamumas – stebėjimo laikotarpio analizė ² Rizikos santykis (95 % PI)
Gydymas su bevacizumabu, plg. su gydymu be bevacizumabo	Cisplatina + paklitakselis	0,72 (0,51; 1,02) (17,5; plg. su 14,3 mėn.; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5; plg. su 15,0 mėn.; p = 0,0584)
	Topotekanas + Paklitakselis	0,76 (0,55; 1,06) (14,9; plg. su 11,9 mėn.; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2; plg. su 12,0 mėn.; p = 0,1342)
Topotekanas + paklitakselis, plg. Cisplatina + paklitakselis	Su bevacizumabu	1,15 (0,82; 1,61) (14,9; plg. su 17,5 mėn.; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2; plg. su 17,5 mėn.; p = 0,3769)
	Be bevacizumabo	1,13 (0,81; 1,57) (11,9; plg. su 14,3 mėn.; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0; plg. su 15,0 mėn.; p = 0,6267)

¹ Pirminė analizė atlikta su duomenimis, gautais iki 2012 m. gruodžio 12 d.; ji laikoma galutine analize

² Stebėjimo laikotarpio analizė atlikta su duomenimis, gautais iki 2014 m. kovo 7 d.; visos p vertės pateiktos tik aprašomuoju tikslu.

Vaikų populiacija

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

Didelio piktybiškumo glioma

Dviejuose ankstesniuose tyrimuose, kuriuose iš viso dalyvavo 30 vaikų, kurių amžius >3 metų, sirgusių atsinaujinusia arba progresuojančia didelio piktybiškumo glioma ir vartojusių bevacizumabą ir irinotekaną (CPT-11), antinavikinio poveikio nenustatyta. Nepakanka duomenų bevacizumabo saugumui ir veiksmingumui nustatyti gydant didelio piktybiškumo laipsnio gliomą, pirmą kartą diagnozuotą vaikams.

- Vienos grupės tyrime (PBTC-022) su 18 vaikų, sirgusių atsinaujinusia arba progresuojančia ne tilto srities didelio piktybiškumo glioma (įskaitant 8 pacientus, sergančius glioblastoma [IV laipsnio pagal PSO klasifikaciją], 9 pacientus, sergančius anaplazine astrocitoma [III laipsnio] ir 1 pacientą, sergantį anaplazine oligodendroglioma [III laipsnio]), dvi savaites vartojo tik bevacizumabą (10 mg/kg), o vėliau – bevacizumabą kartu su CPT-11 (125–350 mg/m²) vieną kartą kas dvi savaites iki ėmė progresuoti liga. Objektyvaus (dalinio ar visiško) radiologiškai matomo atsako (pagal Makdonaldo *MacDonald* kriterijus) nenustatyta. Pasireiškė šis toksinis poveikis ir nepageidaujamos reakcijos: arterinė hipertenzija ir nuovargis, taip pat CNS išemija su ūminiu neurologiniu deficitu.
- Retrospektyviniai vieno centro duomenys rodo, kad 12 atsinaujinusia arba progresuojančia didelio piktybiškumo glioma sirgusių vaikų (3 iš jų sirgo IV laipsnio pagal PSO klasifikaciją,

o 9 – III laipsnio liga), iš eilės (nuo 2005 m. iki 2008 m.) gydyti bevacizumabu (10 mg/kg) ir irinotekanu (125 mg/m²), skirtais kas 2 savaites. Visiško atsako nenustatyta, 2 atvejais stebėtas dalinis atsakas (pagal *MacDonald* kriterijus).

Atsitiktinių imčių II fazės tyrime (BO25041) iš viso 121 pacientui, kurių amžius buvo nuo ≥ 3 metų iki < 18 metų ir kuriems naujai diagnozuota supratentorinė arba infratentorinė smegenėlių ar smegenėlių kojų didelio piktybiškumo glioma (DPG), po operacijos skirtas spindulinis gydymas (ST) ir adjuvantinis gydymas temozolomidu (T) kartu su bevacizumabu (10 mg/kg kas 2 savaites į veną) arba be jo.

Tyrimo metu pagrindinė vertinamoji baigtis nepasiekta, t. y. reikšmingo išgyvenamumo be įvykių (angl. *event-free survival – EFS*) rodiklio pagerėjimo (įvertinto Centrinio radiologinių duomenų peržiūros komiteto (angl. CRRC)) bevacizumabo skiriant kartu su ST / T, palyginti su gydymu vien ST / T, nenustatyta (RS = 1,44; 95 % PI: 0,90; 2,30). Šie rezultatai atitiko įvairaus jautrumo analizių ir kliniškai reikšmingų pacientų pogrupių analizių rezultatus. Visų šalutinių vertinamųjų baigčių (tyrėjo įvertinto EFS, OAD ir BI) rezultatai buvo panašūs ir pagerėjimo, susijusio su bevacizumabo skyrimu kartu su ST / T, palyginti su gydymu vien ST / T, nerodė.

