

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS  
ZĀĻU APRAKSTS

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

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Equidacent 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta satur 25 mg bevacizumaba (bevacizumab)\*.

Katrs flakons, kurā ir 4 ml koncentrāta, satur 100 mg bevacizumaba (bevacizumab).

Katrs flakons, kurā ir 16 ml koncentrāta, satur 400 mg bevacizumaba (bevacizumab).

Ieteikumus par koncentrāta atšķaidīšanu un citu rīkošanos skatīt 6.6. apakšpunktā.

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

### Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katrs flakons, kurā ir 4 ml koncentrāta, satur 191 mg sorbīta (E420).

Katrs flakons, kurā ir 16 ml koncentrāta, satur 764 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs līdz duļķains, bezkrāsains līdz gaiši brūni dzeltenīgs šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Bevacizumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju, kam pamatā ir fluorpirimidīns, ir indicēts pieaugušu pacientu ar metastātisku resnās vai taisnās zarnas karcinomu terapijai.

Bevacizumabs kombinācijā ar paklitakselu indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar metastātisku krūts vēzi. Sīkāku informāciju par cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2 (HER2) statusu lūdzam skatīt 5.1. apakšpunktā.

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

Bevacizumabs papildus ķīmijterapijai ar platīnu saturošiem līdzekļiem indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar neoperējamu progresējošu, metastātisku vai recidivējošu nesīksūnu plaušu vēzi bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas.

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

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

Bevacizumabs kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu indicēts progresējoša (III B, III C un IV stadija pēc Starptautiskās Ginekoloģijas un dzemdniecības federācijas (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) klasifikācijas) epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža pirmās izvēles sākumterapijai pieaugušiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Bevacizumabs kombinācijā ar paklitakselu un cisplatīnu vai alternatīvā kombinācijā ar paklitakselu un topotekānu indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir persistējoša, recidivējoša vai metastātiska dzemdes kakla karcinoma un kuri nevar saņemt platīna terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## 4.2 Devas un lietošanas veids

Equidacent jāievada pretaudzēju zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

### Devas

#### Metastātiska resnās vai taisnās zarnas karcinoma (mRTZK)

Equidacent ieteicamā deva, ievadot intravenozas infūzijas veidā, ir 5 mg/kg vai 10 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi 2 nedēļās vai 7,5 mg/kg vai 15 mg/kg ķermeņa masas, ievadot vienu reizi 3 nedēļās.

Ieteicams turpināt terapiju līdz pamatslimības progresēšanai vai līdz nepieņemamai toksicitātei.

#### Metastātisks krūts vēzis (mKV)

Equidacent ieteicamā deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas reizi 2 nedēļās vai 15 mg/kg ķermeņa masas reizi 3 nedēļās intravenozas infūzijas veidā.

Ieteicams turpināt terapiju līdz pamatslimības progresēšanai vai līdz nepieņemamai toksicitātei.

#### Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV)

*Neplakanšūnu NSŠPV pirmās izvēles terapija kombinācijā ar ķīmijterapiju ar platīnu saturošiem līdzekļiem*

Equidacent lieto papildus ķīmijterapijai ar platīnu saturošiem līdzekļiem līdz pat 6 ārstēšanas cikliem, kam seko Equidacent monoterapija līdz slimības progresēšanai.

Ieteicamā Equidacent deva ir 7,5 mg/kg vai 15 mg/kg ķermeņa masas reizi 3 nedēļās intravenozas infūzijas veidā.

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

Ieteicams turpināt terapiju līdz pamatslimības progresēšanai vai līdz nepieņemamai toksicitātei.

#### *Neplakanšūnu NSŠPV ar EGFR aktivējošām mutācijām pirmās izvēles terapija kombinācijā ar erlotinibu*

Pirms terapijas ar Equidacent kombinācijā ar erlotinibu uzsākšanas jānosaka EGFR mutācijas. Ir svarīgi izvēlēties apstiprinātu un pārliciecinātu metodoloģiju, lai izvairītos no viltus negatīvu vai viltus pozitīvu rezultātu iegūšanas.

Ieteicamā Equidacent deva, lietojot kopā ar erlotinibu, ir 15 mg/kg ķermeņa masas reizi 3 nedēļās intravenozas infūzijas veidā.

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

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

#### *Progresējošs un/vai metastātisks nieru šūnu vēzis (mNŠV)*

Ieteicamā Equidacent deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas, ko lieto reizi 2 nedēļās intravenozas infūzijas veidā.

Ieteicams turpināt terapiju līdz pamatslimības progresēšanai vai līdz nepieņemamai toksicitātei.

#### *Epiteliāls olnīcu vēzis, olvadu vēzis un primārs peritoneāls vēzis*

*Pirmās izvēles sākumterapija:* Equidacent nozīmē papildus karboplatīnam un paklitakselam līdz pat sešu terapijas ciklu veidā, pēc tam turpinot Equidacent lietošanu monoterapijā līdz slimības progresēšanai vai ne ilgāk kā 15 mēnešus, vai līdz nepieņemamai toksicitātei (atkarībā no tā, kas iestājas agrāk).

Ieteicamā Equidacent deva ir 15 mg/kg ķermeņa masas reizi 3 nedēļās intravenozas infūzijas veidā.

*Pret platīnu saturošiem līdzekļiem jutīgas, recidivējošas slimības ārstēšana:* Equidacent lieto kombinācijā ar karboplatīnu un gemcitabīnu 6 ciklos un līdz pat 10 cikliem vai kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu 6 ciklos un līdz pat 8 cikliem, pēc tam turpinot Equidacent lietošanu monoterapijā līdz slimības progresēšanai. Ieteicamā Equidacent deva ir 15 mg/kg ķermeņa masas reizi 3 nedēļās intravenozas infūzijas veidā.

#### *Dzemes kakla vēzis*

Equidacent lieto kombinācijā ar vienu no tālāk minētajām ķīmijterapijas shēmām: paklitaksels un cisplatīns vai paklitaksels un topotekāns.

Ieteicamā Equidacent deva ir 15 mg/kg ķermeņa masas reizi 3 nedēļās intravenozas infūzijas veidā.

Ārstēšanu ieteicams turpināt līdz pamatslimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Īpašas populācijas*

*Gados vecāki pacienti:* gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo.

*Nieru darbības traucējumi:* drošums un efektivitāte pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi:* drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Pediātriskā populācija

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

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

### Lietošanas veids

Equidacent ir paredzēts intravenozai ievadīšanai. Sākumdeva jāievada 90 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā. Ja labi panesta pirmā infūzija, otro infūziju drīkst ievadīt 60 minūšu laikā. Ja labi panesta 60 minūšu ilgā infūzija, visas nākamās infūzijas drīkst ievadīt 30 minūšu laikā.

To nedrīkst ievadīt intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā.

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

### Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā. Equidacent infūzijas nedrīkst ievadīt vienlaicīgi vai maisījumā ar glikozes šķīdumiem. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### **4.3 Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Paaugstināta jutība pret Ķīnas kāmjū olnīcu (Chinese Hamster Ovary, CHO) šūnu preparātiem vai citām rekombinantām cilvēka vai humanizētām antivielām.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

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

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

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

### KZT-vaginālas fistulas pētījumā GOG-0240

Pacientiem, kuriem ar bevacizumabu ārstē persistējošu, recidivējošu vai metastātisku dzemdes kakla vēzi, ir palielināts fistulu risks starp maksti un jebkuru KZT daļu (gastrointestinālas-vaginālas fistulas). Galvenais KZT-vaginālu fistulu rašanās riska faktors ir agrāk veikta apstarošana, un visiem pacientiem ar KZT-vaginālām fistulām anamnēzē ir agrāk veikta apstarošana. Vēl viens nozīmīgs KZT-vaginālu fistulu rašanās riska faktors ir vēža recidīvs agrāk veiktas apstarošanas vietā.

### Fistulas, kas nav KZT (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Bevacizumaba terapijas laikā pacientiem var būt paaugstināts fistulu rašanās risks. Pilnībā pārtrauciet Equidacent lietošanu pacientiem ar traheozofageālu (TE) vai jebkādu 4. pakāpes fistulu [ASV Nacionālais vēža institūts – Vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji (NCI-CTCAE v.3)]. Informācija par bevacizumaba lietošanas turpināšanu pacientiem ar cita veida fistulām ir ierobežota. Gadījumā, ja fistula ir iekšējos orgānos, bet tās izcelsme nav saistīta ar kuņģa-zarnu traktu, jāapsver Equidacent lietošanas pārtraukšana.

#### Brūču dzīšanas komplikācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Bevacizumabs var nelabvēlīgi ietekmēt brūču dzīšanu. Ir ziņots par smagām brūču dzīšanas komplikācijām, tai skaitā anastomozes komplikācijām ar letālu iznākumu. Terapiju nedrīkst sākt vismaz 28 dienas pēc liela apjoma ķirurģiskas operācijas vai kamēr operācijas brūce nav pilnīgi sadzījusī. Pacientiem, kuriem terapijas laikā bijušas brūces dzīšanas komplikācijas, ārstēšana jāpārtrauc, līdz brūce ir pilnīgi sadzījusī. Terapija jāpārtrauc pirms plānveida operācijas.

Ar bevacizumabu ārstētiem pacientiem retos gadījumos ziņots par nekrotizējošu fascītu, kam dažkārt bijis letāls iznākums. Tas parasti ir sekundārs process brūču dzīšanas komplikācijām, kuņģa-zarnu trakta perforācijai vai fistulu izveidei. Pacientiem, kuriem rodas nekrotizējošs fascīts, terapija ar Equidacent jāpārtrauc un steidzami jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

#### Hipertensija (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Pacientiem, kurus ārstēja ar bevacizumabu, novēroja hipertensijas sastopamības palielināšanos. Klīniskā drošuma dati liecina, ka hipertensijas sastopamība, iespējams, ir atkarīga no devas. Iepriekš esoša hipertensija atbilstoši jāārstē pirms Equidacent terapijas uzsākšanas. Nav informācijas par bevacizumaba ietekmi uz pacientiem, kuriem terapijas sākumā ir nekontrolēta hipertensija. Parasti iesaka regulāri kontrolēt asinsspiedienu terapijas laikā.

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

#### Atgriezeniskais mugurējais encefalopātijas sindroms (PRES) (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Saņemti reti ziņojumi par ar bevacizumabu ārstētiem pacientiem, kuriem radušās pazīmes un simptomi, kas atbilst atgriezeniskajam mugurējam encefalopātijas sindromam (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) – retam neiroloģiskam traucējumam, kas, citu starpā, var izpausties ar šādām pazīmēm un simptomiem: krampjiem, galvassāpēm, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, redzes traucējumiem vai kortikālu aklumu ar vai bez vienlaicīgas hipertensijas. PRES diagnoze jāapstiprina ar smadzeņu vizualizācijas izmeklējumu, vēlams ar magnētisko rezonansi (MR). Pacientiem, kuriem rodas PRES, papildus Equidacent lietošanas pārtraukšanai ieteicama specifisku simptomu, tai skaitā hipertensijas, ārstēšana. Bevacizumaba terapijas atsākšanas drošums pacientiem ar iepriekš bijušu PRES, nav zināms.

#### Proteinūrija (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir hipertensija, var būt paaugstināts proteinūrijas risks, lietojot bevacizumabu. Ir pierādījumi, kas liecina, ka visu pakāpju (ASV Nacionālais vēža institūts – Vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji [NCI-CTCAE v.3]) proteinūrija var būt atkarīga no devas. Pirms terapijas sākuma un tās laikā ir ieteicama proteinūrijas kontrole, veicot teststrēmeles urīna analīzi. 4. pakāpes proteinūrija (nefrotiskais sindroms) novērota līdz 1,4% ar bevacizumabu ārstēto pacientu. Terapija pilnībā jāpārtrauc pacientiem, kuriem rodas nefrotiskais sindroms (NCI-CTCAE v.3).

### Arteriālā trombembolija (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Klīniskajos pētījumos arteriālās trombembolijas, tai skaitā insultu, pārejošu išēmisko lēkmju (PIL) un miokarda infarktu (MI), sastopamība bija lielāka tiem pacientiem, kuri saņēma bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma tikai ķīmijterapiju.

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

Pacientiem, kuriem rodas arteriālā trombembolija, terapija pilnībā jāpārtrauc.

### Venozā trombembolija (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Bevacizumaba terapijas laikā pacientiem var būt venozās trombembolijas, tai skaitā plaušu embolijas rašanās risks.

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

Equidacent lietošana jāpārtrauc pacientiem ar dzīvībai bīstamu (4. pakāpes) trombemboliju, ieskaitot plaušu emboliju (NCI-CTCAE v.3). Pacientus ar ≤ 3. pakāpes trombemboliju rūpīgi jāuzrauga (NCI-CTCAE v.3).

### Asinošana

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

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

Nav informācijas par bevacizumaba drošuma profilu pacientiem ar iedzimtu hemorāģisko diatēzi, iegūtu koagulopātiju vai pacientiem, kuri saņem pilnu antikoagulantu devu trombembolijas ārstēšanai pirms bevacizumaba terapijas sākuma, jo šādi pacienti tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Tomēr pacientiem, kuriem terapijas laikā radās venozā tromboze, nebija paaugstināts 3. vai augstākas pakāpes asiņošanas rādītājs, ja vienlaicīgi lietoja pilnu varfarīna devu un bevacizumabu (NCI-CTCAE v.3).

### Plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana

Pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi, kurus ārstē ar bevacizumabu, var būt nopietnas un dažos gadījumos letālas plaušu asiņošanas/asiņu atkrēpošanas risks. Pacientus ar nesen bijušu plaušu asiņošanu/asiņu atkrēpošanu (> 2,5 ml asiņu) nedrīkst ārstēt ar bevacizumabu.

### Aneirismas un artēriju disekcijas

VEGF signālceļa inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensijas vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pirms Equidacent terapijas šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

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

Klīniskajos pētījumos tika ziņots par gadījumiem, kas saistīti ar SSM. Atrades bija no asimptomātiskas terapijas laikā rodas 3. vai 4.-pakāpes asiņošana (NCI-CTCAE v.3) (skatīt 4.8.kreisā kambara izviedes frakcijas samazināšanās līdz simptomātiskai SSM, kam nepieciešama ārstēšana vai hospitalizācija. Ārstējot ar bevacizumabu pacientus ar klīniski nozīmīgu kardiovaskulāru slimību, piemēram, iepriekš bijušu koronāro artēriju slimību vai sastrēguma sirds mazspēju, jāievēro piesardzība.

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

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

#### Neitropēnija un infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar dažām mielotoksiskām ķīmijterapijas shēmām un bevacizumabu, salīdzinājumā ar tikai ķīmijterapijas izmantošanu, novēroja smagas neitropēnijas, febrilas neitropēnijas vai infekcijas ar smagu neitropēniju vai bez tās (arī dažiem letāliem gadījumiem) rādītāju palielināšanos. Minētais galvenokārt novērots, NSSPV, mKV ārstēšanai lietojot kombinācijā ar platīna savienojumiem vai taksānu grupas zālēm un persistējoša, recidivējoša vai metastātiska dzemdes kakla vēža ārstēšanai, lietojot kombinācijā ar paklitakselu un topotekānu.

#### Paaugstinātas jutības reakcijas/infūzijas izraisītas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu)

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

#### Žokļa kaula osteonekroze (ŽKO) (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Ar bevacizumabu ārstētiem vēža pacientiem, kuru lielākā daļa agrāk vai vienlaicīgi ārstēta ar intravenozajiem bisfosfonātiem, kuru lietošanas gadījumos ir konstatēts žokļa kaula osteonekrozes risks, ir aprakstīti žokļa kaula osteonekrozes gadījumi. Gadījumos, kad bevacizumabu un intravenozos bisfosfonātus lieto vienlaicīgi vai secīgi, jāievēro piesardzība.

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

#### Intravitreāla lietošana

Equidacent nav paredzēts intravitreālai lietošanai.

#### Acu bojājumi

Ziņots par atsevišķiem nopietniem acu nevēlamu blakusparādību gadījumiem un gadījumu kopām pēc tam, kad bevacizumabs, kas reģistrēti intravenozai lietošanai vēža pacientiem, lietots neapstiprinātā veidā – intravitreāli. Šie gadījumi ietvēra infekciozu endoftalmītu, tādu intraokulāru iekaisumu kā



sterils endoftalmīts, uveītu un vitrītu, tīklenes atslāņošanās, tīklenes pigmenta daļas epitēlija plīsumu, intraokulārā spiediena paaugstināšanos, intraokulāru asiņošanu, piemēram stiklveida ķermeņa asiņošanu vai tīklenes un konjunktīvas asiņošanu. Dažos no šiem gadījumiem iestājas dažādas pakāpes redzes zudums, arī pastāvīgs aklums.

