

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

Lextemy 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Katrs 4 ml flakons satur 100 mg bevacizumaba.

Katrs 16 ml flakons satur 400 mg bevacizumaba.

Ieteikumus par atšķaidīšanu un citu rīkošanos skatīt 6.6. apakšpunktā.

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

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katrs 4 ml flakons satur 4,196 mg nātrija.

Katrs 16 ml flakons satur 16,784 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši brūns šķidrums ar pH no 5,70 līdz 6,40, osmolalitāti 0,251-0,311 Osmol/kg un bez redzamām daļiņām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

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

Lextemy kombinācijā ar kapecitabīnu indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar metastātisku krūts vēzi, kuriem ārstēšana ar citiem ķīmijterapijas izvēles līdzekļiem, 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 Lextemy kombinācijā ar kapecitabīnu. Sīkāku informāciju par HER2 stāvokli lūdzam skatīt 5.1. apakšpunktā.

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

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

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

Lextemy 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).

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Lextemy jāievada pretaudzēju zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Devas

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

Lextemy ieteicamā deva, ievadot intravenozas infūzijas veidā, ir 5 mg/kg vai 10 mg/kg ķermeņa masas (ķm) vienu reizi 2 nedēļās vai 7,5 mg/kg ķm vai 15 mg/kg ķm, ievadot vienu reizi 3 nedēļās. Ieteicams turpināt terapiju līdz pamatslimības progresēšanai vai līdz nepieņemamai toksicitātei.

Metastātisks krūts vēzis (mKV)

Lextemy ieteicamā deva ir 10 mg/kg ķm vienu reizi 2 nedēļās vai 15 mg/kg ķm vienu 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 platīna grupas līdzekli saturošu ķīmijterapiju

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

Ieteicamā Lextemy deva ir 7,5 mg/kg vai 15 mg/kg ķm reizi 3 nedēļās intravenozas infūzijas veidā. Klīniskais ieguvums NSŠPV pacientiem pierādīts, lietojot gan 7,5 mg/kg ķm, gan 15 mg/kg ķm 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 Lextemy kombinācijā ar erlotinibu uzsākšanas jānosaka EGFR mutācijas. Ir svarīgi izvēlēties labi validētu un pārlicinošu metodoloģiju, lai izvairītos no viltus negatīvu vai viltus pozitīvu rezultātu iegūšanas.

Ieteicamā Lextemy deva, lietojot kopā ar erlotinibu, ir 15 mg/kg ķm vienu reizi 3 nedēļās intravenozas infūzijas veidā.

Ārstēšanu ar Lextemy, 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 Lextemy deva ir 10 mg/kg ķm, ko lieto vienu reizi 2 nedēļās intravenozas infūzijas veidā. Ieteicams turpināt terapiju līdz pamatslimības progresēšanai vai līdz nepieņemamai toksicitātei.

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

Pirmās izvēles sākumterapija

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

Ieteicamā Lextemy deva ir 15 mg/kg ķm, ko lieto vienu reizi 3 nedēļās intravenozas infūzijas veidā.

Dzemdē kakla vēzis

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

Ieteicamā Lextemy deva ir 15 mg/kg ķm, ko lieto vienu reizi 3 nedēļās intravenozas infūzijas veidā.

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana pacientiem ≥ 65 gadu vecumā nav nepieciešama.

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 indikāciju gadījumā.

Lietošanas veids

Lextemy paredzēts intravenozai lietošanai. Sākusdeva jāievada intravenozas infūzijas veidā 90 minūšu laikā. Ja pirmā infūzijas panesamība ir laba, otru infūziju drīkst ievadīt 60 minūšu laikā. Ja 60 minūšu infūzijas panesamība ir laba, visas nākamās infūzijas drīkst ievadīt 30 minūšu laikā.

To nedrīkst ievadīt intravenozi strūklas vai bolus injekcijas veidā.

Devas samazināšana nevēlamo blakusparādību dēļ nav ieteicama. Ja 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. Lextemy infūziju šķīdumus nedrīkst lietot maisījumā vai ievadīt vienlaicīgi ar glikozes šķīdumiem. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

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

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

KZT-maksts fistulas pētījumā GOG-0240

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

Fistulas, kas nav KZT (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Bevacizumaba terapijas laikā pacientiem var būt paaugstināts fistulu veidošanās risks.

Pilnībā pārtrauciet bevacizumaba 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 bevacizumaba lietošanas pārtraukšana.