Kartu su ST / T skyrus bevacizumabo tyrimo BO25041 metu, klinikinės naudos 60 vaikų, kuriems naujai diagnozuota supratentorinė arba infratentorinė smegenėlių ar smegenėlių kojų didelio piktybiškumo glioma (DPG) ir kurių duomenis galima buvo vertinti, nenustatyta (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Minkštųjų audinių sarkoma

Atsitiktinių imčių II fazės tyrime (BO20924), kuriame dalyvavo iš viso 154 pacientai, kurių amžius nuo ≥ 6 mėnesių iki < 18 metų ir kuriems naujai diagnozuota metastazavusi rabdomiosarkoma ar nerabdomiosarkominė minkštųjų audinių sarkoma, pacientams skirtas standartinis gydymas (indukcija IVADO / IVA +/- vietinis gydymas, paskui skiriant palaikomąjį gydymą vinorelbinu ir ciklofosfamidu) kartu su bevacizumabu (2,5 mg/kg per savaitę) arba be jo, gydymą tęsiant maždaug 18 mėnesių. Galutinės pirminės analizės metu nepriklausoma centrinė pagrindinės vertinamosios baigties EFS peržiūra statistiškai reikšmingo skirtumo dviejose gydymo grupėse neparodė, o RS siekė 0,93 (95 % PI: 0,61; 1,41; p vertė = 0,72).

Nepriklausoma centrinė peržiūra nustatė 18 % OAD (PI: 0,6 %, 35,3 %) skirtumą dviejose gydymo grupėse keliems pacientams, kurių navikus pradinio vertinimo metu buvo galima įvertinti ir kuriems patvirtintas atsakas prieš skiriant bet kokią kitą vietinio poveikio gydymą. Tai buvo 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 %) bv + chemoterapijos grupėje. Galutinė bendrojo išgyvenamumo (BI) analizė neparodė reikšmingo klinikinio skirtumo pacientų populiacijoje prie chemoterapijos pridėjus bevacizumabą.

Klinikinio tyrimo BO20924 metu bevacizumabą skyrus kartu su standartiniu gydymu 71 vaikui (nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus), kurių duomenis buvo galima įvertinti ir kurie sirgo metastazavusia rabdomiosarkoma ir nerabdomiosarkomine minkštųjų audinių sarkoma, klinikinės naudos nenustatyta. (Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.)

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bevacizumabo farmakokinetiniai duomenys gauti atlikus dešimt klinikinių tyrimų su solidinių

navikų turinčiais pacientais. Visuose klinikiniuose tyrimuose bevacizumabas skirtas leisti į veną infuzijos būdu. Infuzijos greitis parinktas atsižvelgiant į toleravimą; pradinė dozė infuzuota per 90 minučių. Skiriant nuo 1 iki 10 mg/kg bevacizumabo farmakokinetikos kitimo pobūdis buvo tiesinis.

Pasiskirstymas

Tipinė centrinės dalies tūrio (V_c) vertė buvo 2,73 l moterims ir 3,28 l vyrams; ji yra tos pat eilės kaip nustatyta IgG ir kitiems monokloniniams antikūnams. Bevacizumabą skiriant kartu su priešnavikiniais preparatais, tipinė periferinio tūrio (V_p) vertė buvo 1,69 l moterims ir 2,35 l vyrams. Atlikus korekciją pagal kūno svorį nustatyta, kad vyrų V_c didesnis (+20 %) nei moterų.

Biotransformacija

Vertinant bevacizumabo metabolizmą pagal triušiams į veną skirtą vienkartinę 125 I žymėto bevacizumabo dozę nustatyta, kad vaisto metabolizmo pobūdis panašus į gamtinio IgG molekulės, nesijungiančios su KEAF, tikėtiną metabolizmą. Bevacizumabo metabolizmas ir eliminacija panašūs į endogeninio IgG – t. y. pagrindinis katabolizmas proteolizės būdu vyksta visame organizme, įskaitant endotelio ląsteles, o pagrindinė eliminacija nevyksta per inkstus bei kepenis. Prie FcRn receptorių prisijungęs IgG apsaugomas nuo ląstelinio metabolizmo ir pasižymi ilgu galutiniu pusinės eliminacijos periodu.

Eliminacija

Vidutinis klirensas rodiklis moterims siekia 0,188, o vyrams – 0,220 l per parą. Atlikus korekciją pagal kūno svorį nustatyta, kad vyrams būdingas spartesnis (+17 %) bevacizumabo klirensas nei moterims. Taikant dviejų dalių modelį, pusinės eliminacijos periodas tipinių savybių moterims siekia 18 parų, o tipinių savybių vyrams – 20 parų.

Mažas albumino kiekis ir didelis naviko ląstelių skaičius paprastai rodo ligos sunkumą. Bevacizumabo klirensas buvo maždaug 30 % greitesnis pacientams, kurių serume mažai albuminų, ir 7 % greitesnis tiriamiesiems, turintiems daugiau naviko ląstelių, palyginti su tipinių savybių pacientais, kurių albumino kiekis ir naviko ląstelių skaičius buvo vidutiniai.

Farmakokinetika ypatingų grupių pacientams

Atlikta populiacijos farmakokinetikos analizė su vaikų ir suaugusių pacientų duomenimis, siekiant įvertinti demografinių savybių poveikį. Reikšmingų bevacizumabo farmakokinetikos skirtumų, susijusių su amžiumi, suaugusiesiems nenustatyta.