#### Sistēmiska ietekme pēc intravitreālas lietošanas

Pēc intravitreālas anti-VEGF terapijas konstatēta cirkulējošā VEGF koncentrācijas samazināšanās. Pēc intravitreālas VEGF inhibitoru injekcijas ziņots par sistēmiskām nevēlamām blakusparādībām, ieskaitot ar acīm nesaistītus asiņošanas un arteriālās trombembolijas gadījumus.

#### Olnīcu mazspēja/fertilitāte

Bevacizumabs var samazināt sieviešu fertilitāti (skatīt 4.6. un 4.8. apakšpunktu). Tādēļ ar sievietēm reproduktīvā vecumā pirms bevacizumaba terapijas sākuma jāapspriež fertilitātes saglabāšanas stratēģija.

#### Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

##### *Sorbīts*

Šīs zāles satur sorbītu (E420). Pacienti/-iem ar iedzimtu fruktozes nepanesību (IFN) nedrīkst lietot/izrakstīt šīs zāles.

#### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

##### Pretaudzēju līdzekļu ietekme uz bevacizumaba farmakokinētiku

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

##### Bevacizumaba ietekme uz citu pretaudzēju līdzekļu farmakokinētiku

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

##### Bevacizumaba un sunitiniba malāta kombinācija

Divos metastātiskas nieru šūnu karcinomas klīniskajos pētījumos tika ziņots par mikroangiopātisku hemolītisko anēmiju (MAHA) 7 no 19 pacientiem, kuri ārstēti ar bevacizumaba (10 mg/kg ik pēc divām nedēļām) un sunitiniba malāta (50 mg dienā) kombināciju.

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

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

Novērota smagas neitropēnijas, febrilas neitropēnijas vai infekcijas ar smagu neitropēniju vai bez tās (arī dažiem letāliem gadījumiem) rādītāja palielināšanās galvenokārt pacientiem, kuri tika ārstēti ar platīna savienojumiem vai taksānu grupas zālēm NSŠPV un metastātiska krūts vēža gadījumā.

### Staru terapija

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

### EGFR monoklonālās antivielas kombinācijā ar bevacizumaba ķīmijterapijas shēmām

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. EGFR monoklonālās antivielas nedrīkst ordinēt metastātiskas resnās vai taisnās zarnas karcinomas ārstēšanai kombinācijā ar bevacizumabu saturošām ķīmijterapijas shēmām. Rezultāti, kas randomizētos III fāzes pētījumos PACCE un CAIRO-2 iegūti par pacientiem ar metastātisku resnās vai taisnās zarnas karcinomu, liecina, ka anti-EGFR monoklonālo antivielu panitumumaba vai cetuksimaba lietošana kombinācijā ar bevacizumabu un ķīmijterapiju salīdzinājumā ar tikai bevacizumaba un ķīmijterapijas izmantošanu ir saistīta ar mazāku dzīvildzi bez slimības progresēšanas un/vai kopējo dzīvildzi, kā arī pastiprinātu toksicitāti.

## **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Sievietes reproduktīvā vecumā

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

### Grūtniecība

Klīnisko pētījumu dati par bevacizumaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, tai skaitā malformācijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Kā zināms, IgG šķērso placentu, un ir paredzams, ka bevacizumabs kavē augļa angiogēnēzi un tādējādi var izraisīt nopietnas iedzimtas anomālijas, ja to lieto grūtniecības laikā. Pēcregistrācijas periodā novēroti augļa patoloģiju gadījumi sievietēm, kuras ārstētas tikai ar bevacizumabu vai bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapijas līdzekļiem, kam ir zināma embriotoksiska iedarbība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Equidacent ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Barošana ar krūti

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

### Fertilitāte

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka bevacizumabs var nevēlami ietekmēt mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). III fāzes pētījumā pacientiem ar resnās zarnas vēzi, lietojot zāles adjuvantas terapijas veidā, apakšpētījumā ar sievietēm pirms menopauzes bevacizumaba grupā biežāk nekā kontroles grupā tika novēroti pirmreizējas olnīcu mazspējas gadījumi. Pēc bevacizumaba terapijas pārtraukšanas lielākajai pacienšu daļai olnīcu darbība atjaunojās. Bevacizumaba terapijas ilgtermiņa ietekme uz fertilitāti nav zināma.

## **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

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

vai reakcijas spēju, viņiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav izzuduši.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

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

Vissmagākās nevēlamās blakusparādības bija:

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

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

Klīniskā drošuma datu analīze liecina, ka hipertensijas un proteinūrijas rašanās, iespējams, ir atkarīga no bevacizumaba terapijas devas.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

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

1. tabulā norādītas visas nevēlamās blakusparādības pēc biežuma, kuru cēloņsakarību ar bevacizumabu noteica:

- salīdzinot datus no klīnisko pētījumu terapijas apakšgrupām (vismaz 10 % atšķirība, salīdzinot ar kontroles grupu, NCI-CTCAE 1.–5. pakāpes reakcijām vai vismaz 2 % atšķirība, salīdzinot ar kontroles grupu, NCI-CTCAE 3.–5. pakāpes reakcijām);
- pēcreģistrācijas drošuma pētījumos;
- no spontāniem ziņojumiem;
- epidemioloģiskos pētījumos/beziejaukšanās vai novērošanas pētījumos;
- vai vērtējot ziņojumus par atsevišķiem gadījumiem.

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

Gan 1., gan 2. tabulā ir norādītas arī atbilstošās pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības. Sīkāka informācija par šīm pēcreģistrācijas periodā novērotajām nevēlamajām blakusparādībām ir sniegta 3. tabulā.

Nevēlamās blakusparādības iekļautas zemāk norādītajās tabulās noteiktajā sastopamības biežuma grupā atbilstoši vislielākajam biežumam, kas novērots kādai no indikācijām.

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

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

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības pēc biežuma

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Infekcijas un infestācijas		Sepse, abscess <sup>b, d</sup> , celulīts, infekcija, urīnceļu infekcija		Nekrotizējošs fascīts <sup>a</sup>		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrila neitropēnija, leukopēnija, neitropēnija <sup>b</sup> , trombocitopēnija	Anēmija, limfopēnija				
Īmūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība, infūzijas reakcijas <sup>a, b, d</sup>				
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija, hipomagnēmija, hiponatriēmija	Dehidratācija				
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensorā neiropātijab, dzartrijs, galvassāpes, disgeizija	Cerebrovaskulāri traucējumi, sinkopē, miegainība		Atgriezeniskais mugurējais encefalopātijas sindroms <sup>a, b, d</sup>	Hipertensīva encefalopātija <sup>a</sup>	
Acu bojājumi	Acu bojājums, pastiprināta asarošana					
Sirds funkcijas traucējumi		Sastrēguma sirds mazspēja <sup>b, d</sup> , supraventrikulārā tahikardija				
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija <sup>b, d</sup> , trombembolija (venoza) <sup>b, d</sup>	Trombembolija (arteriāla) <sup>b, d</sup> , asiņošana <sup>b, d</sup> , dziļo vēnu tromboze				Nieru trombotiskā mikroangiopātija <sup>a, b</sup> , aneirismas un artēriju disekcijas
Elpošanas sistēmas traucējumi,	Elpas trūkums, iesnas,	Plaušu asiņošana/asiņu				Plaušu hipertensija <sup>a</sup> , deguna

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>	<b>Ļoti reti</b>	<b>Biežums nav zināms</b>
krūšu kurvja un videnes slimības	deguna asiņošana, klepus	atkrēpošana <sup>b, d</sup> , plaušu embolija, hipoksija, disfonija <sup>a</sup>				starpšienas perforācija <sup>a</sup>
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Taisnās zarnas asiņošana, stomatīts, aizcietējums, caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā	Kuņģa-zarnu trakta perforācija <sup>b, d</sup> , zarnu perforācija, zarnu nosprostojums, zarnu obstrukcija, rektovaginālas fistulas <sup>d, e</sup> , kuņģa-zarnu trakta traucējumi, proktalģija				Čūla kuņģa-zarnu traktā <sup>a</sup>
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi						Žultspūšļa perforācija <sup>a, b</sup>
Ādas un zemādas audu bojājumi	Brūces dzīšanas komplikācijas <sup>b, d</sup> , ekfoliatīvs dermatīts, sausa āda, ādas krāsas pārmaiņas	Palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms				
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija, mialģija	Fistulas <sup>b, d</sup> , muskuļu vājums, muguras sāpes				Žokļa osteonekroze <sup>a, b</sup> , nemandibulārā osteonekroze <sup>a, f</sup>
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Proteinūrija <sup>b, d</sup>					
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Olnīcu mazspēja <sup>b, c, d</sup>	Sāpes iegurnī				
Iedzimtas, pārmantotas un ģenētiskas izcelsmes traucējumi						Augļa patoloģijas <sup>a, b</sup>

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija, nogurums, drudzis, sāpes, gļotādu iekaisums	Letarģija				
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa					

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

- <sup>a</sup> Sīkāku informāciju skatīt 3. tabulā „Pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības”.
- <sup>b</sup> Termins attiecas uz apvienotām nevēlamo blakusparādību grupām, kas apraksta medicīnisku koncepciju, nevis atsevišķus traucējumus vai MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) norādītu terminu. Šī medicīnisko terminu grupa var ietvert to pašu pamata patofizioloģiju (piem., arteriālās trombembolijas gadījumi ietver arī cerebrovaskulāros traucējumus, miokarda infarktu, pārejošu išēmisko lēkmi un citus arteriālās trombembolijas gadījumus).
- <sup>c</sup> Pamatojoties uz NSABP C-08 apakšpētījuma datiem par 295 pacientiem.
- <sup>d</sup> Papildu informāciju skatīt apakšpunktā „Atsevišķu smagu nevēlamo blakusparādību apraksts”.
- <sup>e</sup> Rektovaginālās fistulas ir biežāk sastopamās KZT-vaginālo fistulu kategorijas fistulas.
- <sup>f</sup> Novērotas tikai pediatrikajā populācijā.

## 2. tabula. Smagas nevēlamās blakusparādības pēc biežuma

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Infekcijas un infestācijas		Sepsē, celulīts, abscess <sup>a, b</sup> , infekcija, urīnceļu infekcija				Nekrotizējošs fascīts <sup>c</sup>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrila neitropēnija, leukopēnija, neitropēnija, trombocitopēnija	Anēmija, limfopēnija				
Imūnās sistēmas traucējumi						Paaugstināta jutība, infūzijas reakcijas <sup>a, b, c</sup>
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Dehidratācija, hiponatriēmija				
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensorā neiropātija	Cerebrovaskulāri traucējumi, ģībonis, miegainība, galvassāpes				Atgriezeniskais mugurējais encefalopātijas sindroms <sup>a, b, c</sup> , hipertensīva encefalopātija <sup>c</sup>

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Sirds funkcijas traucējumi		Sastrēguma sirds mazspēja <sup>a, b</sup> , supraventrikulāra tahikardija				
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija <sup>a, b</sup>	Trombembolija (arteriālā) <sup>a, b</sup> , asiņošana, <sup>b</sup> trombembolija (venoza) <sup>a, b</sup> , dziļo vēnu tromboze				Nieru trombotiskā mikroangiopātija <sup>b, c</sup> , aneirismas un artēriju disekcijas
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības		Plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana <sup>a, b</sup> , plaušu embolija, deguna asiņošana, elpas trūkums, hipoksija				Plaušu hipertensijā, deguna starpsienas perforācija <sup>c</sup>
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā	Zarnu perforācija, zarnu nosprostošanās, zarnu obstrukcija, rektovaginālās fistulas <sup>c, d</sup> , kuņģa-zarnu trakta traucējumi, stomatīts, proktalģija				Kuņģa-zarnu trakta perforācija <sup>a, b</sup> , čūla kuņģa-zarnu traktā <sup>c</sup> , taisnās zarnas asiņošana
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi						Žultspūšļa perforācija <sup>b, c</sup>
Ādas un zemādas audu bojājumi		Brūces dzīšanas komplikācijas <sup>a</sup> , <sup>b</sup> , palmār-plantārās eritrodizestēzijas sindroms				
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Fistulas <sup>a, b</sup> , mialģija, artralģija, muskuļu vājums, muguras sāpes				Žokļa osteonekroze <sup>b, c</sup>

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Proteinūrija <sup>a,b</sup>				
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Sāpes iegurnī				Olnīcu mazspēja <sup>a,b</sup>
Iedzimtas, pārmantotas un ģenētiskas izcelsmes traucējumi						Augļa patoloģijas <sup>a,c</sup>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija, nogurums	Sāpes, letarģija, gļotādu iekaisums				

2. tabulā ir norādīts smago nevēlamo blakusparādību biežums. Smagas blakusparādības ir definētas kā nevēlamās blakusparādības, kuru biežums klīniskajos pētījumos attiecībā uz 3.–5. pakāpes reakcijām pēc NCI-CTCAE klasifikācijas salīdzinājumā ar kontroles grupu atšķirās par vismaz 2 %. 2. tabulā ir iekļautas arī tās nevēlamās blakusparādības, kuras reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata par klīniski nozīmīgām vai smagām. Šīs klīniski nozīmīgās nevēlamās blakusparādības ir aprakstītas klīniskajos pētījumos, tomēr 3.–5. pakāpes reakciju biežums nesasniedza vismaz 2 % atšķirību salīdzinājumā ar kontroles grupu. 2. tabulā ir norādītas arī klīniski nozīmīgās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas tikai pēcreģistrācijas periodā, tādēļ to biežums un smagums pēc NCI-CTCAE klasifikācijas nav zināms. Tādēļ šīs klīniski nozīmīgās reakcijas ir norādītas 2. tabulas kolonnā ar nosaukumu „Biežums nav zināms“.

- <sup>a</sup> Termini attiecas uz apvienotām nevēlamo blakusparādību grupām, kas apraksta medicīnisku koncepciju, nevis atsevišķus traucējumus vai MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) norādītu terminu. Šī medicīnisko terminu grupa var ietvert to pašu pamata patofizioloģiju (piemēram, arteriālās trombembolijas gadījumi ietver arī cerebrovaskulāros traucējumus, miokarda infarktu, pārejošu išēmisko lēkmi un citus arteriālās trombembolijas gadījumus).
- <sup>b</sup> Papildu informāciju skatīt apakšpunktā „Atsevišķu smagu nevēlamo blakusparādību apraksts”.
- <sup>c</sup> Sīkāku informāciju skatīt 3. tabulā „Pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības”.
- <sup>d</sup> Rektovaginālās fistulas ir biežāk sastopamās KZT-vaginālo fistulu kategorijas fistulas.

#### Atsevišķu smagu nevēlamo blakusparādību apraksts

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

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

Kuņģa-zarnu trakta perforācija tika novērota klīniskajos pētījumos mazāk nekā 1 % pacientu ar neplakanšūnu nesīkšūnu plaušu vēzi, līdz 1,3 % pacientu ar metastātisku krūts vēzi, līdz 2,0 % pacientu ar metastātisku nieru šūnu vēzi vai pacientu ar olnīcu vēzi un līdz 2,7 % (ieskaitot kuņģa-zarnu trakta fistulas un abscesus) pacientu ar metastātisku kolorektālo vēzi. Klīniskajā pētījumā ar pacientiem, kuriem bija persistējošs, recidivējošs vai metastātisks dzemdes kakla vēzis (pētījums



GOG-0240), 3,2 % pacientu tika novērota KZT perforācija (visu pakāpju); visiem šiem pacientiem anamnēzē bija iegurņa apstarošana.

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

Letāls iznākums bijis aptuveni trešdaļā smagu kuņģa-zarnu trakta perforācijas gadījumu, kas atbilst 0,2–1 % no visiem ar bevacizumabu ārstētajiem pacientiem.

Bevacizumaba klīniskajos pētījumos kuņģa-zarnu trakta fistulas (visu pakāpju) pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi un olnīcu vēzi novērotas ar līdz 2 % sastopamību, bet par to retāk ziņots pacientiem ar cita veida vēzi.

#### KZT-vaginālās fistulas pētījumā GOG-0240

Pētījumā pacientiem ar persistējošu, recidivējošu vai metastātisku dzemdes kakla vēzi KZT-vaginālo fistulu sastopamība bija 8,3 % ar bevacizumabu ārstētiem pacientiem un 0,9 % kontroles grupas pacientiem. Visiem šiem pacientiem iepriekš bija veikta iegurņa apstarošana. Ar bevacizumabu un ķīmijterapiju ārstētajā grupā pacientiem ar recidīviem agrāk veiktās apstarošanas vietā KZT-vaginālo fistulu sastopamība (16,7 %) bija lielāka nekā tad, ja apstarošana iepriekš nebija veikta un/vai iepriekš apstarotajā vietā nebija novēroti recidīvi (3,6 %). Kontroles grupā, kas saņēma tikai ķīmijterapiju, sastopamība bija attiecīgi 1,1 % pret 0,8 %. KZT-vaginālās fistulas gadījumā iespējama arī zarnu obstrukcija, un pacientiem var būt nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās, kā arī stomas izveidošana.