Brūces dzīšanas komplikācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Bevacizumabs var nelabvēlīgi ietekmēt brūces dzīšanu. Ir ziņots par nopietnām brūces dzīšanas komplikācijām, tai tostarp anastomozes komplikācijām ar letālu iznākumu. Terapiju nedrīkst sākt

vismaz 28 dienas pēc liela apjoma ķirurģiskas operācijas vai līdz brīdim, kad operācijas brūce ir pilnībā sadzījusī. Pacientiem, kuriem terapijas laikā bijušas brūces dzīšanas komplikācijas, ārstēšana jāpārtrauc, līdz brūce ir pilnībā sadzījusī. Terapija jāpārtrauc pirms plānveida operācijas.

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

Hipertensija (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Pacientiem, kurus ārstēja ar bevacizumabu, ir novērots paaugstināts hipertensijas gadījumu biežums. Klīniskie drošuma dati liecina, ka hipertensijas gadījumu biežums var būt atkarīgs no devas. Iepriekš esoša hipertensija atbilstoši jāārstē pirms bevacizumaba terapijas uzsākšanas. Trūkst informācijas par bevacizumaba iedarbību pacientiem, kuriem terapijas sākumā ir nekontrolēta hipertensija. Parasti iesaka regulāri kontrolēt asinsspiedienu terapijas laikā.

Vairumā 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. Bevacizumaba terapija pilnīgi jāpārtrauc, ja medicīniski nozīmīgu hipertensiju nevar atbilstoši kontrolēt ar antihipertensīvu terapiju, vai ja pacientam attīstās hipertensīvā krīze vai hipertensīva encefalopātija.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES) (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Saņemti reti ziņojumi par pacientiem, kuri bija ārstēti ar bevacizumabu un kuriem radās atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES), rets neiroloģisks traucējums, kas var izpausties ar šādām pazīmēm un simptomiem: krampjiem, galvassāpēm, psihiskā stāvokļa izmaiņām, redzes traucējumiem vai kortikālu aklumu ar vienlaicīgu hipertensiju vai bez tās. PRES diagnoze jāapstiprina ar smadzeņu vizualizācijas izmeklējumu, vēlams, ar magnētisko rezonansi (MR). Pacientiem, kuriem rodas PRES, papildus bevacizumaba lietošanas pārtraukšanai ieteicama specifisku simptomu, tostarp hipertensijas, ārstēšana. Bevacizumaba terapijas atsākšanas drošums pacientiem, kuriem iepriekš bijis PRES, nav zināms.

Proteīnūrija (skatīt 4.8. apakšpunktu)

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

Arteriālā trombembolija (skatīt 4.8. apakšpunktu)

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

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

Pacientiem, kuriem rodas arteriālā trombembolija, terapija jāpārtrauc.

Venoza trombembolija (skatīt 4.8. apakšpunktu)

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

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

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

Asiņošana

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

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

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

Plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana

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

Aneirismas un artēriju disekcijas

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

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

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

Vairumam 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 AVE3694g pacientiem, kurus ārstēja ar antraciklīniem un kuri iepriekš tos nebija saņēmuši, nenovēroja jebkādas pakāpes SSM biežuma paaugstināšanos antraciklīna + bevacizumaba grupā, salīdzinot ar ārstēšanu tikai ar antraciklīniem. 3. pakāpes SSM vai smagākas reakcijas gadījumi nedaudz biežāk bija pacientiem, kuri saņēma bevacizumabu kopā ar ķīmijterapiju, nekā tiem, kuri saņēma tikai ķīmijterapiju. Tas atbilst citos metastātiska krūts vēža pētījumos iegūtiem rezultātiem par pacientiem, kuri vienlaicīgi nesaņēma ārstēšanu ar antraciklīniem (NCI-CTCAE v.3) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Neitropēnija un infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu)

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

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

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

Pacienti 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 rodas 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 vairums iepriekš vai vienlaicīgi bija ārstēti ar intravenozajiem bisfosfonātiem, kuru lietošanas gadījumā pastāv identificēts ŽKO risks, ir ziņots par žokļa kaula osteonekrozi. Gadījumos, kad bevacizumabu un intravenozos bisfosfonātus lieto vienlaicīgi vai secīgi, jāievēro piesardzība.

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

Intravitreāla lietošana

Bevacizumabs nav paredzēts intravitreālai lietošanai.