Inkstų funkcijos pažeidimas

Tyrimų, skirtų įvertinti bevacizumabo farmakokinetikai pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista, neatlikta, nes inkstai nėra pagrindinis bevacizumabo metabolizmo arba šalinimo organas.

Kepenų funkcijos pažeidimas

Tyrimų, skirtų įvertinti bevacizumabo farmakokinetikai pacientams, kurių kepenų funkcija pažeista, neatlikta, nes kepenys nėra pagrindinis bevacizumabo metabolizmo arba šalinimo organas.

Vaikų populiacija

Bevacizumabo farmakokinetika taikant populiacijos farmakokinetikos modelį įvertinta tiriant 152 vaikus, paauglius ir jaunuolius (nuo 7 mėnesių iki 21 metų amžiaus, sveriančius nuo 5,9 iki 125 kg), dalyvavusius 4 klinikiniuose tyrimuose. Farmakokinetikos rezultatai rodo, kad bevacizumabo klirensas ir pasiskirstymo tūris, sunorminti pagal kūno svorį, vaikų ir jaunuolių

organizme panašūs, o ekspozicijai būdinga mažėjimo tendencija, kuo mažesnis kūno svoris. Atsižvelgus į kūno svorį, amžius bevacizumabo farmakokinetikai įtakos neturėjo.

Bevacizumabo farmakokinetika gerai apibūdinta taikant vaikų populiacijos farmakokinetikos modelį su 70 tyrimo BO20924 pacientų (1,4–17,6 metų amžiaus, svėrusių 11,6–77,5 kg) ir 59 tyrimo BO25041 pacientais (1–17 metų amžiaus, svėrusiais 11,2–82,3 kg). Tyrime BO20924 bevacizumabo ekspozicija buvo iš esmės mažesnė, palyginti su tipine ekspozicija tą pačią dozę vartojusiems suaugusiems pacientams. Tyrime BO25041 bevacizumabo ekspozicija buvo panaši į tipinę ekspoziciją tą pačią dozę vartojusiems suaugusiems. Abiem tyrimais nustatyta bevacizumabo ekspozicijos tendencija mažėti esant mažesniai kūno svoriui.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iki 26 savaičių trukmės tyrimuose su *Cynomolgus* beždžionėmis jaunikliams, turintiems atvirų augimo plokštelių, nustatyta fizinė displazija, kai vidutinė bevacizumabo koncentracija serume buvo mažesnė negu numatoma vidutinė gydomoji koncentracija žmogaus serume. Triušiams skyrus mažesnes nei siūloma kliniškes bevacizumabo dozes nustatytas sulėtėjęs žaizdų gijimas. Poveikis žaizdų gijimui nutraukus vaisto skyrimą visiškai išnyko.

Mutageninio ir kancerogeninio bevacizumabo poveikio tyrimų neatlikta.

Specialių tyrimų su gyvūnais poveikiui vaisingumui įvertinti neatlikta. Tačiau nepageidaujamas poveikis moters vaisingumui tikėtinas, nes kartotinių dozių toksiškumo tyrimai su gyvūnais parodė slopinamąjį poveikį kiaušidžių folikulų brendimui, geltonkūnių sumažėjimą arba visišką nebuvimą, su tuo susijusį mažesnę kiaušidžių bei gimdos svorį ir sumažėjusį mėnesinių ciklų skaičių.

Bevacizumabą skiriant triušiams nustatytas embriotoksinis ir teratogeninis poveikis. Stebėtas poveikis apėmė vaikingos patelės ir vaisių kūno svorio sumažėjimą, vaisiaus rezorbcijos atvejų padažnėjimą, dažniau atsirado specifinių vaisiaus stambiųjų bei skeleto kaulų apsigimimų. Neigiamas poveikis vaisiui stebėtas skiriant visas tirtas dozes; nuo mažiausios iš jų koncentracija serume buvo maždaug 3 kartus didesnė nei susidaranti žmonėms, vartojantiems 5 mg/kg kas 2 savaites. Informacija apie vaisiaus formavimosi ydas, nustatytas poregistraciniu laikotarpiu, pateikta 4.6 skyriuje „Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis“ ir 4.8 skyriuje „Nepageidaujamas poveikis“.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Gintaro rūgštis
Dinatrio edetatas
Polisorbatas 80
Natrio hidroksidas (pH reguliavimui)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

Praskiedus gliukozės tirpalais (5 %) stebėtas nuo koncentracijos priklausomas bevacizumabo skilimas.

6.3 Tinkamumo laikas

Flakonas (neatidarytas)

3 metai.

Praskiestas vaistinis preparatas

Cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 35 dienas po praskiedimo, tirpalą laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje ir 48 valandas ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje, kai vaistinis preparatas praskiestas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinis preparatas turi būti vartojamas nedelsiant. Nesuvartojus tuoj pat, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje vaistinio preparato laikyti negalima, išskyrus atvejus, kai skiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

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

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

I tipo stiklo flakone, užkimštame butilo gumos kamščiu, yra 16 ml tirpalo, kuriame yra 400 mg bevacizumabo.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nepurtykite flakono.

Zirabev turi ruošti sveikatos priežiūros specialistas aseptiniu metodu, siekiant užtikrinti paruošto tirpalo sterilumą. Ruošiant Zirabev reikia naudoti sterilią adatą ir švirkštą.