#### Fistulas, kas nav KZT (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

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

Retāk ( $\geq 0,1$  % līdz  $< 1$  %) tika saņemti ziņojumi par fistulām, kas bija radušās ārpus kuņģa-zarnu trakta (piem., bronhopleirālas un zultsēju fistulas), dažādās indikāciju grupās. Par fistulu rašanos saņemti ziņojumi arī pēcreģistrācijas periodā.

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

#### Brūču dzīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

Pacientiem, kuriem metastātiskas resnās vai taisnās zarnas karcinomas klīniskajos pētījumos tika veikta ķirurģiska operācija 28.–60. dienā pirms bevacizumaba terapijas uzsākšanas, nebija paaugstināts pēcoperācijas asiņošanas vai brūču dzīšanas komplikāciju risks. Pēcoperācijas asiņošanas vai brūču dzīšanas komplikāciju sastopamības palielināšanos, kas radusies 60 dienu laikā pēc lielas ķirurģiskas operācijas, novēroja, ja pacients tika ārstēts ar bevacizumabu operācijas veikšanas laikā. Sastopamība bija no 10 % (4/40) līdz 20 % (3/15).

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

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

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

#### Hipertensija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Klīniskajos pētījumos, izņemot pētījumu JO25567, kopējā hipertensijas (visu pakāpju) sastopamība ar bevacizumabu ārstēto pacientu grupās bija līdz 42,1 %, salīdzinot ar līdz 14 % kontroles grupās. NCI-CTC 3. un 4. pakāpes hipertensijas kopējā sastopamība pacientiem, kuri saņem bevacizumabu, ir no 0,4 % līdz 17,9 %. 4. pakāpes hipertensija (hipertensīvā krīze) radās līdz 1,0 % pacientu, kuri tika ārstēti ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, salīdzinot ar līdz 0,2 % pacientu, kuri tika ārstēti tikai ar tādu pašu ķīmijterapiju.

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

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

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

Ar bevacizumabu saistītas hipertensijas risks nekorelēja ar pacientu raksturojumu pētījuma sākumā, pamatslimību vai vienlaicīgo terapiju.

#### Atgriezeniskais mugurējais encefalopātijas sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

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

Klīniskajos pētījumos ir ziņots par astoņiem PRES gadījumiem. Divi no astoņiem gadījumiem netika radioloģiski apstiprināti, veicot MR.

#### Proteinūrija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

Proteinūrijas smaguma pakāpe bija no klīniski asimptomātiskas, pārejošas mikroproteinūrijas līdz nefrotiskajam sindromam; vairumā gadījumu tā bija 1. pakāpes proteinūrija (NCI-CTCAE v.3). Par 3. pakāpes proteinūriju tika ziņots līdz 10,9 % ārstēto pacientu. 4. pakāpes proteinūrija (nefrotiskais sindroms) tika novērota līdz 1,4 % ārstēto pacientu. Pirms Equidacent terapijas uzsākšanas ieteicama proteinūrijas pārbaude. Lielākajā daļā klīnisko pētījumu olbaltumvielu līmenis urīnā  $\geq 2$  g/24 stundās izraisīja bevacizumaba terapijas pārtraukšanu, līdz līmenis normalizējās  $< 2$  g/24 stundās.

#### Asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

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

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

#### Ar audzēju saistīta asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Liela apjoma vai masīva plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana galvenokārt tika novērota pētījumos pacientiem ar nesīkšņu plaušu vēzi (NSŠPV). Iespējamie riska faktori bija plakanšūnu atrade histoloģijā, ārstēšana ar pretreimatiskāmu/pretiekaisuma vielām, ārstēšana ar antikoagulantiem, iepriekš veikta staru terapija, bevacizumaba terapija, ateroskleroze anamnēzē, centrāla audzēja lokalizācija un audzēju kavitācija pirms terapijas vai tās laikā. Vienīgie mainīgie raksturlielumi, kam bija statistiski nozīmīga korelācija ar asiņošanu, bija bevacizumaba terapija un plakanšūnu histoloģiskā atrade. Pacienti ar NSŠPV ar plakanšūnu vai jaukta veida šūnu histoloģisko atradi, kur pārsvarā bija plakanšūnas, tika izslēgti no turpmākajiem III fāzes pētījumiem, bet pacienti ar nezināmu audzēja histoloģiju tika iekļauti.

Pacientiem ar NSŠPV, izņemot tos, kuriem pārsvarā bija plakanšūnu histoloģiskā atrade, tika novēroti visu pakāpju traucējumi ar biežumu līdz pat 9,3 %, ja viņi tika ārstēti ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, salīdzinot ar līdz 5 % pacientu, kuri ārstēti tikai ar ķīmijterapiju. 3.–5. pakāpes traucējumi tika novēroti līdz 2,3 % pacientu, kuri ārstēti ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, salīdzinot ar  $< 1$  % tikai ķīmijterapijas lietošanas gadījumā (NCI-CTCAE v.3). Liela apjoma vai masīva plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana var rasties pēkšņi, un līdz pat divām trešdaļām smagu plaušu asiņošanas gadījumu beidzās letāli.

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

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

CNS asiņošanas sastopamība pacientiem ar neārstētām CNS metastāzēm, kuri saņēma bevacizumabu, nav prospektīvi izvērtēta randomizētos klīniskos pētījumos. 13 pabeigtu randomizētu pētījumu datu par pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem pētnieciskā, retrospektīvā analizē 3 no 91 pacienta (3,3 %) ar metastāzēm smadzenēs ārstēšanas laikā ar bevacizumabu radās CNS asiņošana (visos gadījumos 4. pakāpes), salīdzinot ar 1 gadījumu (5. pakāpe) no 96 pacientiem (1 %), kuriem netika lietots bevacizumabs. Divos nākamajos pētījumos, kuros tika iekļauti aptuveni 800 pacienti ar ārstētām metastāzēm smadzenēs, starpposma drošuma analīzes laikā tika ziņots par vienu 2. pakāpes CNS asiņošanas gadījumu no 83 pacientiem, kuri tika ārstēti ar bevacizumabu (1,2 %) (NCI-CTCAE v.3).

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

Ir bijuši arī retāki citas lokalizācijas nelielas ādas un gļotādu asiņošanas gadījumi, piemēram, smaganu asiņošana vai vagināla asiņošana.

#### Trombembolija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

*Arteriālā trombembolija:* palielināts arteriālās trombembolijas sastopamība tika novērota pacientiem, kuri ārstēti ar bevacizumabu visu indikāciju gadījumā, arī cerebrovaskulāru traucējumu, miokarda infarkta, pārejošu išēmisku lēkmju un citi arteriālās trombembolijas gadījumi.

Klīniskajos pētījumos kopējā arteriālās trombembolijas sastopamība bija līdz 3,8 % ar bevacizumabu ārstētajās grupās, salīdzinot ar līdz 2,1 % ķīmijterapijas kontroles grupās. Tika ziņots par letālu iznākumu 0,8 % pacientu, kuri tika ārstēti ar bevacizumabu, salīdzinot ar 0,5 % pacientu, kuri saņēma tikai ķīmijterapiju. Par cerebrovaskulāriem traucējumiem (tai skaitā pārejošu išēmisko lēkmi) tika ziņots līdz 2,7 % pacientu, kuri ārstēti ar bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar līdz 0,5 % pacientu, kuri saņēma tikai ķīmijterapiju. Tika ziņots par miokarda infarkta rašanos līdz 1,4 % pacientu, kuri ārstēti ar bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar līdz 0,7 % pacientu, kuri ārstēti tikai ar ķīmijterapiju.

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

*Venozā trombembolija:* venozās trombembolijas gadījumu sastopamība klīniskajos pētījumos bija līdzīga pacientiem, kuri saņēma bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma tikai kontroles ķīmijterapiju. Venozās trombembolijas gadījumi ietver dziļo vēnu trombozi, plaušu emboliju un tromboflebītu.

Klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumos kopējā venozās trombembolijas gadījumu sastopamība bija 2,8–17,3 % pacientiem, kuri tika ārstēti ar bevacizumabu, salīdzinot ar 3,2–15,6 % pacientu kontroles grupās.

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

Klīniskajā pētījumā ar pacientiem, kuriem bija persistējošs, recidivējošs vai metastātisks dzemdes kakla vēzis (pētījums GOG-0240), 3.–5. smaguma pakāpes venozās trombembolijas gadījumi novēroti līdz 15,6 % ar bevacizumabu kombinācijā ar paklitakselu un cisplatīnu ārstēto pacientu, salīdzinot ar līdz 7,0 % ar paklitakselu un cisplatīnu ārstēto pacientu.

Pacientiem, kuriem ir bijis venozas trombembolijas gadījums, var būt augstāks recidīva risks, ja viņi lieto bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar tiem, kuri saņem tikai ķīmijterapiju.

#### Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

Bevacizumaba klīniskajos pētījumos sastrēguma sirds mazspēja (SSM) tika novērota visu vēža indikāciju gadījumā, kas bija pētītas līdz šim, bet radās galvenokārt pacientiem ar metastātisku krūts vēzi. Četros III fāzes pētījumos (AVF2119g, E2100, BO17708 un AVF3694g) pacientiem ar

metastātisku krūts vēzi par 3. vai augstākas pakāpes SSM (NCI-CTCAE v.3) ziņots līdz 3,5 % pacientu, kuri ārstēti ar bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar līdz 0,9 % kontrolgrupās. AVF3694g pētījumā pacientiem, kuri saņēma antraciklīnus vienlaicīgi ar bevacizumabu, 3. vai smagākas pakāpes SSM biežums bevacizumaba un kontrolgrupā bija līdzīgs tam, kāds novērots citos metastātiska krūts vēža pētījumos: 2,9% antraciklīna + bevacizumaba grupā un 0% antraciklīna + placebo grupā. Bez tam AVF3694g pētījumā jebkuras pakāpes SSM sastopamība bija līdzīga antraciklīna + bevacizumabA (6,2%) un antraciklīna + placebo grupā (6,0%).

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

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

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

Klīniskajā pētījumā pacientiem ar difūzu lielo B šūnu limfomu, kuri saņēma bevacizumabu kopā ar doksorubicīna kopējo devu, kas lielāka par 300 mg/m<sup>2</sup>, tika novērota lielāka SSM sastopamība. Šajā III fāzes klīniskajā pētījumā rituksimaba/ciklofosfamīda/doksorubicīna/vinkristīna/prednizona (R-CHOP) shēmas lietošana kopā ar bevacizumabu tika salīdzināta ar R-CHOP shēmas lietošanu bez bevacizumaba. Lai gan SSM sastopamība abās grupās bija lielāka par to, kas agrāk novērota doksorubicīna terapijas laikā, R-CHOP plus bevacizumaba grupā šī sastopamība bija lielāka. Šie rezultāti liecina, ka pacientiem, kas kopā ar bevacizumabu saņem kumulatīvu (kopējo) doksorubicīna devu, kas lielāka par 300 mg/m<sup>2</sup>, jāapsver nepieciešamība veikt stingru klīnisku novērošanu ar atbilstošu sirds funkciju novērtējumu.

Paaugstinātas jutības reakcijas/infūzijas izraisītas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu un turpmāk – Pēcregistrācijas pieredze)

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

#### Infekcijas

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

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

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

#### Laboratorisko rādītāju novirzes

Samazināts neitrofilo leikocītu skaits, samazināts leikocītu skaits un olbaltumvielu klātbūtne urīnā var būt saistīta ar Equidacent terapiju.

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

Klīniskajos pētījumos pierādīts, ka kreatinīna koncentrācijas serumā pārejoša palielināšanās (1,5–1,9 reizes, salīdzinot ar sākotnējo koncentrāciju) gan pacientiem ar proteīnūriju, gan bez tās, saistīta ar bevacizumaba lietošanu. Novērotā kreatinīna koncentrācijas serumā palielināšanās ar bevacizumabu ārstētajiem pacientiem nebija saistīta ar nieru darbības traucējumu klīnisko izpausmju sastopamības pieaugumu.

#### Citas īpašas pacientu grupas

##### Gados vecāki pacienti

Randomizētos klīniskos pētījumos vecums virs 65 gadiem bija saistīts ar paaugstinātu arteriālās trombembolijas, tai skaitā insulta, pārejošu išēmisko lēkmju (PIL) un miokarda infarkta (MI) risku. Citas reakcijas, kas, ārstējot ar bevacizumabu, biežāk tika novērotas pacientiem pēc 65 gadu vecuma salīdzinājumā ar ≤ 65 gadus veciem pacientiem, bija 3.–4. pakāpes leukopēnija un trombocitopēnija (NCI-CTCAE v.3), un visu pakāpju neitropēnija, caureja, slikta dūša, galvassāpes un nogurums (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu sadaļā Trombembolija). Vienā klīniskajā pētījumā ≥ 3. pakāpes hipertensijas sastopamība > 65 gadus vecu pacientu grupā bija divreiz augstāka nekā gados jaunāku (< 65 gadi) pacientu grupā. Pētījumā, kurā piedalījās pret platīnu saturošiem līdzekļiem rezistentā recidivējoša olnīcu vēža pacientes, ziņots arī par alopēcijas, gļotādu iekaisuma, perifēras sensorās neiropātijas, proteīnūrijas un hipertensijas rašanos, kas bija vismaz par 5 % biežāk KŢ + BV grupā ar bevacizumabu ārstētām pacientēm, kuru vecums bija ≥ 65 gadi, salīdzinot ar bevacizumabu ārstētām pacientēm, kuru vecums bija < 65 gadi.

Gados vecākiem (> 65 gadi) pacientiem, kuri lietoja bevacizumabu, nepaaugstinājās citu reakciju, tai skaitā kuņģa-zarnu trakta perforācijas, brūces dzīšanas komplikāciju, sastrēguma sirds mazspējas un hemorāģijas risks, salīdzinot ar 65 gadus veciem un jaunākiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar bevacizumabu.

##### Pediātriskā populācija

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

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

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

Nav apstiprināta Equidacent lietošana pacientiem vecumā līdz 18 gadiem. Literatūrā publicētajos ziņojumos par pacientiem vecumā līdz 18 gadiem, kas ārstēti ar bevacizumabu, novēroti nemandibulāras osteonekrozes gadījumi.

**3. tabula. Pēcregistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības**

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)</b>	<b>Reakcijas (biežums*)</b>
Infekcijas un infestācijas	Nekrotizējošs fascīts, parasti sekundārs brūču dzīšanas komplikācijām, kuņģa-zarnu trakta perforācija vai fistulu veidošanās (reti) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstinātas jutības reakcijas un infūzijas izraisītas reakcijas (nav zināmi); kuru iespējamās izpausmes ir šādas: elpas trūkums/apgrūtināta elpošana, pietvīkums/apsārtums/izsitumi, hipotensija vai hipertensija, asins piesātinājuma ar skābekli pazemināšanās, sāpes krūtīs, drebuļi un slikta dūša/vemšana (skatīt arī iepriekš 4.4. apakšpunktu un sadaļu <i>Paaugstinātas jutības reakcijas/infūzijas izraisītas reakcijas</i> )
Nervu sistēmas traucējumi	Hipertensīvā encefalopātija (ļoti reti) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un sadaļu <i>Hipertensija</i> 4.8. apakšpunktā) Atgriezeniskais mugurējais encefalopātijas sindroms (PRES), (reti) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Nieru trombotiskā mikroangiopātija, kas klīniski var izpausties kā proteinūrija (nav zināmi), vienlaicīgi lietojot sunitinibu vai to nelietojojot. Papildu informāciju par proteinūriju skatīt 4.4. apakšpunktā un sadaļā <i>Proteinūrija</i> 4.8. apakšpunktā
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna starpsienas perforācija (nav zināmi) Plaušu hipertensija (nav zināmi) Disfonija (bieži)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Kuņģa-zarnu trakta čūlas (nav zināmi)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Žultspūšļa perforācija (nav zināmi)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ar bevacizumabu ārstētiem pacientiem ir aprakstīti žokļa kaula osteonekrozes (ŽKO) gadījumi, no kuriem lielākā daļa bijusi pacientiem ar identificētiem ŽKO riska faktoriem, īpaši intravenozu bifosfonātu lietošanu un/vai zobu slimībām, kuru dēļ bijušas nepieciešamas invazīvas stomatoloģiskas procedūras (skatīt arī 4.4. apakšpunktu) Ar bevacizumabu ārstētiem pediatriskajiem pacientiem novēroti nemandibulāras osteonekrozes gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu, <i>Pediatriskā populācija</i> )
Iedzimtas, pārmantotas un ģenētiskas izcelsmes traucējumi	Novēroti augļa patoloģiju gadījumi sievietēm, kas ārstētas tikai ar bevacizumabu vai bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapijas līdzekļiem, kam ir zināma embriotoksiska iedarbība (skatīt 4.6. apakšpunktu)

\* Ja norādīts, biežums iegūts no klīnisko pētījumu datiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

**4.9 Pārdozēšana**

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

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju un imūno sistēmu ietekmējoši līdzekļi; pretaudzēju līdzekļi; citi pretaudzēju līdzekļi; monoklonālās antivielas, ATKĶ kods: L01X C07.