Acu bojājumi

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

Sistēmiska ietekme pēc intravitreālas lietošanas

Pēc intravitreālas VEGF terapijas konstatēta cirkulējošā VEGF koncentrācijas samazināšanās. Pēc intravitreālas VEGF injekcijas ziņots par sistēmiskām blakusparādībām, tostarp asiņošanu, kas nav okulāra, un arteriālas trombembolijas gadījumiem.

Olnīcu mazspēja/fertilitāte

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

Lextemy satur nātriju.

Šīs zāles satur 4,196 mg nātrija katrā 4 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,21% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur 16,784 mg nātrija katrā 16 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,84% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pretaudzēju līdzekļu ietekme uz bevacizumaba farmakokinētiku

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

Bevacizumaba ietekme uz citu pretaudzēju līdzekļu farmakokinētiku

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

Bevacizumaba un sunitiniba malāta kombinācija

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

MAHA ir hemolītisks traucējums, kura gadījumā var būt 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, proteīnūrija, PRES 4.4. apakšpunktā).

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

Novērota smagas neitropēnijas, febrilas neitropēnijas vai infekcijas ar smagu neitropēniju vai bez tās (arī dažiem letāliem gadījumiem) gadījumu biežuma paaugstināšanās galvenokārt pacientiem, kurus ārstēja ar platīna savienojumiem vai taksānu grupas zālēm NSSPV 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 vēzi, liecina, ka anti-EGFR monoklonālo antivielu panitumumaba un cetuksimaba lietošana kombinācijā ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, salīdzinot tikai ar bevacizumaba un ķīmijterapijas izmantošanu, ir saistīta ar mazāku dzīvildzi bez slimības progresēšanas un/vai kopējo dzīvildzi, kā arī paaugstinātu toksicitāti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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 liecināja par reproduktīvo toksicitāti, tostarp par iedzimtām kroplībām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ir zināms, ka IgG šķērso placentu, un ir paredzams, ka bevacizumabs kavē augļa angiogēnēzi, tāpēc tas var radīt nopietnus iedzimtus defektus, 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). Bevacizumabs ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bevacizumabs nokļūst mātes pienā cilvēkam. Tā kā mātes IgG nokļūst pienā, un bevacizumabs var traucēt bērna augšanu un attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu), tad sievietei jāpārtrauc

barošana ar krūti terapijas laikā, un viņa nedrīkst barot ar krūti vismaz sešus mēnešus pēc pēdējās bevacizumaba devas ievadīšanas.

Fertilitāte

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka bevacizumabs var nevēlami ietekmēt mātišu 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 vairumam pacienšu olnīcu darbība atjaunojās. Bevacizumaba terapijas ilgtermiņa ietekme uz fertilitāti nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bevacizumabs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, lietojot bevacizumabu, ir ziņots par miegainības un sinkopes simptomiem (skatīt 1. tabulu 4.8. apakšpunktā). Ja pacientiem ir radušies simptomi, kas ietekmē redzi vai koncentrēšanos, vai reakcijas spēju, viņiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, līdz ir izzuduši simptomi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Bevacizumaba vispārējais drošuma 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.

Visnopietnākās blakusparādības bija šādas:

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

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Šajā apakšpunktā uzskaitīto nevēlamo blakusparādību biežuma iedalījums ir definēts šādi: 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 ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

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

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

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

- epidemioloģiski/neintervences pētījumi vai novērojumi;
- vai konkrētu ziņojumu par gadījumu vērtējums.

2. tabulā ir norādīts smago nevēlamo blakusparādību biežums. Smagas blakusparādības ir definētas kā nevēlamas blakusparādības, kuru biežums klīniskajos pētījumos attiecībā uz 3.-5. smaguma 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.

Blakusparādības iekļautas turpmāk norādītās tabulās noteiktā sastopamības biežuma grupā atbilstoši vislielākajam biežumam, kas novērots kādai no indikācijām.

Dažas nevēlamās blakusparādības ir reakcijas, kas bieži novērojamas pēc ķīmijterapijas; tomēr bevacizumabs var pastiprināt šīs reakcijas, ja to kombinē ar ķīmijterapijas līdzekļiem. Piemēri ir šādi: plauktu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms, lietojot pegilētu liposomālo doksorubicīnu vai kapecitabīnu, perifēro sensoru neiropātija, lietojot paklitakselu vai oksaliplatīnu, nagu bojājumi vai alopēcija, lietojot paklitakselu, un paronihija, lietojot erlotinību.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības pēc biežuma