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

Parenterinius vaistinius preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nesimato dalelių ir ar nepakitusi spalva.

Nepastebėta, kad Zirabev būtų nesuderinamas su polivinilchlorido arba poliiolefino maišeliais ar lašinimo sistemomis.

Zirabev skirtas vartoti tik vieną kartą, nes jame nėra konservantų. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. vasario 14 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

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

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

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgija

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, ŠKIRTI 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.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

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

Zirabev 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
bevacizumabas

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

Kiekviename flakone yra 100 mg bevacizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sacharozė, gintaro rūgštis, dinatrio edetatas, polisorbatas 80, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1344/001

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

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zirabev 25 mg/ml sterilus koncentratas
bevacizumabas
i.v. (praskiedus)

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**KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zirabev 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
bevacizumabas

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

Kiekviename flakone yra 400 mg bevacizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sacharozė, gintaro rūgštis, dinatrio edetatas, polisorbatas 80, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakone yra 16 ml koncentrato
400 mg / 16 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1344/002

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

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zirabev 25 mg/ml sterilus koncentratas
bevacizumabas
i.v. (praskiedus)

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

400 mg / 16 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Zirabev 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui bevacizumabas

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. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Zirabev ir kam jis vartojamas

Zirabev sudėtyje yra veikliosios medžiagos bevacizumabo – humanizuoto monokloninio antikūno. Tai tam tikro tipo baltymas, kurį natūraliai gamina imuninė sistema ir kuris padeda organizmui kovoti su infekcijomis ir vėžiu. Bevacizumabas organizme išskirtinai jungiasi tik prie baltymo, vadinamojo žmogaus kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF), esančio ant vidinio kraujagyslių ir limfagyslių paviršiaus. KEAF baltymas skatina kraujagysles įaugti į naviko vidų – per šias kraujagysles į naviką patenka mitybinių medžiagų ir deguonies. Kai tik bevacizumabas prisijungia prie KEAF, sutrikdomas naviko augimas, nes kraujagyslių, aprūpinančių naviką mitybinėmis medžiagomis ir deguonimi, nebedaugėja.

Zirabev – tai vaistas, kuriuo gydomi suaugę pacientai, sergantys pažengusiu storosios žarnos, t. y. gaubtinės arba tiesiosios žarnos (kolorektaliniu) vėžiu. Zirabev bus skiriama kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra fluoropirimidino darinių.

Zirabev taip pat skiriama suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu krūties vėžiu, gydyti. Gydant krūties vėžiu sergančius pacientus vaisto bus skiriama kartu su chemoterapiniu vaistiniu preparatu, vadinamu paklitakseliu arba kapecitabinu.

Zirabev taip pat skiriama suaugusiems pacientams, sergantiems pažengusiu nesmulkiaūstelininiu plaučių vėžiu, gydyti. Zirabev bus skiriama kartu su chemoterapijos režimu, kurio sudėtyje yra platinos.

Zirabev taip pat skiriama suaugusiems pacientams, sergantiems pažengusiu nesmulkiaūstelininiu plaučių vėžiu, gydyti, kai vėžio ląstelės turi tam tikrą baltymo, vadinamo epidermio augimo faktoriaus receptorių (EAFR), mutacijų. Zirabev bus skiriama kartu su erlotinibu.

Zirabev taip pat skiriama suaugusiems pacientams, sergantiems pažengusiu inkstų vėžiu, gydyti. Gydant inkstų vėžiu sergančius pacientus vaisto bus skiriama su kito tipo vaistu, vadinamu interferonu.

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

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

Jeigu vaisto skiriama toms suaugusioms pacientėms, kurioms nustatytas progresavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminis pilvaplėvės vėžys ir kurioms liga atsinaujino praėjus mažiau nei 6 mėnesiams po paskutiniojo gydymo chemoterapiniais preparatais, kurių sudėtyje buvo platinos preparato, Zirabev bus skiriamas kartu su paklitakseliu arba topotekanu, arba pegiliuotu liposominiu doksorubicinu.

Zirabev taip pat skiriama suaugusioms pacientėms, sergančioms persistuojančiu, atsinaujinusiui arba metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu, gydyti. Zirabev bus skiriama kartu su paklitakseliu ir cisplatinu, o pacientėms, negalinčioms vartoti platinos darinių – su paklitakseliu ir topotekanu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zirabev

Zirabev vartoti draudžiama:

- 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 (angl. *Chinese Hamster Ovary, CHO*) ląstelių preparatams arba kitiems rekombinaciniams žmogaus arba humanizuotiems antikūnams;
- jeigu esate nėščia.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Zirabev pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju

- Svarbu, kad Jūsų gydytojas užrašytų Jūsų vaisto pavadinimą ir serijos numerį.
- Gali būti, kad vartojant Zirabev padidės žarnų sienelių prakiurimo (perforacijos) rizika. Jeigu turite sutrikimų, sukeliančių pilvo ertmės organų uždegimą (pvz., divertikulitą, skrandžio opų, su chemoterapija susijusį kolitą), aptarkite tai su gydytoju.
- Vartojant Zirabev gali padidėti nenormalių jungčių arba kanalų tarp dviejų organų arba kraujagyslių susidarymo rizika. Jeigu sergate persistuojančiu, atsinaujinusiui arba metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu, gali padidėti nenormalių jungčių tarp makšties ir kurios nors žarnyno dalies susidarymo rizika.
- Vartojant šio vaisto gali padidėti kraujavimo rizika arba sutrikti žaizdų gijimas po operacijos. Nevartokite šio vaisto, jeigu Jus rengiamasi operuoti, jeigu per pastarąsias 28 paras Jums atlikta sudėtinga chirurginė operacija arba po operacijos dar neužgijo žaizda.
- Vartojant Zirabev gali padidėti sunkiųjų odos arba gilesnių poodinių sluoksnių infekcijų rizika, ypač jeigu prakiuro žarnų sienelės arba prastai gyja žaizdos.
- Vartojant Zirabev gali padidėti kraujospūdžio pakilimo pavojus. Jeigu Jūsų kraujospūdis pakilęs ir negalite jo pakankamai suvaldyti kraujospūdį mažinančiais vaistais, pasitarkite su gydytoju, nes svarbu užtikrinti, kad prieš pradėdami vartoti Zirabev kraujospūdis būtų kontroliuojamas.
- Jeigu Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas.
- Vartojant šio vaisto gali padidėti baltymų išsiskyrimo su šlapimu rizika, ypač jeigu Jūsų

kraujospūdis jau yra padidėjęs.

- Jeigu esate vyresni nei 65 metų, jeigu sergate diabetu arba jeigu anksčiau turėjote kraujo krešulių arterijose (tam tikrose kraujagyslėse), gali padidėti kraujo krešulių susidarymo arterijose rizika. Pasitarkite su gydytoju, nes kraujo krešuliai gali sukelti širdies smūgį arba insultą.
- Vartojant Zirabev taip pat gali padidėti kraujo krešulių venose (tam tikrose kraujagyslėse) susidarymo rizika.
- Šis vaistas taip pat gali sukelti kraujavimą, ypač su augliu susijusį kraujavimą. Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jūs ar Jūsų šeimos nariai turite polinkį kraujuoti arba dėl bet kokios priežasties vartojate kraują skystinančių vaistų.
- Gali būti, kad vartojant Zirabev kils kraujavimas į galvos smegenis arba aplink jas. Pasitarkite su gydytoju, jeigu turite vėžio metastazių smegenyse.
- Gali būti, kad vartojant Zirabev padidės kraujavimo į plaučius, galinčio pasireikšti atsikosėjimu arba skrepliavimu krauju, rizika. Pasitarkite su gydytoju, jeigu esate pastebėję šių požymių anksčiau.
- Vartojant Zirabev gali padidėti širdies nepakankamumo rizika. Svarbu, kad gydytojas žinotų, jeigu esate vartoję antraciklinų (pavyzdžiui, dokсорubicino – tam tikros rūšies chemoterapinio vaisto, skirto gydyti tam tikrų rūšių vėžį), jeigu krūtinės ląstos srityje taikytas spindulinis gydymas arba jeigu sergate širdies liga.
- Šis vaistas gali skatinti infekcinių ligų pasireiškimą ir mažinti neutrofilų (tam tikrų su bakterijomis kovojančių kraujo ląstelių) skaičių kraujyje.
- Zirabev gali sukelti padidėjusio jautrumo reiškinių (įskaitant anafilaksinį šoką) ir (arba) reakcijų į infuziją (sutrikimų, susijusių su šio vaisto leidimu į veną). Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu anksčiau po vaisto leidimo į veną Jums yra pasireiškę tokių sutrikimų kaip svaigulys arba alpimo pojūtis, dusulys, tinimas arba odos bėrimas.
- Su bevacizumabo vartojimu susijęs reto nervų sistemos sutrikimo, vadinamo užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromu (UGES), pasireiškimas. Jeigu Jums skauda galvą, sutriko rega, painiojasi mintys arba ištiko traukuliai (pakilus ar nepakilus kraujospūdžiui), kreipkitės į gydytoją.

Pasitarkite su gydytoju, net jeigu pirmiau nurodytų būklių buvote patyrę tik kažkada anksčiau.

Prieš Jums skiriant Zirabev arba Zirabev vartojimo metu:

- jeigu Jums dabar pasireiškia arba buvo pasireiškęs anksčiau burnos, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos ertmės patinimas ar opos, žandikaulio nutirpimo ar sunkumo pojūtis arba dantų išklibimas, nedelsdami pasakykite gydytojui ir odontologui;
- jeigu Jums reikia atlikti invazinį dantų gydymą arba dantų chirurginę operaciją, pasakykite odontologui, kad vartojate Zirabev, ypač tais atvejais, kai kartu vartojate ar anksčiau vartojote į veną leidžiamų bisfosfonatų.

Prieš pradėdant gydymą Zirabev Jums gali patarti pasitikrinti dantis.

Vaikams ir paaugliams

Zirabev nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes vaisto saugumas ir veiksmingumas šiai pacientų populiacijai neištirti.

Gauta pranešimų, kad jaunesniems kaip 18 metų pacientams, vartojantiems bevacizumabą, pasireiškė kaulinio audinio irimas (osteonekrozė) kituose nei žandikaulis kauluose.