Equidacent ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

#### Darbības mehānisms

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

#### Farmakodinamiskā iedarbība

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

#### Klīniskā efektivitāte

##### Metastātiska resnās vai taisnās zarnas karcinoma (mRTZK)

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

- AVF2107g: irinotekāns/5-fluoruracila/folīnskābes bolus deva (IFL) vienu reizi nedēļā 4 nedēļas ik pēc 6 nedēļām (Saltz shēma);
- AVF0780g: kombinācijā ar 5-fluoruracila/folīnskābes bolus devu (5-FU/FA) 6 nedēļas ik pēc 8 nedēļām (Roswell Park shēma);

AVF2192g: kombinācijā ar bolus 5-FU/FA 6 nedēļas ik pēc 8 nedēļām (Roswell Park shēma) pacientiem, kuriem nebija piemērota irinotekāna pirmās izvēles.

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

- NO16966: bevacizumabs 7,5 mg/kg ķermeņa masas reizi 3 nedēļās kombinācijā ar perorālo kapecitabīnu un intravenozo oksaliplatīnu (XELOX) vai bevacizumabs 5 mg/kg ķermeņa masas reizi 2 nedēļās kombinācijā ar leukovorīnu un 5-fluoruracilu bolus veidā, kam sekoja 5-fluoruracila infūzija ar oksaliplatīnu intravenozi (FOLFOX-4).



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

#### AVF2107g

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

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

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

#### 4. tabula. Pētījuma AVF2107g efektivitātes rezultāti

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

<sup>a</sup> 5 mg/kg ik pēc 2 nedēļām.

<sup>b</sup> Salīdzinot ar kontroles grupu.

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

#### AVF2192g

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

#### AVF0780g

Šis bija II fāzes, randomizēts, aktīvi kontrolēts, atklāts klīniskais pētījums, kurā tika pētīta bevacizumaba un 5-FU/FA kombinācija kā pirmās izvēles terapija metastātiska kolorektālā vēža gadījumā. Pacientu vecuma mediāna bija 64 gadi. 19 % pacientu iepriekš saņēma ķīmijterapiju, savukārt 14 % pacientu iepriekš tika veikta staru terapija. 71 pacients tika randomizēts, lai saņemtu vai nu 5-FU/FA bolus devu vai 5-FU/FA + bevacizumabu (5 mg/kg reizi 2 nedēļās). Trešajā grupā iekļautie 33 pacienti saņēma 5-FU/FA bolus devu + bevacizumabu (10 mg/kg reizi 2 nedēļās). Pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai. Pētījuma primārie mērķa kritēriji bija objektīvais atbildes reakcijas rādītājs un dzīvildze bez slimības progresēšanas. Pievienojot bevacizumabu (5 mg/kg reizi 2 nedēļās) 5-FU/FA, palielinājās objektīvā atbildes reakcijas rādītājs, palielinājās dzīvildze bez slimības progresēšanas, un bija vērojama dzīvildzes palielināšanās tendence, salīdzinot ar 5-FU/FA ķīmijterapiju (skatīt 5. tabulu). Šie dati par efektivitāti atbilst AVF2107g pētījuma rezultātiem.

Efektivitātes dati par pētījumiem AVF0780g un AVF2192g, kuros tika novērtēta bevacizumaba lietošana kombinācijā ar 5-FU/FA ķīmijterapiju, ir apkopoti 5. tabulā.

#### 5. tabula. Pētījumu AVF0780g un AVF2192g efektivitātes rezultāti

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

<sup>a</sup> 5 mg/kg ik pēc 2 nedēļām.

<sup>b</sup> 10 mg/kg ik pēc 2 nedēļām.

<sup>c</sup> Salīdzinot ar kontroles grupu.

NS = nav sasniegts.

#### NO16966

Šis bija III fāzes, randomizēts, dubultakls (bevacizumabam) klīniskais pētījums, kurā tika novērtēts bevacizumabs 7,5 mg/kg kombinācijā ar perorālo kapecitabīnu un i.v. oksaliplatinu (XELOX),

nozīmējot 3 nedēļu kursā; vai bevacizumabs 5 mg/kg kombinācijā ar leikovorīnu un 5-fluoruracilu bolusa veidā, kam sekoja 5-fluoruracila infūzija ar i.v. oksaliplatīnu (FOLFOX-4), nozīmējot reizi 2 nedēļās. Pētījums sastāvēja no 2 daļām: sākotnējā atklātā 2 grupu daļa (I daļa), kurā pacienti tika randomizēti divās dažādās terapijas grupās (XELOX un FOLFOX-4) un sekojoša 2 x 2 faktoriāla 4 grupu daļa (II daļa), kurā pacienti tika randomizēti 4 terapijas grupās (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumabs, FOLFOX-4 + bevacizumabs). II daļā terapija tika nozīmēta pēc dubultklā principa attiecībā uz bevacizumabu.

**6. tabula. Terapijas shēmas pētījumā NO16966 (mRTZK)**

	<b>Terapija</b>	<b>Sākumdeva</b>	<b>Shēma</b>
FOLFOX-4 vai FOLFOX-4 + bevacizumabs	Oksaliplatīns	85 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 h	Oksaliplatīns 1. dienā
	Leikovorīns	200 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 h	Leikovorīns 1. un 2. dienā
	5-Fluoruracils	400 mg/m <sup>2</sup> i.v. bolus, 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. 22 h	5-Fluoruracils i.v. bolus/infūzija, katrs 1. un 2. dienā
	Placebo vai bevacizumabs	5 mg/kg i.v. 30–90 min	1. dienā, pirms FOLFOX-4, katras 2 nedēļas
XELOX vai XELOX + bevacizumabs	Oksaliplatīns	130 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 h	Oksaliplatīns 1. dienā
	Kapecitabīns	1000 mg/m <sup>2</sup> perorāli	Kapecitabīns perorāli 2x dienā 2 nedēļas (kam seko 1 nedēļa bez terapijas)
	Placebo vai bevacizumabs	7,5 mg/kg i.v. 30–90 min	1. dienā, pirms XELOX, katras 3 nedēļas
5-Fluoruracils: i.v. bolus injekcija tūlīt pēc leikovorīna			

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

- XELOX saturošo grupu līdzvērtība, salīdzinot ar FOLFOX-4 saturošajām grupām, kopumā bija pierādīta attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas un kopējo dzīvildzi protokolam atbilstošajā populācijā;
- kopumā Bevacizumabu saturošo grupu pārkums, salīdzinot ar tikai ķīmijterapijas grupām, bija pierādīts attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas ITT (terapijai paredzētajā) populācijā (7. tabula).

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

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

<b>Rezultāts (mēneši)</b>	<b>FOLFOX-4 vai XELOX + placebo (n = 701)</b>	<b>FOLFOX-4 vai XELOX + bevacizumabs (n = 699)</b>	<b>P vērtība</b>
Primārais mērķa kritērijs			
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna**	8,0	9,4	0,0023
Riska attiecība (97,5 % TI) <sup>a</sup>	0,83 (0,72–0,95)		
Sekundārie mērķa kritēriji			

Rezultāts (mēneši)	FOLFOX-4 vai XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 vai XELOX + bevacizumabs (n = 699)	P vērtība
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (terapijas laikā) mediāna**	7,9	10,4	< 0,0001
Riska attiecība (97,5 % TI)	0,63 (0,52–0,75)		
Vispārējās atbildes reakcijas rādītājs (pētn. vērtējums)**	49,2 %	46,5 %	
Kopējās dzīvildzes mediāna*	19,9	21,2	0,0769
Riska attiecība (97,5 % TI)	0,89 (0,76–1,03)		

\* Kopējās dzīvildzes analīze, izmantojot klīniskos datus līdz 2007. gada 31. janvārim.

\*\* Primārā analīze, izmantojot klīniskos datus līdz 2006. gada 31. janvārim.

<sup>a</sup> Salīdzinot ar kontroles grupu.

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

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

#### ECOG E3200

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

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

#### 8. tabula. Pētījuma E3200 efektivitātes rezultāti

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

	(p vērtība < 0,0001)
--	----------------------

<sup>a</sup> 10 mg/kg ik pēc 2 nedēļām.

<sup>b</sup> Salīdzinot ar kontroles grupu.

Pacientiem, kuri saņēma bevacizumaba monoterapiju, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma FOLFOX-4, būtiskas atšķirības kopējā dzīvildzē nebija. Dzīvildze bez slimības progresēšanas un vispārējās atbildes reakcijas rādītājs bevacizumaba monoterapijas grupā bija zemāks nekā FOLFOX-4 grupā.

#### ML18147

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

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

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

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

	ML18147	
	Ķīmijterapija, kuras pamatā ir fluorpirimidīns/irinotekāns vai fluorpirimidīns/oksaliplatīns	Ķīmijterapija, kuras pamatā ir fluorpirimidīns/irinotekāns vai fluorpirimidīns/oksaliplatīns + bevacizumabs <sup>a</sup>
Pacientu skaits	410	409
Kopējā dzīvildze		
Mediāna (mēneši)	9,8	11,2
Riska attiecība (95 % ticamības intervāls)	0,81 (0,69, 0,94) (p vērtība = 0,0062)	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	4,1	5,7
Riska attiecība (95 % ticamības intervāls)	0,68 (0,59, 0,78) (p vērtība < 0,0001)	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (OARR)		
Analīzē iekļautie pacienti	406	404
Rādītājs	3,9 %	5,4 %
	(p vērtība = 0,3113)	

<sup>a</sup> 5,0 mg/kg reizi 2 nedēļās vai 7,5 mg/kg reizi 3 nedēļās.

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

Pētījumā E3200 izmantoja 5 mg/kg/nedēļā līdzvērtīgas bevacizumaba devas iepriekš ar bevacizumabu neārstētiem pacientiem, bet pētījumā ML18147 izmantoja 2,5 mg/kg/nedēļā līdzvērtīgas bevacizumaba

devas iepriekš ar bevacizumabu ārstētiem pacientiem. Dažādos pētījumos novērotās efektivitātes un drošuma salīdzināšanu ierobežo šo pētījumu atšķirības, īpaši pacientu populāciju atšķirības, iepriekšēja bevacizumaba lietošana un ķīmijterapijas shēmu atšķirības. Gan 5 mg/kg/nedēļā, gan 2,5 mg/kg/nedēļā līdzvērtīgas bevacizumaba devas nodrošināja statistiski nozīmīgu ieguvumu attiecībā uz kopējo dzīvildzi (RA 0,751 pētījumā E3200 un 0,81 pētījumā ML18147) un dzīvildzi bez slimības progresēšanas (RA 0,518 pētījumā E3200 un 0,68 pētījumā ML18147). Salīdzinot drošumu ar pētījumu ML18147, pētījumā E3200 bija lielāka 3.–5. smaguma pakāpes nevēlamo blakusparādību kopējā sastopamība.

#### Metastātisks krūts vēzis (mKV)

Tika izstrādāti divi plaši III fāzes pētījumi, lai pētītu bevacizumaba terapijas efektivitāti kombinācijā ar diviem atsevišķiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ko vērtēja ar dzīvildzes bez slimības progresēšanas primāro mērķa kritēriju. Klīniski un statistiski nozīmīga dzīvildzes bez slimības progresēšanas uzlabošanās tika novērota abos pētījumos.

Tālāk apkopoti dzīvildzes bez slimības progresēšanas rezultāti atsevišķiem ķīmijterapijas līdzekļiem, kas ietverti indikācijā.

- Pētījums E2100 (paklitaksels)
  - Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna palielinājās par 5,6 mēnešiem, RA 0,421 (p < 0,0001, 95 % TI 0,343; 0,516)
- Pētījums AVF3694g (kapecitabīns)
  - Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna palielinājās par 2,9 mēnešiem, RA 0,69 (p = 0,0002, 95 % TI 0,56; 0,84)

Sīkāka informācija par katru pētījumu un rezultāti sniegti turpmāk.

#### *ECOG E2100*

E2100 bija atklāts, randomizēts, aktīvi kontrolēts, daudzcentru klīniskais pētījums bevacizumaba kombinācijas ar paklitakselu novērtēšanai lokāli recidivējoša vai metastātiska krūts vēža gadījumā pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju lokāli recidivējošas vai metastātiskas slimības gadījumā. Pacienti tika randomizēti tikai paklitaksela (90 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 stundas laikā reizi nedēļā trīs no četrām nedēļām) grupā vai kombinācijas ar bevacizumabu (10 mg/kg i.v. infūzijas veidā reizi divās nedēļās) grupā. Tika pieļauta iepriekšēja hormonāla terapija metastātiskas slimības ārstēšanai. Adjuvanta terapija ar taksānu bija pieļaujama tikai tad, ja tā tika pabeigta vismaz 12 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā. Lielākajai daļai no 722 pētījumā iekļautajiem pacientiem, kuri iepriekš tika ārstēti ar trastuzumabu vai tika uzskatīti par šādi ārstēšanai nepiemērotiem, bija HER2 negatīva slimība (90 %) un nehelam pacientu skaitam bija nezināms (8 %) vai apstiprināts HER2 pozitīvs statuss (2 %). Bez tam 65 % pacientu bija saņēmuši adjuvantu ķīmijterapiju, tostarp 19 % iepriekš saņēma taksānus un 49 % - antraciklīnus. Pacienti ar metastāzēm centrālā nervu sistēmā, tai skaitā ar iepriekš ārstētu vai rezecētu smadzeņu bojājumu, netika iekļauti pētījumā.

Pētījumā E2100 pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai. Ja bija nepieciešama agrīna ķīmijterapijas pārtraukšana, līdz slimības progresēšanai tika turpināta monoterapija ar bevacizumabu. Pētījuma grupās pacientu raksturojums bija līdzīgs. Primārais mērķa kritērijs šajā pētījumā bija dzīvildze bez slimības progresēšanas, kas balstīta uz pētnieku novērtējumu par slimības progresēšanu. Papildus tika veikts arī neatkarīgs primārā mērķa kritērija novērtējums. Šā pētījuma rezultāti parādīti 10. tabulā.

#### **10. tabula. Pētījuma E2100 efektivitātes rezultāti**

Dzīvildze bez slimības progresēšanas				
Pētnieka novērtējums*		IRF novērtējums		
Paklitaksels	Paklitaksels/ bevacizumabs	Paklitaksels	Paklitaksels/ bevacizumabs	
(n = 354)	(n = 368)	(n = 354)	(n = 368)	

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

\* Primārā analīze

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

Klīniskais bevacizumaba lietošanas ieguvums, kas novērtēts ar dzīvildzi bez slimības progresēšanas, tika novērots visās iepriekš norādītajās pārbaudītajās apakšgrupās (tai skaitā laiks bez slimības simptomiem, metastātisko vietu skaits, iepriekš saņemta adjuvanta ķīmijterapija un estrogēnu receptoru (ER) statuss).

#### AVF3694g

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

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

Šajā pētījumā bija maskēta terapijas fāze, atklāta fāze pēc progresēšanas (pēc izvēles) un dzīvildzes novērošanas fāze. Maskētās terapijas fāzes laikā pacienti līdz slimības progresēšanai, terapiju ierobežojošām toksicitātes izpausmēm vai nāvei ik pēc 3 nedēļām saņēma ķīmijterapiju un zāles (bevacizumabu vai placebo). Pēc dokumentētas slimības progresēšanas pacienti, kuri iekļuva atklātajā izvēles fāzē, varēja atklāti saņemt bevacizumabu kopā ar dažādiem otrās izvēles preparātiem.

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

Šī pētījuma rezultāti no galīgā protokolā definētās dzīvildzes bez slimības progresēšanas un atbildes reakcijas rādītāju analīzes pētījuma AVF3694g neatkarīgā kapecitabīna kopā parādīti 11. tabulā. Parādīti arī rezultāti, kas iegūti pētnieciskā kopējās dzīvildzes analīzē, ietverot papildu septiņus mēnešus ilgu novērošanas periodu (aptuveni 46% pacientu mira). Pacientu īpatsvars, kuri nemaskētajā fāzē saņēma bevacizumabu, bija 62,1% kapecitabīna + placebo grupā un 49,9% kapecitabīna + bevacizumaba grupā.

**11. tabula. Pētījuma AVF3694g efektivitātes rezultāti: kapecitabīns un bevacizumabs/placebo (kap + bevacizumabs/pl)**

Dzīvildze bez slimības progresēšanas <sup>b</sup>				
	Pētnieka vērtējums		IRC vērtējums	
	kap + pl (n = 206)	kap + bevacizumabs (n = 409)	kap + pl (n = 206)	kap + bevacizumabs (n = 409)
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna (mēneši)	5,7	8,6	6,2	9,8
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo grupu (95 % TI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p vērtība	0,0002		0,0011	
Atbildes reakcijas rādītājs (pacientiem ar novērtējamu slimību) <sup>b</sup>				
	kap + pl (n = 161)		kap + bevacizumabs (n = 325)	
Procentpunkti ar objektīvu atbildes reakciju	23,6		35,4	
p vērtība	0,0097			
Kopējā dzīvildze <sup>b</sup>				
RA (95 % TI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p vērtība (pētnieciskā)	0,33			

<sup>a</sup>14 dienas iekšķīgi 1000 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā ik pēc 3 nedēļām

<sup>b</sup>Stratificētajā analīzē tika iekļauti visi progresēšanas un nāves gadījumi, izņemot gadījumus, kas bija pēc tam, kad protokolā neparedzēta ārstēšana tika sākta pirms dokumentētas slimības progresēšanas. Dati par šiem pacientiem tika izslēgti pēdējā audzēja novērtējuma reizē pirms protokolā neparedzētas ārstēšanas uzsākšanas.

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

#### Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV)

*Neplakanšūnu NSŠPV pirmās izvēles terapija kombinācijā ar ķīmijterapiju ar platīnu saturošiem līdzekļiem*

Bevacizumaba drošums un efektivitāte papildus ķīmijterapijai ar platīnu saturošiem līdzekļiem pirmās izvēles terapijā pacientiem ar neplakanšūnu nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV) tika pētīti pētījumos E4599 un BO17704. Pētījumā E4599 ir pierādīts kopējās dzīvildzes ieguvums, lietojot 15 mg/kg bevacizumaba devu reizi 3 nedēļās. Pētījumā BO17704 pierādīja, ka gan 7,5 mg/kg, gan 15 mg/kg bevacizumaba devas reizi 3 nedēļās palielina dzīvildzi bez slimības progresēšanas un atbildes reakcijas rādītāju.

#### *E4599*

E4599 bija atklāts, randomizēts, aktīvi kontrolēts, daudzcentru klīniskais pētījums, kurā vērtēja bevacizumabu kā pirmās izvēles terapiju pacientiem ar lokāli progresējošu (IIIB stadija ar ļaundabīgu



izsvīdumu pleirā), metastātisku vai recidivējošu NSŠPV, kura histoloģiskajā ainā nedominēja plakanšūnas.

Pacienti tika randomizēti ķīmijterapijai ar platīnu saturošiem līdzekļiem (200 mg/m<sup>2</sup> paklitaksela) un karboplatīna AUC = 6,0, abus ievadot i.v. infūzijas veidā (PC) katra 3 nedēļu ilga cikla 1. dienā līdz pat 6 cikliem vai PC kombinācijā ar bevacizumabu devā 15 mg/kg i.v. infūzijas veidā, katra 3 nedēļu ilga cikla 1. dienā. Pēc karboplatīna-paklitaksela ķīmijterapijas sešu ciklu pabeigšanas vai priekšlaicīgi pārtraucot ķīmijterapiju, pacienti no bevacizumaba + karboplatīna-paklitaksela grupas turpināja lietot bevacizumabu monoterapijā reizi 3 nedēļās līdz slimības progresēšanai. 878 pacienti tika randomizēti divās grupās.

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

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

**12. tabula. Pētījuma E4599 efektivitātes rezultāti**

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

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

#### *BO17704*

Pētījums BO17704 bija randomizēts, dubultakls III fāzes pētījums par bevacizumaba lietošanu papildus cisplatīnam un gemcitabīnam, salīdzinot ar placebo, cisplatīnu un gemcitabīnu pacientiem ar lokāli progresējošu (IIIb stadijas ar metastāzēm supraklavikulāros limfmezglos vai ar ļaundabīgu izsvīdumu pleirā vai perikardā), metastātisku vai recidivējošu neplakanšūnu NSŠPV, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas, sekundārie pētījuma mērķa kritēriji bija kopējās dzīvildzes ilgums.

Pacienti tika randomizēti ķīmijterapijai ar platīnu saturošiem līdzekļiem, 80 mg/m<sup>2</sup> cisplatīna intravenozā infūzijā 3 nedēļu ilga cikla 1. dienā un 1250 mg/m<sup>2</sup> gemcitabīna intravenozā infūzijā 1. un 8. dienā līdz pat 6 cikliem (CG) ar placebo vai CG ar 7,5 vai 15 mg/kg bevacizumaba i.v. infūzijā 3 nedēļu ilga cikla 1. dienā. Bevacizumabu lietojošās grupās pacienti saņēma bevacizumabu monoterapijā reizi 3 nedēļās līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pētījuma rezultāti liecina, ka 94 % (277 / 296) piemērotu pacientu turpināja saņemt bevacizumaba monoterapiju 7. ciklā. Liels pacientu īpatsvars (apmēram 62 %) turpināja lietot dažādus protokolā neiekļautos pretvēža līdzekļus, kas varēja ietekmēt kopējās dzīvildzes analīzi.

Efektivitātes rezultāti norādīti 13. tabulā.

**13. tabula. Pētījuma BO17704 efektivitātes rezultāti**

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

<sup>a</sup> pacienti ar novērtējamu slimību sākumā

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

*Neplakanšūnu NSŠPV ar EGFR aktivējošām mutācijām pirmās izvēles terapija kombinācijā ar erlotinibu*

**JO25567**

Pētījums JO25567 bija randomizēts, atklāts, daudzcentru II fāzes pētījums, kas tika veikts Japānā, lai novērtētu bevacizumaba efektivitāti un drošumu, lietojot to papildus erlotinibam, pacientiem ar neplakanšūnu NSŠPV ar EGFR aktivējošām mutācijām (19. eksona dzēšana vai 21. eksona L858R mutācija), kuri iepriekš nav saņēmuši sistēmisku terapiju IIIB/IV stadijai vai recidivējošai slimībai.

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

Pirms atlasē katram pacientam noteica EGFR mutāciju statusu, un 154 pacienti tika randomizēti erlotiniba + bevacizumaba (150 mg erlotiniba perorāli katru dienu + bevacizumabs [15 mg/kg i.v. reizi 3 nedēļās]) vai erlotiniba monoterapijas (150 mg perorāli katru dienu) saņemšanai līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Ja nebija vērojama slimības progresēšana, viena pētījumā izmantotās terapijas komponenta lietošanas pārtraukšana erlotiniba + bevacizumaba grupā nebija iemesls pārtraukt lietot otru pētījumā izmantotās terapijas komponentu, kā noteikts pētījuma protokolā.

Pētījuma efektivitātes rezultāti norādīti 14. tabulā.

**14. tabula. Pētījuma JO25567 efektivitātes rezultāti**

	<b>Erlotinibs N = 77<sup>#</sup></b>	<b>Erlotinibs + bevacizumabs N = 75<sup>#</sup></b>
Dzīvildze bez slimības progresēšanas <sup>^</sup> (mēneši)		
Mediāna	9,7	16,0

	<b>Erlotinibs</b> N = 77 <sup>#</sup>	<b>Erlotinibs + bevacizumabs</b> N = 75 <sup>#</sup>
RA (95 % TI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p vērtība	0,0015	
Vispārējās atbildes reakcijas rādītājs		
Rādītājs (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p vērtība	0,4951	
Kopējā dzīvildze* (mēneši)		
Mediāna	47,4	47,0
RA (95 % TI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p vērtība	0,3267	

# Kopumā randomizēti 154 pacienti (ECOG vispārējā veselības stāvokļa vērtējums “0” vai “1”). Tomēr divi no randomizētajiem pacientiem pārtrauca dalību pētījumā pirms pētāmās ārstēšanas saņemšanas.

^ Maskēts neatkarīgs novērtējums (protokolā noteiktā primārā analīze).

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

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

#### Progresējošs un/vai metastātisks nieru šūnu vēzis (mNŠV)

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

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

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze, bet pētījuma sekundārais mērķa kritērijs ietvēra dzīvildzi bez slimības progresēšanas. Bevacizumaba pievienošana alfa-2a IFN shēmai ievērojami palielināja dzīvildzi bez slimības progresēšanas un objektīvas audzēja atbildes reakcijas rādītāju. Šos rezultātus apstiprināja neatkarīga radioloģisko izmeklējumu apskata rezultāti. Tomēr primārā mērķa kritērija (kopējās dzīvildzes) vērtības palielināšanās par 2 mēnešiem nebija nozīmīga (RA = 0,91). Liela pacientu daļa (aptuveni 63 % IFN/placebo grupas pacientu un 55 % bevacizumaba/IFN grupas pacientu) pēc pētījuma saņēma daudzus un dažādu precīzi neminētus pretvēža līdzekļus, tai skaitā arī pretaudzēju līdzekļus, kuri var būt ietekmējuši kopējās dzīvildzes analīzes rezultātus.

Šie efektivitāti raksturojošie rezultāti parādīti 15. tabulā.

#### **15. tabula. Pētījuma BO17705 efektivitātes rezultāti**

	<b>BO17705</b>	
	<b>Placebo + IFN<sup>a</sup></b>	<b>BVb + IFN<sup>a</sup></b>
Pacientu skaits	322	327
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	5,4	10,2

	<b>BO17705</b>	
	<b>Placebo + IFN<sup>a</sup></b>	<b>BVb + IFN<sup>a</sup></b>
Riska attiecība 95 % TI	0,63 0,52, 0,75 (p vērtība < 0,0001)	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (%) pacientiem ar novērtējamu slimību		
N	289	306
Atbildes reakcijas rādītājs	12,8 %	31,4 %
	(p vērtība < 0,0001)	

<sup>a</sup> Alfa-2a interferons 9 MSV 3 reizes nedēļā.

<sup>b</sup> Bevacizumabs 10 mg/kg 2 reizes nedēļā.

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

Pētnieciskais daudzfaktoru Koka regresijas modelis, izmantojot retrospektīvo izvēli, norādīja, ka ar dzīvildzi neatkarīgi no terapijas ir cieši saistīti šādi sākotnējie prognostišķie faktori: dzimums, leukocītu skaits, trombocītu skaits, ķermeņa masas samazināšanās 6 mēnešu laikā pirms pacienta iekļaušanas pētījumā, metastāžu vietu skaits, mērķa bojājumu garāko diametru summa un pēc Mocera (Motzer) skalas iegūtais rezultāts. Šo sākotnējo faktoru korekcija izraisīja terapijas riska attiecību: 0,78 (95 % TI [0,63; 0,96], p = 0,0219), kas liecināja par nāves riska samazināšanos par 22 % pacientiem bevacizumaba + alfa-2a IFN grupā, salīdzinot ar alfa-2a IFN grupu.

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

#### AVF2938

Šis bija randomizēts, dubultmaskēts, II fāzes klīniskais pētījums, kurā pētīja bevacizumabu 10 mg/kg, lietojot reizi 2 nedēļās, un tādu pašu bevacizumaba devu kombinācijā ar 150 mg erlotiniba dienā pacientiem ar metastātisku gaišo šūnu NŠV. Kopumā ārstēšanai šajā pētījumā tika randomizēti 104 pacienti, 53 – bevacizumaba 10 mg/kg lietošanai reizi 2 nedēļās kopā ar placebo un 51 – bevacizumaba 10 mg/kg lietošanai reizi 2 nedēļās kopā ar 150 mg erlotiniba dienā. Primārā mērķa kritērija analīze liecināja, ka nav atšķirības starp bevacizumaba + placebo grupu un bevacizumaba + erlotiniba grupu (dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna 8,5, salīdzinot ar 9,9 mēnešiem). Septiņiem pacientiem katrā grupā bija objektīva atbildes reakcija. Erlotiniba pievienošana bevacizumabam neuzlaboja kopējo dzīvildzi (RA = 1,764; p = 0,1789), objektīvās atbildes reakcijas ilgumu (6,7 mēneši, salīdzinot ar 9,1 mēnesi) vai laiku līdz simptomu progresēšanai (RA = 1,172; p = 0,5076).

#### AVF0890

Randomizēts II fāzes pētījums tika veikts, lai salīdzinātu bevacizumaba efektivitāti un drošumu, salīdzinot ar placebo. Kopumā 116 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 3 mg/kg bevacizumaba reizi 2 nedēļās (n=39), 10 mg/kg reizi 2 nedēļās; (n=37) vai placebo (n=40). Starpposma analīze liecināja, ka 10 mg/kg grupā, salīdzinot ar placebo grupu, būtiski pagarinājās laiks līdz slimības progresēšanai (riska attiecība 2,55; p<0,001). Laiks līdz slimības progresēšanai 3 mg/kg grupā, salīdzinot ar placebo grupu, nedaudz atšķīrās, atšķirības nozīmīgums bija šaubīgs (riska attiecība 1,26; p=0,053). Četriem

pacientiēm bija objektīva (daļēja) atbildes reakcija, un visi šie pacienti saņēma 10 mg/kg bevacizumaba devu; objektīvas atbildes reakcijas rādītājs, lietojot 10 mg/kg devu, bija 10%.

### Epiteliāls olnīcu vēzis, olvadu vēzis un primārs peritoneāls vēzis

#### *Pirmās izvēles sākumterapija olnīcu vēža gadījumā*

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

#### *GOG-0218*

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

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

Kopā tika randomizēti 1873 pacienti, kuri vienādās daļās tika iedalīti trīs šādās grupās.

- CPP grupa: pieci placebo cikli (sākot ar 2. ciklu) kombinācijā ar karboplatīnu (AUC 6) un paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup>) 6 ciklos, kam seko tikai placebo kopā līdz 15 mēnešu ilgā terapijā.
- CPB15 grupa: pieci bevacizumaba cikli (15 mg/kg reizi 3 nedēļās, sākot ar 2. ciklu) kombinācijā ar karboplatīnu (AUC 6) un paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup>) 6 ciklos, kam seko tikai placebo kopā līdz 15 mēnešu ilgā terapijā.
- CPB15+ grupa: pieci bevacizumaba cikli (15 mg/kg reizi 3 nedēļās, sākot ar 2. ciklu) kombinācijā ar karboplatīnu (AUC 6) un paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup>) 6 ciklos, kam seko bevacizumaba (15 mg/kg reizi 3 nedēļās) monoterapijas turpināšana kopā līdz 15 mēnešu ilgā terapijā.

Lielākā daļa pētījumā iekļauto pacientu bija baltās rases pārstāvji (87% visās trīs grupās); CPP un CPB15 grupās vecuma mediana bija 60 gadi, bet CPB15+ grupā 59 gadi; turklāt 29 % pacientu CPP vai CPB15 grupās un 26 % pacientu CPB15+ grupā bija vecāki par 65 gadiem. Kopumā pētījuma sākumā aptuveni 50 % pacientu vērtējums pēc GOG PS sistēmas bija "0", 43 % pacientu vērtējums pēc GOG PS sistēmas bija "1", un 7 % pacientu vērtējums pēc GOG PS sistēmas bija "2". Lielākajai daļai pacientu bija EOv (82 % CPP un CPB15 grupās, 85 % CPB15+ grupā), kam sekoja PPV (16 % CPP grupā, 15 % CPB15 grupā un 13 % CPB15+ grupā) un OVV (1 % CPP grupā, 3 % CPB15 grupā un 2 % CPB15+ grupā). Lielākajai daļai pacientu bija serozas adenokarcinomas histoloģiskais tips (85 % CPP un CPB15 grupās, 86 % CPB15+ grupā). Kopā aptuveni 34 % pacientu bija III stadijas slimības pēc FIGO klasifikācijas un optimāli izoperēta daļa audzēja, 40 % bija III stadijas slimības un suboptimāli izoperēta daļa audzēja un 26 % pacientu slimība bija IV stadijā.

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

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis – PFS uzlabošanās. Salīdzinājumā ar pacientiem, kuri pirmās izvēles sākumterapijas ietvaros saņēma tikai ķīmijterapiju (karboplatīnu un paklitakselu), pacientiem, kuri ik pēc trim nedēļām saņēma 15 mg/kg lielu bevacizumaba devu kombinācijā ar ķīmijterapiju un

turpināja saņemt bevacizumabu monoterapijas veidā (CPB15+ grupā), klīniski nozīmīgi un statistiski ticami uzlabojās dzīvildze bez slimības progresēšanas.

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

Šī pētījuma rezultāti apkopoti 16. tabulā.

**16. tabula. Pētījuma GOG-0218 efektivitātes rezultāti**

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

<sup>1</sup> Pētnieka vērtēta GOG protokolā noteiktā dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīze (netika izslēgti ne CA-125 līmeņa pieauguma, ne protokolā neparedzētas ārstēšanas pirms slimības progresēšanas gadījumi), izmantojot līdz 2010. gada 25. februārim iegūtos datus.

<sup>2</sup> Salīdzinājumā ar kontroles grupu, stratificēta riska attiecība.

<sup>3</sup> Vienpusēja log-rank testa p vērtība.

<sup>4</sup> Saistīta ar p robežvērtību 0,0116.

<sup>5</sup> Pacientiem ar novērtējamu slimību pirms pētījuma sākuma.

<sup>6</sup> Galīgā kopējā dzīvildze analizēta pēc tam, kad 46,9 % pacientu bija miruši.