Kiti vaistai ir Zirabev

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

Zirabev derinys su kitu vaistu, vadinamu sunitinibo malatu (skiriamu inkstų ir virškinimo trakto vėžiui gydyti), gali sukelti sunkų šalutinį poveikį. Pasitarkite su gydytoju, kad įsitikintumėte, jog nevertosite šių vaistų kartu.

Pasakykite gydytojui, jeigu plaučių ar metastazavusiam krūties vėžiui gydyti Jums skiriama platinos preparatų arba taksanų. Šiuos vaistus vartojant kartu su Zirabev gali padidėti sunkaus šalutinio poveikio rizika.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums neseniai taikytas arba taikomas dabar spindulinis gydymas.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, šį vaistą vartoti draudžiama. Zirabev gali pakenkti negimusiam kūdikiui, nes jis gali stabdyti naujų kraujagyslių susidarymą. Gydytojas Jums turi patarti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Zirabev metu ir bent 6 mėnesius po paskutinės Zirabev dozės.

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

Jums negalima žindyti kūdikio gydymo Zirabev metu ir bent 6 mėnesius po paskutinės Zirabev dozės, nes šis vaistas gali trikdyti vaiko augimą ir vystymąsi.

Zirabev gali sutrikdyti moterų vaisingumą. Daugiau informacijos teiraukitės gydytojo.

Prieš vartodami bet kokį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Neigiamo bevacizumabo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti įrengimus arba mechanizmus nenustatyta, tačiau gauta pranešimų apie vartojant bevacizumabą pasireiškusį mieguistumą ir apalpinimą. Jeigu patiriate simptomų, trikdančių regą, koncentraciją arba gebėjimą laiku reaguoti, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol simptomai neišnyks.

Zirabev sudėtyje yra natrio

Kiekviename 4 ml flakone yra 3,0 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0.15% didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Kiekviename 16 ml flakone yra 12,1 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0.61% didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Priklausomai nuo Jūsų kūno svorio ir Zirabev dozės, galite gauti kelis flakonus. Į tai reikia atsižvelgti jei Jūs kontroliuojate natrio kiekį maiste.

3. Kaip vartoti Zirabev

Dozavimas ir vartojimo dažnis

Reikiama Zirabev dozė priklauso nuo kūno svorio ir gydomo vėžio rūšies. Rekomenduojamos dozės yra 5 mg, 7,5 mg, 10 mg arba 15 mg kilogramui kūno svorio. Gydytojas skirs Jums tinkamą Zirabev dozę. Zirabev Jums skirs vieną kartą kas 2 arba 3 savaites. Kiek infuzijų gausite, priklauso nuo Jūsų reakcijos į gydymą; šį vaistą turėtumėte vartoti, kol Zirabev nustos slopinti naviko augimą. Gydytojas tai su Jumis aptars.

Vartojimo metodas ir būdas

Zirabev – tai koncentratas infuziniam tirpalui ruošti. Atsižvelgiant į Jums paskirtą dozę, prieš vartojimą dalis Zirabev flakono turinio arba visas turinys bus skiedžiamas natrio chlorido tirpalu. Gydytojas arba slaugytojas sulašins Jums šį praskiestą Zirabev tirpalą per lašinę į veną, t. y. atliks infuziją. Pirmoji infuzija truks 90 minučių. Jeigu ją toleruosite gerai, antrąją infuziją bus galima sulašinti per 60 minučių. Tolesnes infuzijas Jums gali sulašinti per 30 minučių.

Zirabev skyrimą reikia laikinai sustabdyti, jeigu:

- stipriai pakyla kraujospūdis, kurį reikia gydyti kraujospūdį mažinančiais vaistais;
- po operacijos prastai gyja žaizdos;
- būsite operuojami.

Zirabev skyrimą reikia visiškai nutraukti, jeigu:

- stipriai pakyla kraujospūdis ir jo nepavyksta suvaldyti kraujospūdį mažinančiais vaistais; arba jeigu kraujospūdis labai padidėja staiga;
- šlapime atsiranda baltymų ir ima tinti Jūsų kūnas;
- prakiuro žarnos sienelė;
- susidarė nenormali vamzdelio formos jungtis arba kanalas (fistulė) tarp trachėjos ir stemplės, tarp vidaus organų ir odos, tarp makšties ir bet kurios žarnyno dalies arba tarp kitų audinių, kurie paprastai nesijungia, ir jeigu gydytojas mano, kad ši būklė pavojinga;
- išsivystė pavojinga odos ir gilesnių poodinio audinio infekcija;
- arterijose susidarė kraujo krešulys;
- kraujo krešulys susidarė plaučių kraujagyslėse;
- gausiai kraujuojate.

Ką daryti, jeigu Jums skyrė per didelę Zirabev dozę?

- Gali pasireikšti stipri migrena. Jeigu taip atsitiks, nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Pamiršus pavartoti Zirabev

- Gydytojas nuspręs, kada Jums bus skirta kita Zirabev dozė. Aptarkite tai su gydytoju.

Nustojus vartoti Zirabev

Nutraukus gydymą Zirabev gali pranykti jo poveikis naviko augimui. Nenustokite vartoti Zirabev iš pradžių nepasitarę su gydytoju.