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

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

- dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīzēs, ko veica neatkarīga novērošanas komiteja (koriģējot pēc PNT), konstatēja stratificētu riska attiecību 0,62 (95 % TI 0,50-0,77, vienusējā log rank testa p vērtība <0,0001), un, salīdzinot CPB15+ grupu ar CPP grupu, dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna CPP grupā bija 13,1 mēnesis, bet CPB15+ grupā 19,1 mēnesis.

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

**17. tabula. Pētījumā GOG-0218 iegūtie PFS<sup>1</sup> rezultāti atbilstoši slimības stadijai un daļējās audzēja rezekcijas statusam**

Randomizētie pacienti, kam ir III stadijas slimība ar optimālu daļēju audzēja rezekciju <sup>2,3</sup>			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna (mēneši)	12,4	14,3	17,5
Riska attiecība (95 % TI) <sup>4</sup>		0,81 (0,62, 1,05)	0,66 (0,50, 0,86)
Randomizētie pacienti, kam ir III stadijas slimība ar suboptimālu daļēju audzēja rezekciju <sup>3</sup>			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna (mēneši)		10,1	10,9 13,9
Riska attiecība (95 % TI) <sup>4</sup>			0,93 (0,77, 1,14) 0,78 (0,63, 0,96)
Randomizēti pacienti, kam ir IV stadijas slimība			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna (mēneši)	9,5	10,4	12,8
Riska attiecība (95 % TI) <sup>4</sup>		0,90 (0,70, 1,16)	0,64 (0,49, 0,82)

<sup>1</sup> Pētnieka vērtēta GOG protokolā definēta PFS analīze (nav ņemta vērā ne CA-125 progresēšana, ne NPT pirms slimības progresēšanas), datus apkopojot uz 2010. gada 25. februāri.

<sup>2</sup> Ar lielu atlieku audzēju.

<sup>3</sup> 3,7 % no visiem randomizētajiem pacientiem bija IIIB stadijas slimība.

<sup>4</sup> Salīdzinot ar kontroles grupu.

#### BO17707 (ICON7)

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

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

Kopā tika randomizēti 1528 pacienti, kuri vienādās daļās tika iedalīti divās šādās grupās.

- CP grupa: karboplatīns (AUC 6) un paklitaksels (175 mg/m<sup>2</sup>) 6 trīs nedēļu ilgos ciklos.
- CPB7.5+ grupa: karboplatīns (AUC 6) un paklitaksels (175 mg/m<sup>2</sup>) 6 trīs nedēļu ciklos un bevacizumabs (7,5 mg/kg ik pēc 3 nedēļām) līdz 12 mēnešus ilgai ārstēšanai (bevacizumaba lietošanu uzsāka 2. ķīmijterapijas ciklā, ja ārstēšana tika sākota četru nedēļu laikā pēc operācijas, vai 1. ciklā, ja ārstēšana tika sākota vairāk nekā 4 nedēļas pēc operācijas).

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

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

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis – PFS uzlabošanās. Salīdzinājumā ar pacientiem, kuri pirmās izvēles sākumterapijas ietvaros saņēma tikai ķīmijterapiju (karboplatīnu un paklitakselu), pacientiem, kuri ik pēc 3 nedēļām saņēma 7,5 mg/kg lielu bevacizumaba devu kombinācijā ar ķīmijterapiju un līdz 18 cikliem turpināja saņemt bevacizumabu, statistiski nozīmīgi uzlabojās dzīvildze bez slimības progresēšanas.

Šī pētījuma rezultāti apkopoti 18. tabulā.

#### 18. tabula. Pētījuma BO17707 (ICON7) efektivitātes rezultāti

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

<sup>1</sup> Pacientiem ar kvantitatīvi raksturojamu slimību pirms pētījuma sākuma.

<sup>2</sup> Dzīvildze bez slimības progresēšanas pēc pētnieka vērtējuma. Tika analizēti līdz 2010. g. 30. novembrim iegūtie dati.

<sup>3</sup> Galīgā kopējā dzīvildze tika analizēta pēc tam, kad 46,7 % pacientu bija iestājusies nāve, ar datu nolasīšanas brīdi 2013. gada 31. martā.



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

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

**19. tabula. Pētījumā BO17707 (ICON7) iegūtie PFS<sup>1</sup> rezultāti atbilstoši slimības stadijai un daļējās audzēja rezekcijas statusam**

Randomizētie pacienti, kuriem ir III stadijas slimība ar optimālu daļēju audzēja rezekciju <sup>2,3</sup>		
	CP (n = 368)	CPB7.5+ (n = 383)
Mediānā PFS (mēneši)	17,7	19,3
Riska attiecība (95 % TI) <sup>4</sup>		0,89 (0,74, 1,07)
Randomizētie pacienti, kuriem ir III stadijas slimība ar suboptimālu daļēju audzēja rezekciju <sup>3</sup>		
	CP (n = 154)	CPB7.5+ (n = 140)
Mediānā PFS (mēneši)	10,1	16,9
Riska attiecība (95 % TI) <sup>4</sup>		0,67 (0,52, 0,87)
Randomizēti pacienti, kuriem ir IV stadijas slimība		
	CP (n = 97)	CPB7.5+ (n = 104)
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna (mēneši)	10,1	13,5
Riska attiecība (95 % TI) <sup>4</sup>		0,74 (0,55, 1,01)

<sup>1</sup> Pētnieka vērtēta PFS analīze, izmantojot līdz 2010. gada 30. novembrim iegūtos datus.

<sup>2</sup> Ar vai bez lielu atlieku audzēju.

<sup>3</sup> 5,8 % no visiem randomizētajiem pacientiem bija IIIB stadijas slimība.

<sup>4</sup> Salīdzinot ar kontroles grupu.

#### Recidivējošs olnīcu vēzis

Bevacizumaba drošums un efektivitāte recidivējošā epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža ārstēšanā pētīti III fāzes pētījumos (AVF4095g un GOG-0213), kuros piedalījās dažādu grupu pacienti, kuri saņēma atšķirīga ķīmijterapijas shēmas.

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

#### AVF4095g

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

bevacizumabu monoterapijā līdz slimības progresēšanai, un terapiju tikai ar karboplatīnu un gemcitabīnu.

Šajā pētījuma iekļāva tikai tāds pacientus, kuriem bija histoloģiski dokumentēta olņīcu, primāra peritoneāla vai olvadu karcinoma ar recidīvu > 6 mēnešus pēc ķīmijterapijas ar platīnu saturošiem līdzekļiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju recidīva gadījumā un kuri iepriekš nebija saņēmuši terapiju ar bevacizumabu vai citiem VEGF inhibitoriem, vai līdzekļiem, kas darbojas uz VEGF receptoriem.

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

- karboplatīnu (AUC 4, 1. diena) un gemcitabīnu (1000 mg/m<sup>2</sup> 1. un 8. diena), un vienlaicīgi placebo reizi 3 nedēļās 6–10 ciklu garumā, pēc tam līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei lietojot tikai placebo (reizi 3 nedēļās);
- karboplatīnu (AUC 4, 1. diena) un gemcitabīnu (1000 mg/m<sup>2</sup> 1. un 8. diena), un vienlaicīgi bevacizumabu (15 mg/kg 1. dienā) reizi 3 nedēļās 6–10 ciklu garumā, pēc tam līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei lietojot tikai bevacizumabu (15 mg/kg reizi 3 nedēļās).

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

Šī pētījuma rezultāti ir apkopoti 20. tabulā.

**20. tabula. Pētījuma AVF4095g efektivitātes rezultāti**

Dzīvildze bez slimības progresēšanas				
	Pētnieka vērtējums		IRC vērtējums	
	Placebo + K/G (n = 242)	Bevacizumabs + K/G (n = 242)	Placebo + K/G (n = 242)	Bevacizumabs + K/G (n = 242)
<i>Neizslēdzot NPT</i>				
Mediānā PFS (mēneši)	8,4	12,4	8,6	12,3
Riska attiecība (95 % TI)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
p vērtība	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Izslēdzot NPT</i>				
Mediānā PFS (mēneši)	8,4	12,4	8,6	12,3
Riska attiecība (95 % TI)	0,484 [0,388, 0,605]		0,451 [0,351, 0,580]	
p vērtība	< 0,0001		< 0,0001	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs				
	Pētnieka vērtējums		IRC vērtējums	
	Placebo + K/G (n = 242)	Bevacizumabs + K/G (n = 242)	Placebo + K/G (n = 242)	Bevacizumabs + K/G (n = 242)
Procentpunkti ar objektīvu atbildes reakciju	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
p vērtība	< 0,0001		< 0,0001	
Kopējā dzīvildze				
	Placebo + K/G (n = 242)		Bevacizumabs + K/G (n = 242)	
Vidējā OS (mēneši)	32,9		33,6	

Riska attiecība (95 % TI)	0,952 [0,771, 1,176]
p vērtība	0,6479

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

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

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

#### GOG-0213

GOG-0213 bija randomizēts, kontrolēts, atklāts III fāzes pētījums, kura laikā tika vērtēts bevacizumaba drošums un efektivitāte, ārstējot pacientus, kuriem bija apret platīnu saturošiem līdzekļiem jutīgs epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvs un kuri recidīva ārstēšanai iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju. Jau saņemta antiangiogēnā terapija nebija izslēgšanas kritērijs. Pētījumā tika vērtēta ietekme, ko rada bevacizumaba pievienošana karboplatīna un paklitaksela terapijai, pēc tam turpinot lietot bevacizumabu monoterapijā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei, salīdzinājumā ar karboplatīna un paklitaksela terapiju.

Kopā tika randomizēti 673 pacienti, kas vienādās daļās tika iedalīti divās terapijas grupās.

- CP grupa: karboplatīns (AUC5) un paklitaksels (175 mg/m<sup>2</sup> i.v.) ik pēc 3 nedēļām 6–8 ciklos.
- CBP grupa: karboplatīns (AUC5) un paklitaksels (175 mg/m<sup>2</sup> i.v.) un vienlaicīgi bevacizumabs (15 mg/kg) reizi 3 nedēļās 6–8 ciklos, pēc tam līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei lietojot tikai bevacizumabu (15 mg/kg reizi 3 nedēļās).

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

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

**22. tabula. Pētījumā GOG-0213 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti<sup>1,2</sup>**

Primārais mērķa kritērijs		
Kopējā dzīvildze (OS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Mediānā OS (mēneši)	37,3	42,6
Riska attiecība (95 % TI) (eCRF) <sup>a</sup>	0,823 [TI: 0,680, 0,996]	
p vērtība	0,0447	

Riska attiecība (95 % TI) (reģistrācijas veidlapa) <sup>b</sup>	0,838 [TI: 0,693, 1,014]	
p vērtība	0,0683	
<b>Sekundārais mērķa kritērijs</b>		
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)</b>	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Mediānā PFS (mēneši)	10,2	13,8
Riska attiecība (95 % TI)	0,613 [TI: 0,521, 0,721]	
p vērtība	< 0,0001	

<sup>1</sup> Galīgā analīze

<sup>2</sup> Audzēja un atbildes reakcijas vērtēšanai pētnieki izmantoja GOG RECIST kritērijus (Pārskatītās RECIST vadlīnijas (versiju 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

<sup>a</sup> Riska attiecība tika aprēķināta pēc Koksas proporcionālo risku modeļiem, kas stratificēti pēc platīnu saturošu līdzekļu nelietošanas perioda ilguma pirms iekļaušanas šajā pētījumā pēc eCRF (elektroniskajām gadījuma ziņojuma veidlapām) un sekundārās ķirurģiskās daļējās audzēja rezekcijas statusa Jā/Nē (Jā = randomizēts, lai veiktu citoredukciju, vai randomizēts, lai neveiktu citoredukciju; Nē = nav piemērots vai nepiekrīt citoredukcijai).

<sup>b</sup> Stratificēti pēc terapijas neizmantošanas perioda ilguma pirms iekļaušanas šajā pētījumā saskaņā ar reģistrācijas veidlapu un sekundārās ķirurģiskās daļējās audzēja rezekcijas statusa Jā/Nē.

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis – OS uzlabošanās. Saskaņā ar eCRF norādītajiem datiem ārstēšana līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei, 6–8 ciklus ik pēc 3 nedēļām lietojot 15 mg/kg bevacizumaba un ķīmijterapijas (karboplatīna un paklitaksela) kombināciju, izraisīja klīniski un statistiski nozīmīgu OS uzlabošanos, salīdzinājumā ar karboplatīna un paklitaksela monoterapiju.

#### Dzemes kakla vēzis

##### *GOG-0240*

GOG-0240 pētījumā - randomizētā, četru grupu, atklātā, daudzcentru, 3. fāzes pētījumā - vērtēja bevacizumaba efektivitāti un drošumu kombinācijā ar ķīmijterapiju (paklitaksels un cisplatīns vai paklitaksels un topotekāns), ārstējot pacientus ar persistējošu, recidivējošu vai metastātisku dzemes kakla karcinomu.

Kopā tika randomizēti 452 pacienti, kuri saņēma vai nu:

- paklitakselu 135 mg/m<sup>2</sup> i.v. 24 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 2. dienā reizi 3 nedēļās;  
vai paklitakselu 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 3 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 2. dienā reizi 3 nedēļās;  
vai paklitakselu 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 3 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. dienā reizi 3 nedēļās;
- paklitakselu 135 mg/m<sup>2</sup> i.v. 24 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 2. dienā plus bevacizumabu 15 mg/kg i.v. 2. dienā reizi 3 nedēļās;  
vai paklitakselu 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 3 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 2. dienā plus bevacizumabu 15 mg/kg i.v. 2. dienā reizi 3 nedēļās;  
vai paklitakselu 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 3 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. dienā plus bevacizumabu 15 mg/kg i.v. 1. dienā reizi 3 nedēļās;
- paklitakselu 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 3 stundās 1. dienā un topotekānu 0,75 mg/m<sup>2</sup> i.v. 30 minūtēs 1.–3. dienā reizi 3 nedēļās;
- paklitakselu 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 3 stundās 1. dienā un topotekānu 0,75 mg/m<sup>2</sup> i.v. 30 minūtēs 1.–3. dienā, kā arī bevacizumabu 15 mg/kg i.v. 1. dienā reizi 3 nedēļās.

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

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

No sākotnēji randomizētajiem 452 pacientiem vairums bija baltās rases pārstāvji (80,0 % tikai ķīmijterapijas grupā un 75,3 % ķīmijterapijas + bevacizumaba grupā), viņiem bija plakanšūnu karcinoma (67,1 % tikai ķīmijterapijas grupā un 69,6 % ķīmijterapijas + bevacizumaba grupā), persistējoša/recidivējoša slimība (83,6 % tikai ķīmijterapijas grupā un 82,8 % ķīmijterapijas + bevacizumaba grupā), 1–2 metastāžu lokalizācijas (72,0 % tikai ķīmijterapijas grupā un 76,2 % ķīmijterapijas + bevacizumaba grupā), skarti limfmezgli (50,2 % tikai ķīmijterapijas grupā un 56,4 % ķīmijterapijas + bevacizumaba grupā), nebija lietojuši platīnu saturošus līdzekļus  $\geq 6$  mēnešus (72,5 % tikai ķīmijterapijas grupā un 64,4 % ķīmijterapijas + bevacizumaba grupā).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas un objektīvās atbildes rādītājs. Primārās un novērojumu analīzes rezultāti parādīti atbilstoši ārstēšanai ar bevacizumabu un atbilstoši pētījumā izmantotajai ārstēšanai attiecīgi 23. un 24. tabulā.

**23. tabula. Pētījuma GOG-0240 efektivitātes rezultāti atbilstoši ārstēšanai ar bevacizumabu**

	<b>Ķīmijterapija (n = 225)</b>	<b>Ķīmijterapija + bevacizumabs (n = 227)</b>
<b>Primārais mērķa kritērijs</b>		
Kopējā dzīvildze – primārā analīze <sup>6</sup>		
Mediāna (mēneši) <sup>1</sup>	12,9	16,8
Riska attiecība [95 % TI]	0,74 [0,58, 0,94] (p vērtība <sup>5</sup> = 0,0132)	
Kopējā dzīvildze – novērojumu analīze <sup>7</sup>		
Mediāna (mēneši) <sup>1</sup>	13,3	16,8
Riska attiecība [95 % TI]	0,76 [0,62, 0,94] (p vērtība <sup>5,8</sup> = 0,0126)	
<b>Sekundārie mērķa kritēriji</b>		
Dzīvildze bez slimības progresēšanas – primārā analīze <sup>6</sup>		
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna (mēneši) <sup>1</sup>	6,0	8,3
Riska attiecība [95 % TI]	0,66 [0,54, 0,81] (p vērtība <sup>5</sup> < 0,0001)	
Labākā kopējā atbildes reakcija – primārā analīze <sup>6</sup>		
Reagējošie pacienti (atbildes reakcijas rādītājs <sup>2</sup> )	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95 % TI atbildes reakcijas rādītājiem <sup>3</sup>	[27,6 %, 40,4 %]	[38,8 %, 52,1 %]
Atbildes reakcijas rādītāju atšķirība	11,60 %	
95 % TI atbildes reakcijas rādītāju atšķirībai <sup>4</sup>	[2,4 %, 20,8 %]	
p vērtība (hī kvadrāta kritērijs)	0,0117	

<sup>1</sup> Ar Kaplana-Meijera metodi aprēķinātie rezultāti.

- 2 Pacienti un pacientu procentuālā daļa ar apstiprinātu CR vai PR labāko kopējo atbildes reakciju; procentuālais rādītājs aprēķināts pacientiem ar kvantitatīvi raksturojamu slimību pētījuma sākumā.
- 3 95 % TI vienam binoma paraugam, izmantojot Pīrsona-Klopera metodi.
- 4 Aptuvenus divu rādītāju atšķirības 95 % TI, izmantojot Hauka-Andersona metodi.
- 5 Log-rank tests (stratificēts).
- 6 Primārā analīze tika veikta, analizējot līdz 2012. gada 12. decembrim iegūtos datus, un uzskatāma par galīgo analīzi.
- 7 Novērojumu rezultātu analīze tika veikta, izmantojot līdz 2014. gada 7. martam iegūtos datus.
- 8 P vērtība ir norādīta tikai aprakstošiem mērķiem.

#### 24. tabula. Pētījuma GOG-0240 kopējās dzīvildzes rezultāti atbilstoši pētījumā izmantotajai terapijai

Terapiju salīdzinājums	Citi faktori	Kopējā dzīvildze – primārā analīze <sup>1</sup> Riska attiecība (95 % TI)	Kopējā dzīvildze – novērojumu analīze <sup>2</sup> Riska attiecība (95 % TI)
Bevacizumaba lietošana, salīdzinot ar tā nelietošanu	Cisplatīns + paklitaksels	0,72 (0,51, 1,02) (17,5 un 14,3 mēneši; p = 0,0609)	0,75 (0,55, 1,01) (17,5 un 15,0 mēneši; p = 0,0584)
	Topotekāns + paklitaksels	0,76 (0,55, 1,06) (14,9 un 11,9 mēneši; p = 0,1061)	0,79 (0,59, 1,07) (16,2 un 12,0 mēneši; p = 0,1342)
Topotekāns + paklitaksels, salīdzinot ar cisplatīnu + paklitakselu	Bevacizumabs	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 un 17,5 mēneši; p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 un 17,5 mēneši; p = 0,3769)
	Nav bevacizumaba	1,13 (0,81, 1,57) (11,9 un 14,3 mēneši; p = 0,4825)	1,08 (0,80, 1,45) (12,0 un 15,0 mēneši; p = 0,6267)

<sup>1</sup> Primārā analīze tika veikta, izmantojot līdz 2012. gada 12. decembrim iegūtos datus, un uzskatāma par galīgo analīzi.

<sup>2</sup> Novērojumu rezultātu analīze tika veikta, izmantojot līdz 2014. gada 7. martam iegūtos datus; visas p vērtības ir norādītas tikai aprakstošiem mērķiem.

#### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvousi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus visās pediātriskās populācijas apakšgrupās krūts karcinomas, resnās un taisnās zarnas adenokarcinomas, plaušu karcinomas (sīkšūnu un nesīkšūnu karcinoma), nieru un nieru bļodiņu karcinomas (izņemot nefroblastomas, nefroblastomatozes, gaišo šūnu sarkomas, mezoblastiskās nefromas, nieru medulārās daļas karcinomas un nieru rabdoīdos audzējus), olnīcu karcinomas (izņemot rabdomiosarkomas un dzimumšūnu audzējus), olvadņu karcinomas (izņemot rabdomiosarkomas un dzimumšūnu audzējus), peritoneālas karcinomas (izņemot blastomas un sarkomas) un dzemdes kakla un dzemdes ķermeņa karcinomas gadījumā.

#### *Augstas malignitātes pakāpes glioma*

Pretaudzēja aktivitāte netika novērota divos iepriekšējos pētījumos, kuros piedalījās kopumā 30 bērni > 3 gadu vecumā ar recidivējošu vai progresējošu augstas malignitātes pakāpes gliomu, to ārstējot ar bevacizumabu un irinotekānu (CPT 11). Nav pietiekamas informācijas, lai noteiktu bevacizumaba drošumu un efektivitāti bērniem ar pirmreizēji diagnosticētu augstas malignitātes pakāpes gliomu.

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

bevacizumaba un CPT-11 (125–350 mg/m<sup>2</sup>) kombināciju. Daļēja vai pilnīga radioloģiska atbildes reakcija, kas atbilst Makdonalda kritērijiem, netika novērota. Toksicitāte un nevēlamās blakusparādības izpaudās kā arteriālā hipertensija, nespēks un CNS išēmija kopā ar akūtiem neiroloģiskiem traucējumiem.

- Retrospektīvā, vienā iestādē veikta retrospektīva pētījuma laikā 12 bērni (dzimuši no 2005.–2008. gadam) ar recidivējošu vai progresējošu augstas malignitātes pakāpes gliomu (3 un 9 bērniem bija attiecīgi IV un III pakāpes glioma pēc PVO klasifikācijas) tika ārstēti ar 10 mg/kg lielām bevacizumaba un 125 mg/m<sup>2</sup> lielām irinotekāna devām, ievadot ik pēc 2 nedēļām. Pilnīga atbildes reakcija, kas atbilst Makdonalda kritērijiem, netika novērota, bet divos gadījumos tika novērota daļēja atbildes reakcija.

Randomizētā II fāzes pētījumā (BO25041) kopumā 121 pacients, kura vecums bija no  $\geq 3$  līdz  $< 18$  gadiem, ar pirmreizēji diagnosticētu supratentoriālu vai infratentoriālu smadzenīšu vai pedunkulāru augstas malignitātes pakāpes gliomu (high-grade glioma, HGG) saņēma pēcoperācijas staru terapiju (ST) un temozolomīda (T) papildterapiju kopā ar bevacizumabu (10 mg/kg reizi 2 nedēļās i.v.) vai bez tā.

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

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

#### *Mīksto audu sarkoma*

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

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

Nevēlamo blakusparādību, tai skaitā  $\geq 3$ . pakāpes nevēlamo blakusparādību un būtisku nevēlamo blakusparādību sastopamība abās ārstēšanas grupās bija līdzīga. Nevienā no ārstēšanas grupām neradās neviena nevēlamā blakusparādība, kuras rezultātā būtu iestājusies nāve; visi nāves gadījumi bija saistīti

ar slimības progresēšanu. Bevacizumaba pievienošanai multimodālai standarta ārstēšanai šajā pediatriiskajā populācijā šķietami bija laba panesība.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Bevacizumaba farmakokinētikas dati ir pieejami 10 klīniskos pētījumos, kuros tika iekļauti pacienti ar norobežotiem audzējiem. Visos klīniskajos pētījumos bevacizumabs tika ievadīts i.v. infūzijas veidā. Infūzijas ātrums bija atkarīgs no panesības; pirmās infūzijas ilgums bija 90 minūtes. Bevacizumaba farmakokinētika bija lineāra, ja tika lietotas devas no 1 līdz 10 mg/kg.

### Izkliede

Centrālā tilpuma ( $V_c$ ) tipiskās vērtības sievietēm un vīriešu dzimuma pacientiem bija attiecīgi 2,73 l un 3,28 l, kas ir robežās, kas aprakstītas IgG grupas un citu monoklonālo antivielu lietošanas gadījumos. Gadījumos, kad bevacizumabs tika lietots vienlaicīgi ar pretaudzēju līdzekļiem, perifērā tilpuma ( $V_p$ ) tipiskās vērtības sievietēm un vīriešu dzimuma pacientiem bija attiecīgi 1,69 l un 2,35 l. Pēc korekcijas atbilstoši ķermeņa masai vīriešu dzimuma pacientiem  $V_c$  bija par 20 % lielāks nekā sievietēm dzimuma pacientēm.

### Biotransformācija

Bevacizumaba metabolisma novērtējums trušiem pēc 125I-bevacizumaba vienreizējas i.v. devas ievadīšanas liecināja, ka tā metabolisms bija līdzīgs paredzamajam natīvas IgG molekulas, kas nesaistās ar VEGF, metabolismam. Bevacizumaba metabolisms un eliminācija ir līdzīgi kā endogēnajam IgG, galvenokārt proteolītiskais katabolisms visā organismā, ieskaitot endotēlija šūnas, un nav pakļauts galvenokārt izvadīšanai caur nierēm un aknām. IgG saistīšanās ar FcRn receptoriem nodrošina aizsardzību pret šūnu metabolismu un ilgstošu terminālo eliminācijas pusperiodu.

### Eliminācija

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

Zema albumīnu koncentrācija un augsta audzēja slodze parasti norāda uz slimības smagumu. Salīdzinājumā ar tipiskiem pacientiem ar vidējām albumīnu koncentrācijas un audzēja slodzes vērtībām pacientiem ar zemu albumīnu koncentrāciju serumā bevacizumaba klīrens bija par aptuveni 30 % ātrāks, bet pacientiem ar augstāku audzēja slodzi – par 7 % ātrāks.

### Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Populācijas farmakokinētika tika analizēta pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem, lai novērtētu demogrāfisko raksturlielumu ietekmi. Pieaugušajiem rezultāti nepierādīja nozīmīgas, ar pacienta vecumu saistītas bevacizumaba farmakokinētikas atšķirības.

### Nieru darbības traucējumi

Pētījumi, lai novērtētu bevacizumaba farmakokinētiku pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, nav veikti jo nierēs nav nozīmīgākais bevacizumaba metabolisma vai izvadīšanas orgāns.

### Aknu darbības traucējumi

Pētījumi, lai novērtētu bevacizumaba farmakokinētiku pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, nav veikti, jo aknas nav nozīmīgākais bevacizumaba metabolisma vai izvadīšanas orgāns.



## Pediātriskā populācija

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

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

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

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

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

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

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

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Nātrija L-glutamāts  
Sorbīts (E420)  
Polisorbāts 80  
Sālsskābe (pH pielāgošanai)  
Ūdens injekcijām

### **6.2 Nesaderība**

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

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

### 6.3 Uzglabāšanas laiks

#### Neatvērts flakons

3 gadi

#### Zāles pēc atšķaidīšanas

Ir pierādīts, ka zāļu lietošanas laikā to ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 32 dienas 2 C° – 8 C° temperatūrā un papildu 48 stundas 2 C° līdz 30 C° temperatūrā nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā injekcijām. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, tad par lietošanai gatava šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs. Parasti uzglabāšanas laikam nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām 2 C° – 8 C° temperatūrā, ja pagatavošana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

### 6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasalst.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### 6.5 Iepakojuma veids un saturs

Flakonā (I klases stikla) ar butilgumijas aizbāzni un 4 ml šķīduma ir 100 mg bevacizumaba.

Flakonā (I klases stikla) ar butilgumijas aizbāzni un 16 ml šķīduma ir 400 mg bevacizumaba.

Iepakojumā 1 flakons.

### 6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

Nepieciešamo bevacizumaba daudzumu un atšķaidiet ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām līdz nepieciešamajam ievadīšanas tilpumam. Bevacizumaba šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt robežās no 1,4 mg/ml līdz 16,5 mg/ml. Vairumā gadījumu nepieciešamo Equidacent daudzumu atšķaida ar 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām līdz kopējam tilpumam 100 ml.

Parenterāli lietojamās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdumā nav daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu.

Nav novērota Equidacent un polivinilhlorīda vai poliiolefīna maisu vai infūzijas sistēmu nesaderība.

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

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Centus Biotherapeutics Europe Limited  
South Bank House, Barrow Street

Dublin 4  
Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2020. gada 24. septembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

Zāles vairs nav reģistrētas

## II PIELIKUMS

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

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

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

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

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

**III PIELIKUMS**

**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

**A. MARKĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Equidacent 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
*bevacizumab*

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

Katrs flakons satur 100 mg bevacizumaba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur: nātrija L-glutamātu, sorbītu (E420), polisorbātu 80, sāļsskābi, ūdeni injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Viens 4 ml flakons

100 mg/4 ml

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.



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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1472/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Equidacent 25 mg/ml sterils koncentrāts  
*bevacizumab*  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

i.v. pēc atšķaidīšanas

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

100 mg/4 ml

**6. CITA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Equidacent 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
*bevacizumab*

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

Katrs flakons satur 400 mg bevacizumaba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur: nātrija L-glutamātu, sorbītu (E420), polisorbātu 80, sāļsskābi, ūdeni injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Viens 16 ml flakons

400 mg/16 ml

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1472/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Equidacent 25 mg/ml sterils koncentrāts  
*bevacizumab*  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

i.v. pēc atšķaidīšanas

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

400 mg/16 ml

**6. CITA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Equidacent 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *bevacizumab*

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

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

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

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

#### **1. Kas ir Equidacent un kādam nolūkam tās lieto**

Equidacent satur aktīvo vielu bevacizumabu, kas ir humanizēta monoklonālā antivielā (olbaltumvielas veids, ko normāli ražo organisma imūnā sistēma, lai palīdzētu organismam aizsargāties pret infekcijām un vēzi).

- Bevacizumabs selektīvi saistās ar olbaltumvielu, ko sauc par cilvēka asinsvadu endotēlija augšanas faktoru (VEGF) un kas atrodas ķermeņa asinsvadu un limfvadu iekšējā slānī.
- Olbaltumviela VEGF izraisa asinsvadu ieaugšanu audzējā, nodrošinot audzēju ar barības vielām un skābekli.
- Tāklīdz bevacizumabs ir saistījies ar VEGF, tiek novērsta audzēja augšana, bloķējot asinsvadu veidošanos, kas nodrošina barības vielu un skābekļa piegādi audzējam.

#### **Progresējošs vēzis resnajā zarnā**

Equidacent ir zāles, ko lieto progresējoša vēža resnajā vai taisnajā zarnā ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Equidacent tiks nozīmēts kombinācijā ar ķīmijterapiju, kuras sastāvā ir fluorpirimidīna preparāts.

#### **Krūts vēzis, kas ir izpleties (metastātisks)**

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

#### **Progresējošs nesīkšūnu plaušu vēzis**

Equidacent lieto arī progresējoša nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanā pieaugušiem pacientiem. Equidacent lieto kopā ar platīnu saturošas ķīmijterapijas shēmu.

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

#### **Progresējošs nieru vēzis**

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

### **Progresējošs epiteliāls olnīcu, olvadu vai primārs peritoneāls vēzis**

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

Lietojot Equidacent pieaugušiem pacientiem ar progresējošu epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kuriem slimība atkārtojusies ne mazāk kā 6 mēnešus pēc pēdējās reizes, kad viņi ārstēti ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, tās lieto kombinācijā ar karboplatīnu un gemcitabīnu vai karboplatīnu un paklitakselu.

### **Dzemes kakla vēzis, kas neizzūd, atgriežas vai ir izplatījies**

Equidacent lieto arī persistējoša, recidivējoša vai metastātiska dzemes kakla vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Equidacent lieto kombinācijā ar paklitakselu un cisplatīnu vai arī ar paklitakselu un topotekānu pacientiem, kuri nevar saņemt platīnu saturošu līdzekļu terapiju.

## **2. Kas Jums jāzina pirms Equidacent lietošanas**

### **Nelietojiet Equidacent šādos gadījumos:**

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

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Equidacent lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Equidacent var paaugstināt atveru veidošanās risku zarnu sienīņās. Ja Jums ir traucējumi, kas izraisa iekaisumu vēdera dobumā (piemēram, divertikulīts, kuņģa čūla, kolīts, kas saistīts ar ķīmijterapiju), lūdz, pārrunājiet to ar ārstu.
- Equidacent var palielināt patoloģiska savienojuma veidošanās risku starp diviem orgāniem vai asinsvadiem. Savienojuma veidošanās risks starp maksti un kādu zarnu daļu var palielināties, ja Jums ir persistējošs, recidivējošs vai metastātisks dzemes kakla vēzis.
- Equidacent var paaugstināt asiņošanas risku vai paaugstināt brūču dzīšanas traucējumu risku pēc ķirurģiskām operācijām. Ja Jums tiek plānota ķirurģiska operācija vai ja Jums bijusi liela apjoma ķirurģiska operācija pēdējo 28 dienu laikā, vai ja Jums vēl nav sadzījusi operācijas brūce, Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles.
- Equidacent var palielināt smagu ādas vai dziļāku zemādas slāņu infekciju rašanās risku, jo īpaši, ja Jums ir atveres zarnu sienīņā vai brūču dzīšanas traucējumi.
- Equidacent var paaugstināt augsta asinsspiediena sastopamību. Ja Jums ir augsts asinsspiediens, kas netiek labi kontrolēts, lietojot zāles pret augstu asinsspiedienu, lūdz, konsultējieties ar ārstu, jo pirms Equidacent terapijas sākšanas ir svarīgi pārliecināties, ka Jūsu asinsspiediens tiek kontrolēts.
- Ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienīņas paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienīņā.
- Equidacent paaugstina risku, ka urīnā varētu nonākt olbaltumvielas, jo īpaši, ja Jums jau ir augsts asinsspiediens.