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

Toliau nurodytas šalutinis poveikis pasireiškė bevacizumabą skiriant kartu su chemoterapija. Tai nebūtinai reiškia, kad šį šalutinį poveikį sukėlė tik bevacizumabas.

Alerginės reakcijos

Pasireiškus alerginei reakcijai nedelsdami pasakykite gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui. Jos požymiai gali būti dusulys arba krūtinės skausmas. Taip pat gali parausti ir kaisti oda arba ją išberti, kilti šaltkrėtis ir drebulys, pasireikšti pykinimas (šleikštulys) arba vėmimas, patinimas, galvos sukimasis (alpimo pojūtis), greitas širdies plakimas ar sąmonės netekimas.

Nedelsdami kreipkitės pagalbos, jeigu pasireiškia bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Sunkus šalutinis poveikis, galintis pasireikšti **labai dažnai** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- aukštas kraujospūdis;
- delnų ar pėdų nutirpimas arba dilgčiojimas;
- sumažėjęs kraujo kūnelių skaičius, įskaitant baltąsias kraujo ląsteles, padedančias kovoti su infekcijomis (kartais gali pasireikšti drauge su karščiavimu), ir kraujo kūnelius, padedančius kraujui krešėti;
- silpnumo pojūtis ir energijos nebuvimas;
- nuovargis;
- viduriavimas, pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas.

Sunkus šalutinis poveikis, galintis pasireikšti **dažnai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- žarnyno prakiurimas (perforacija);
- kraujavimas, įskaitant kraujavimą iš plaučių pacientams, sergantiems nesmulkiaūsteliniais plaučių vėžiu;
- arterijų užsikimšimas kraujo krešuliu;
- venų užsikimšimas kraujo krešuliu;
- plaučių kraujagyslių užsikimšimas kraujo krešuliu;
- kojų venų užsikimšimas kraujo krešuliu;
- širdies nepakankamumas;
- prastas žaizdų gijimas po operacijų;
- pirštų arba pėdų paraudimas, odos lupimasis, jautrumas, skausmas ar pūslių susidarymas;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius;
- energijos trūkumas;
- skrandžio ir žarnyno veiklos sutrikimas;
- raumenų ir sąnarių skausmas, raumenų silpnumas;
- burnos džiuvimas kartu su troškuliu ir (arba) šlapimo kiekio sumažėjimu arba šlapimo patamsėjimu;
- burnos ir žarnų, plaučių ir kvėpavimo takų, lytinės sistemos ir šlapimo takų gleivinių uždegimas;
- opos burnoje ar burną su skrandžiu jungiančioje stemplėje, kurios gali būti skausmingos ir sunkinti rijimą;
- skausmas, įskaitant galvos skausmą, nugaros skausmą ir dubens ar išėinamosios angos srities skausmą;
- pūlių sanakaupa vienoje vietoje;
- infekcija, ypač kraujo arba šlapimo pūslės infekcija;
- sumažėjęs kraujo pritekėjimas į smegenis ar insultas;
- mieguistumas;
- kraujavimas iš nosies;
- padažnėjęs širdies susitraukimų dažnis (pulsas);
- žarnų arba vidurių nepraeinamumas;
- šlapimo rodmenų nukrypimai (baltymai šlapime);
- dusulys arba maža deguonies koncentracija kraujyje;
- odos ar gilesnių poodinių sluoksnių infekcijos;
- fistulės: patologiškos vamzdelio formos jungtys tarp vidaus organų ir odos arba kitų audinių, kurie paprastai nesijungia, įskaitant tarp makšties ir žarnyno susidariusias jungtis gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms.
- alerginės reakcijos (kurių požymiais gali būti pasunkėjęs kvėpavimas, veido paraudimas, išbėrimas, mažas ar didelis kraujospūdis, mažas deguonies kiekis kraujyje, krūtinės ląstos skausmas ir pykinimas ar vėmimas).

Sunkus šalutinis poveikis, kuris gali pasitaikyti **retai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- staigiai prasidedanti sunki alerginė reakcija, kuri pasireiškia pasunkėjusiu kvėpavimu, patinimu, alpimo pojūčiu, greitu širdies plakimu, prakaitavimu ar sąmonės netekimu (anafilaksinis šokas).

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

- sunkios odos arba gilesnių poodinių sluoksnių infekcijos, ypač jeigu prakiuro žarnų sienelės arba prastai gyja žaizdos;
- neigiamas poveikis moterų gebėjimui pastoti (išsamios rekomendacijos pateikiamos toliau po šalutinio poveikio reiškinių sąrašu esančiose pastraipose);
- galvos smegenų sutrikimas, kurio simptomai gali būti priepuoliai (traukuliai), galvos skausmas, sumišimas ir regos pokyčiai (užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas, sutrumpintai UGES);
- įprastos galvos smegenų veiklos pokyčius rodantys simptomai (galvos skausmas, pakitusi rega, sumišimas ar traukuliai) ir aukštas kraujospūdis;
- kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).
- labai smulkios (-ių) inkstų kraujagyslės (-ių) užsikimšimas;
- nenormaliai aukštas kraujospūdis plaučių kraujagyslėse, dėl ko dešinioji širdies pusė priversta dirbti sunkiau nei įprastai;
- nosies pertvaros (šnerves skiriančios kremzlinės sienelės) prakiurimas;
- skrandžio arba žarnos sienelės prakiurimas;
- skrandžio ar plonojo žarnyno gleivinių opos ar prakiurimas (jų požymiai gali būti pilvo skausmas, pūtimo pojūtis, juodos deguto spalvos išmatos ar kraujas išmatose arba vėmimas su krauju);
- kraujavimas iš storosios žarnos apatinės dalies;
- dantenu pažaidos, atidengiančios žandikaulį, kurios negyja ir gali būti susijusios su aplinkinių audinių skausmu bei uždegimu (išsamios rekomendacijos pateikiamos toliau po šalutinio poveikio reiškinių sąrašu esančiose pastraipose);
- tulžies pūslės prakiurimas (jo simptomai ir požymiai gali būti pilvo skausmas, karščiavimas, pykinimas ir vėmimas).