- Ja esat vecāks par 65 gadiem, ja Jums ir cukura diabēts vai Jums jau iepriekš ir bijuši asins recekļi (trombi) artērijās, Jums var paaugstināties trombu veidošanās risks artērijās (noteikta veida asinsvados). Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, jo trombi var izraisīt sirdslēkmi un insultu.
- Equidacent var paaugstināt arī trombu veidošanās risku vēnās (noteikta veida asinsvados).
- Šīs zāles var izraisīt asiņošanu, jo īpaši ar audzēju saistītu asiņošanu. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, ja Jums vai kādam no Jūsu ģimenes locekļiem ir nosliece uz asinsreces traucējumiem vai ja Jūs jebkāda iemesla dēļ lietojat zāles, kas šķidrina asinis.
- Equidacent var izraisīt asiņošanu galvas smadzenēs vai to apvidū. Lūdzu, pārrunājiet to ar ārstu, ja Jums ir metastātisks vēzis, kas skar galvas smadzenes.
- Equidacent var paaugstināt plaušu asiņošanas risku, kas ietver asiņu atklepošanu vai spļaušanu. Lūdzu, pārrunājiet to ar ārstu, ja agrāk esat novērojis šādas pazīmes.
- Equidacent var paaugstināt sirds vājuma risku. Ir svarīgi, lai ārsts zinātu, ja Jūs kādreiz esat lietojis antraciklīnus (piemēram, dokсорubicīnu, īpašu ķīmijterapijas veidu, ko lieto dažu vēža veidu ārstēšanai) vai Jums veikta staru terapija krūšu kurvja apvidū, vai Jums ir sirds slimība.
- Šīs zāles var izraisīt infekciju un samazinātu neitrofilo leikocītu (asins šūnu veids, kam ir svarīga loma organisma aizsardzībā pret baktērijām) skaitu.
- Equidacent var izraisīt paaugstinātas jutības un/vai ar infūziju saistītas reakcijas (reakcijas, kas saistītas ar šo zāļu injicēšanu). Lūdzu, pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums iepriekš ir bijušas problēmas pēc injekcijām, piemēram, reibonis/ģībšanas sajūta, elpas trūkums, pietūkums vai ādas izsitumi.
- Reta neiroloģiska blakusparādība ar nosaukumu atgriezeniskais mugurējais encefalopātijas sindroms (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) ir saistīta ar Equidacent terapiju. Ja Jums ir galvassāpes, redzes izmaiņas, apjukums vai krampji kopā ar augstu asinsspiedienu vai bez tā, Jums jāsaņemas ar savu ārstu.

Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pat tad, ja iepriekš minētie apgalvojumi attiecas tikai uz Jūsu pagātņi. Pirms Jums ievada Equidacent vai laikā, kad Jūs ārstē ar Equidacent:

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

Jums var ieteikt pirms Equidacent lietošanas sākuma pārbaudīt zobus.

### **Bērni un pusaudži**

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

Pacienti, vecumā līdz 18 gadiem, kuri ārstēti ar Equidacent, novērota kaulaudu bojāeja (osteonekroze) kaulos, kas nav žokļa kauli.

### **Citas zāles un Equidacent**

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

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

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

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

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja esat grūtniece. Equidacent var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam, jo tas var apturēt jaunu asinsvadu veidošanos.

- Ārstam jāinformē Jūs par nepieciešamību lietot kontracepcijas līdzekļus Equidacent terapijas laikā un vēl vismaz sešus mēnešus pēc Equidacent pēdējās devas lietošanas.

Nekavējoties paziņojiet ārstam, ja esat grūtniece, Jums iestājusies grūtniecība šo zāļu terapijas laikā vai ja plānojat grūtniecību tuvākajā laikā.

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

Equidacent var negatīvi ietekmēt sievietes fertilitāti. Lai saņemtu vairāk informācijas, konsultējieties ar ārstu.

Pirms jebkādu zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav pierādīts, ka Equidacent mazinātu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot ierīces vai mehānismus. Tomēr saistībā ar Equidacent lietošanu ir ziņots par miegainību un reiboni. Ja Jums rodas simptomi, kuri ietekmē redzi vai koncentrēšanos, vai reakcijas spēju, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, kamēr simptomi nav izzuduši.

### **Equidacent satur sorbītu**

Katrs Equidacent 4 ml koncentrāta flakons satur 191 mg sorbīta, un katrs Equidacent 16 ml koncentrāta flakons satur 764 mg sorbīta. Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jums ir reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību organismā nevar sadalīt fruktozi, kas ir šo zāļu sastāvā, un tas var izraisīt nopietnas blakusparādības. Pirms saņemat šīs zāles, Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums ir iedzimta fruktozes nepanesība.

### **Svarīga informācija par kādu no Equidacent sastāvdaļām**

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

## **3. Kā lietot Equidacent**

### **Lietošanas devas un biežums**

Nepieciešamā Equidacent deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un ārstējamā vēža veida.

- Ieteicamā deva ir 5 mg, 7,5 mg, 10 mg vai 15 mg uz kilogramu Jūsu ķermeņa masas. Ārsts izrakstīs Jums atbilstošu Equidacent devu.
- Jūs ārstēs ar Equidacent reizi divās vai trīs nedēļās.
- Infūziju skaits, ko Jūs saņemsiet, būs atkarīgs no tā, kāda būs Jūsu atbildes reakcija uz terapiju, – Jums būs jālieto šīs zāles tik ilgi, kamēr Equidacent nespēs apturēt audzēja augšanu. Ārsts apspriedīs to ar Jums.

## Lietošanas un ievadīšanas veids

Equidacent ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Atkarībā no Jums ordinētās devas viss Equidacent flakona saturs vai daļa no tā pirms lietošanas tiks atšķaidīts ar nātrija hlorīda šķīdumu. Ārsts vai medmāsa ievadīs Jums šo atšķaidīto Equidacent šķīdumu intravenozas infūzijas veidā (pilinot vēnā).

- Pirmā infūzija tiks veikta 90 minūšu laikā.
- Ja pirmās infūzijas panesība ir laba, otro infūziju var veikt 60 minūšu laikā.
- Nākamās infūzijas var veikt 30 minūšu laikā.

## Equidacent lietošana īslaicīgi jāpārtrauc:

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

## Equidacent lietošana jāpārtrauc, ja Jums rodas:

- ļoti augsts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt, lietojot asinsspiedienu pazeminošas zāles, vai pēkšņi un ļoti izteikti paaugstinās asinsspiediens;
- parādās olbaltums urīnā un ķermeņa tūska;
- zarnu sienas plīsums;
- patoloģisks elpceļu un barības vada, iekšējo orgānu un ādas, maksts un kādas zarnu daļas vai citu, normāli savstarpēji nesavienotu audu cauruļveida savienojums vai kanāls (fistula), kuru Jūsu ārsts atzinis par smagu komplikāciju;
- smagas ādas vai dziļāku zemādas slāņu infekcijas;
- trombs (asins receklis) artērijās;
- asins receklis plaušu asinsvados;
- jebkura smaga asiņošana.

## Ja esat lietojis Equidacent vairāk nekā noteikts

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

## Ja esat aizmirsis lietot Equidacent

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

## Ja pārtraucat lietot Equidacent

Equidacent terapijas pārtraukšana var apturēt iedarbību uz audzēja augšanu. Nepārtrauciet lietot Equidacent, ja vien neesat to pārrunājis ar ārstu.

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

## 4. Iespējamās blakusparādības

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

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Turpmāk minētās blakusparādības tika novērotas, ja Equidacent lietoja vienlaicīgi ar ķīmijterapiju. Tas noteikti nenozīmē, ka šīs blakusparādības ir izraisījis tieši Equidacent.

### Alerģiskas reakcijas

Ja Jums ir alerģiska reakcija, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medicīniskajam personālam. Pazīmes var būt apgrūtināta elpošana vai sāpes krūtīs. Jums iespējams arī ādas apsārtums, pietvīkums vai izsitumi, drebuļi un trīce, slikta dūša vai vemšana.

### Ja Jums rodas kāda no zemāk minētajām blakusparādībām, Jums pēc iespējas ātrāk jālūdz ārsta palīdzība.

Smagas blakusparādības, kas var būt **ļoti biežas** (var skart vairāk nekā 1 no katriem 10 lietotājiem), ir:

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

Smagas blakusparādības, kas var būt **biežas** (var skart līdz 1 no katriem 10 lietotājiem), ir:

- zarnu perforācija;
- asiņošana, ieskaitot asiņošanu plaušās pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi;
- artēriju nosprostošanās ar asins recekli;
- vēnu nosprostošanās ar asins recekli;
- plaušu asinsvadu nosprostošanās ar asins recekli;
- kāju vēnu nosprostošanās ar asins recekli;
- sirds mazspēja;
- brūču dzīšanas komplikācijas pēc ķirurģijas;
- apsārtums, ādas lobīšanās, pirkstu vai pēdu jutīgums, sāpes vai čūlošanās;
- samazināts sarkano asins šūnu skaits;
- enerģijas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta traucējumi;
- muskuļu un locītavu sāpes, muskuļu vājums;
- sausa mute kopā ar slāpēm un vai samazinātu urīna daudzumu vai tumšu urīnu;
- mutes dobuma un zarnu, plaušu un elpceļu, reproduktīvo un urīnceļu gļotādas iekaisums;
- mutes dobuma un barības vada čūlas, kas var būt sāpīgas un izraisīt rīšanas traucējumus;
- sāpes, arī galvassāpes, muguras sāpes un sāpes iegurnī un anālajā apvidū;
- lokalizēta strutu uzkrāšanās;
- infekcija, un īpaši infekcija asinīs vai urīnpūslī;
- galvas smadzeņu apasiņošanas pavājināšanās vai insults;
- miegainība;
- deguna asiņošana;
- paātrināta sirdsdarbība (pulss);
- tievo vai resno zarnu nosprotojums;
- novirzes urīna analīzēs (olbaltums urīnā);
- aizdusa vai zems skābekļa līmenis asinīs;
- ādas vai dziļāku zemādas slāņu infekcijas;
- fistula: patoloģisks cauruļveida savienojums starp iekšējiem orgāniem un ādu vai citiem parasti nesavienotiem audiem, ieskaitot maksts un zarnu savienojums pacientiem ar dzemdes kakla vēzi.

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

- nopietnas ādas vai dziļāko zemādas audu infekcijas, īpaši tad, ja Jums ir zarnu sienas plīsums vai traucēta brūču dzīšana;

- alerģiskas reakcijas (pazīmes var būt apgrūtināta elpošana, sejas apsārtums, izsitumi, pazemināts asinsspiediens vai paaugstināts asinsspiediens, pazemināts skābekļa daudzums asinīs, sāpes krūtīs, vai slikta dūša/vemšana);
- negatīva ietekme uz sievietes reproduktīvajām spējām (turpmākos ieteikumus skatīt rindkopās pēc nevēlamo blakusparādību saraksta);
- galvas smadzeņu patoloģija (atgriezeniskais mugurējais encefalopātijas sindroms jeb PRES) ar tādiem simptomiem kā krampji (lēkmes), galvassāpes, apjukums un redzes izmaiņas;
- simptomi, kas liecina par izmaiņām smadzeņu darbībā (galvassāpes, redzes izmaiņas, apjukums vai lēkmes), un paaugstināts asinsspiediens;
- asinsvadu sienu paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienā (aneirismas un artēriju disekcijas);
- ļoti sāka(-u) nosprostošanās nierēs;
- patoloģiski paaugstināts asinsspiediens plaušu asinsvados, kas liek sirds labajai pusei pastiprināti darboties;
- atvere deguna skrimšļa starpsienā;
- kuņģa vai zarnu plīsums;
- kuņģa vai tievo zarnu gļotādas čūla vai plīsums (iespējamās pazīmes ir sāpes vēderā, vēdera pūšanās sajūta, melni, darvai līdzīgi izkārnījumi vai asinis izkārnījumos (fēcēs) vai atventajās masās);
- asiņošana resnās zarnas lejasdaļā;
- smaganu bojājums ar atvērtu žokļa kaulu, kas nedzīst un var būt saistīts ar blakus esošo audu sāpēm un iekaisumu (turpmākos ieteikumus skatīt rindkopās pēc nevēlamo blakusparādību saraksta);
- žultspūšļa plīsums (iespējamie simptomi un pazīmes ir sāpes vēderā, drudzis un slikta dūša/vemšana).

**Ja Jums rodas kāda no zemāk minētajām blakusparādībām, Jums pēc iespējas ātrāk jālūdz ārsta palīdzība.**

**Ļoti biežas** (var skart vairāk nekā 1 no katriem 10 lietotājiem) blakusparādības, kas nebija smagas, ir:

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

**Biežas** (var skart līdz 1 no katriem 10 lietotājiem) blakusparādības, kas nebija smagas, ir:

- balss pārmaiņas un aizsmakums.

Par 65 gadiem vecākiem pacientiem ir paaugstināts šādu blakusparādību risks:

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

Equidacent var izraisīt arī šādas laboratorisko analīžu, ko veic ārsts, pārmaiņas. Tās ietver samazinātu balto asins šūnu skaitu, it īpaši neitrofilo leikocītu (viens no balto asins šūnu veidiem, kas palīdz aizsargāties no infekcijas), olbaltumu urīnā, pazeminātu kālija, nātrija vai fosfora (minerāla) līmeni asinīs; paaugstinātu cukura līmeni asinīs, paaugstinātu sārmainās fosfatāzes (enzīma) līmeni asinīs; palielinātu kreatinīna (olbaltumvielas, ko nosaka asinsanalīzēs, lai redzētu, cik laba ir nieru darbība)

koncentrāciju serumā; pazeminātu hemoglobīna (atrodams sarkanajās asinīs šūnās, tas pārnēs skābekli) līmeni, kas var būt smagā pakāpē.

Sāpes mutē, zobu un/vai žokļa sāpes, mutes dobuma tūska vai iekaisums, žokļa nejutīgums vai smaguma sajūta vai zobu kustēšanās. Tās var būt žokļa kaula bojājuma (osteonekrozes) pazīmes un simptomi. Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, nekavējoties pastāstiet par tiem ārstam un zobārstam.

Sievietes pirms menopauzes (sievietes, kurām ir menstruālais cikls) var ievērot, ka viņu mēnešreizes kļūst neregulāras vai izpaliek, turklāt var samazināties viņu fertilitāte. Ja plānojat bērnu, pirms ārstēšanas sākuma Jums par to ir jākonsultējas ar ārstu.

Equidacent ir izstrādāts un paredzēts, lai ārstētu vēzi, to injicējot asinsplūsmā. Tas nav izstrādāts un paredzēts injicēšanai acī. Tādēļ tas nav reģistrēts šāda veida lietošanai. Kad Equidacent injicē tieši acī (neapstiprināta lietošana), iespējamās šādas nevēlamās blakusparādības:

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

### Ziņošana par blakusparādībām

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

## 5. Kā uzglabāt Equidacent

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc „Derīgs līdz” un „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Infūziju šķīdums jālieto tūlīt pēc atšķaidīšanas. Ja pēc atšķaidīšanas tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, ja vien infūzijas šķīdums nav sagatavots sterilā vidē. Ja atšķaidīšana notikusi sterilā vidē, Equidacent 32 dienas ir stabils 2 °C līdz 8 °C temperatūrā un papildu 48 stundas 2 °C līdz 30 °C temperatūrā.

Nelietojiet Equidacent, ja pirms ievadīšanas pamanāt tajā kādas daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Equidacent satur

- Aktīvā viela ir bevacizumabs. Katrs ml koncentrāta satur 25 mg bevacizumaba, kas pēc ieteiktās atšķaidīšanas atbilst 1,4–16,5 mg/ml.  
Katrs 4 ml flakons satur 100 mg bevacizumaba, kas pēc atšķaidīšanas saskaņā ar norādījumiem atbilst 1,4 mg/ml.  
Katrs 16 ml flakons satur 400 mg bevacizumaba, kas pēc atšķaidīšanas saskaņā ar norādījumiem atbilst 16,5 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs L-glutamāts, sorbīts (E420), polisorbāts 80, sāļsskābe un ūdens injekcijām.

### **Equidacent ārējais izskats un iepakojums**

Equidacent ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Koncentrāts ir dzidrs līdz duļķains, bezkrāsains līdz gaiši brūni dzeltenīgs šķīdums stikla flakonā ar gumijas aizbāzni. Katrā flakonā ar 4 ml šķīduma ir 100 mg bevacizumaba vai katrā flakonā ar 16 ml šķīduma ir 400 mg bevacizumaba. Katrā Equidacent iepakojumā ir viens flakons.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

### **Citi informācijas avoti**

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