Kuo greičiau kreipkitės pagalbos, jeigu pasireiškia bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) šalutinis poveikis kuris nebuvo sunkus:

- vidurių užkietėjimas;
- apetito praradimas;
- karščiavimas;
- akių sutrikimai (įskaitant sustiprėjusį ašarojimą);
- pakitęs kalbėjimo pobūdis;
- pakitęs skonio pojūtis;
- sloga;
- odos sausėjimas, pleiskanojimas ir odos uždegimas, pakitusi odos spalva;
- sumažėjęs kūno svoris;
- kraujavimas iš nosies.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) šalutinis poveikis, kuris nebuvo sunkus:

- pakitęs balsas ir užkimimas.

Vyresniems kaip 65 metų pacientams kyla didesnė rizika patirti šį šalutinį poveikį:

- kraujo krešulio susidarymas arterijose, dėl ko gali ištikti insultas arba širdies priepuolis;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo kūnelių, padedančių kraujui krešėti, skaičius;
- viduriavimas;
- šleikštulys;
- galvos skausmas;
- nuovargis;
- aukštas kraujospūdis.

Vartojant Zirabev taip pat gali pakisti gydytojo atliekamų laboratorinių tyrimų rodmenys. Tai gali būti sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, ypač neutrofilų (vienos rūšies baltųjų kraujo ląstelių, padedančių kovoti su infekcijomis) skaičius; baltymai šlapime; sumažėjusi kalio, natrio ar fosforo (mineralinės medžiagos) koncentracija kraujyje; padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje;

padidėjęs šarminės fosfatazės (tam tikro fermento) aktyvumas kraujyje; padidėjusi kreatinino (kraujo tyrimu nustatomo baltymo, rodančio inkstų veiklą) koncentracija serume; sumažėjusi hemoglobino (raudonųjų kraujo kūnelių medžiagos, pernešančios deguonį) koncentracija, šis poveikis gali būti sunkus.

Burnos, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos ertmės patinimas ar opos, žandikaulio nutirpimas ar sunkumo pojūtis arba dantų išklibimas. Tai gali būti žandikaulio kaulinės masės pažeidimo (osteonekrozės) požymiai ir simptomai. Jeigu pasireiškia bet kuris iš minėtų požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui ir odontologui.

Premenopauzinės būklės moterys (t. y. kurioms dar vyksta mėnesinių ciklai) gali pastebėti, kad mėnesinės tampa nereguliarios arba išnyksta, taip pat gali sutrikti jų vaisingumas. Jeigu galvojate susilaukti vaikų, turite tai aptarti su gydytoju prieš pradėdami Jūsų gydymą.

Zirabev sukurtas ir pagamintas vėžiui gydyti leidžiant jo į kraują. Jis nesukurtas ir nepagamintas leisti į akį, todėl toks šio vaisto vartojimo būdas neregistruotas. Zirabev leidžiant tiesiai į akį (nepatvirtintas būdas), gali pasireikšti šis šalutinis poveikis:

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zirabev

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 iškart po skiedimo. Nesuvartojus tuoj pat, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje vaistinio preparato laikyti negalima, nebent infuziniai tirpalai būtų paruošti aseptinėmis sąlygomis. Praskiedus aseptinėje aplinkoje, Zirabev stabilumas išlieka iki 35 dienų po praskiedimo, tirpalą laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje ir iki 48 valandų tirpalą laikant ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Prieš vartojimą pastebėjus matomų dalelių arba spalvos pasikeitimų, Zirabev 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

Zirabev sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bevacizumabas. Kiekviena mililitre yra 25 mg bevacizumabo.
Kiekviena 4 ml flakone yra 100 mg bevacizumabo.
Kiekviena 16 ml flakone yra 400 mg bevacizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, gintaro rūgštis, dinatrio edetatas, polisorbatas 80, natrio hidroksidas (pH reguliavimui) ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Zirabev sudėtyje yra natrio“).

Zirabev išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zirabev – tai koncentratas infuziniam tirpalui. Koncentratas yra skaidrus arba lengvai opalinis bespalvis arba rusvas skystis stikliniame flakone, uždarytame guminiu kamščiu. Kiekviena 4 ml tirpalo flakone yra 100 mg bevacizumabo; kiekviena 16 ml tirpalo flakone yra 400 mg bevacizumabo. Kiekvienoje Zirabev pakuotėje yra vienas flakonas.

Registruotojas

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija

Gamintojas

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

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

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Latvija

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

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