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas		Sepse, abscess ^{b,d} , celulīts, infekcija, urīnceļu infekcija	Nekrotizējošs fasciīts ^a		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrila neitropēnija, leukopēnija, neitropēnija, ^b trombocitopēnija	Anēmija, limfopēnija			
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība, infūzijas izraisītas reakcijas ^{a,b,d}			
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija, hipomagnēmija, hiponatriēmija	Dehidratācija			
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija ^b , dizartrijs, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi	Cerebrovaskulārs notikums, sinkope, miegainība	Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms ^{a,b,d}	Hipertensīva encefalopātija ^a	
Acu bojājumi	Acu slimības, pastiprināta asarošana				

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Sirds funkcijas traucējumi		Sastrēguma sirds mazspēja ^{b,d} , supraventrikulāra tahikardija			
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija ^{b,d} , trombembolija (venoza) ^{b,d}	Trombembolija (arteriāla) ^{b,d} , asiņošana ^{b,d} , dziļo vēnu tromboze			Nieru trombotiska mikroangiopātija ^{a,b} , aneirismas un artēriju disekcijas
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa, rinīts, deguna asiņošana, klepus	Plaušu asiņošana/asins atkrēpošana ^{b,d} , plaušu embolija, hipoksija, disfonija ^a			Pulmonāla hipertensija ^a , deguna sienas perforācija ^a
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Taisnās zarnas asiņošana, stomatīts, aizcietējums, caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā	Kuņģa-zarnu trakta perforācija ^{b,d} , zarnu perforācija, ileuss, zarnu aizsprostošanās, rekto-vagināla fistula ^{d,e} , kuņģa-zarnu trakta traucējumi, proktalģija			Kuņģa-zarnu trakta čūla ^a
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi					Žultspūšļa perforācija ^{a,b}
Ādas un zemādas audu bojājumi	Brūču dzīšanas komplikācijas ^{b,d} , eksfoliatīvs dermatīts, sausa āda, ādas krāsas izmaiņas	Palmāri-plantāras entrodizestēzijas sindroms			
Skeleta-muskuļu un saiņstaudu sistēmas bojājumi	Artralģija, mialģija	Fistula ^{b,d} , muskuļu vājums, muguras sāpes			Žokļa kaula osteonekroze ^{a,b} , nemandibulāra osteonekroze ^{a,f}
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Proteīnūrija ^{b,d}				
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Olnīcu mazspēja ^{b,c,d}	Sāpes iegurnī			

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Iedzimti, pārmantoti un ģenētiskas izcelsmes traucējumi					Augļa patoloģijas ^{a,b}
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija, nespēks, pireksija, sāpes, gļotādas iekaisums	Letarģija			
Izmeklējumi	Ķermeņa masas samazināšanās				

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

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

^b 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 uz vienādu patofizioloģiju (piem., arteriālas trombembolijas gadījumu skaits, ietver arī cerebrovaskulārus notikumus, miokarda infarktu, pārejošu išēmisku lēkmi un citus arteriālas trombembolijas gadījumus).

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

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

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

^f Novērota tikai pediātriskā populācijā.

2. tabula. Smagas nevēlamās blakusparādības pēc biežuma

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas		Sepse, celulīts, abscess ^{a,b} , infekcija, urīnceļu infekcija	Nekrotizējošs fasciīts ^c
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrila neitropēnija, leikopēnija, neitropēnija ^a , trombocitopēnija	Anēmija, limfopēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība, infūzijas izraisītas reakcijas ^{a, b, c}
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Dehidratācija, hiponatriēmija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija ^a	Cerebrovaskulārs notikums, sinkope, miegainība, galvassāpes	Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms ^{a,b,c} , hipertensīva encefalopātijac ^c

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināmi
Sirds funkcijas traucējumi		Sastrēguma sirds mazspēja ^{a,b} , supraventrikulāra tahikardija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija ^{a,b} ,	Trombembolija (arteriāla) ^{a,b} , hemorāģija ^{a,b} , trombembolija (venoza) ^{a,b} , dziļo vēnu tromboze	Trombotiska nieru mikroangiopātija ^{b,c} , aneirismas un artēriju disekcijas
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana ^{a,b} , plaušu embolija, deguna asiņošana, aizdusa, hipoksija	Pulmonāla hipertensija ^c , deguna starpsienas perforācija ^c
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā	Zarnu perforācija, ileuss, zarnu nosprostojums, rekto-vagināla fistula ^{c,d} , kuņģa-zarnu trakta traucējumi, stomatīts, proktalģija	Kuņģa-zarnu trakta perforācija ^{a,b} , čūla kuņģa-zarnu traktā ^c , taisnās zarnas asiņošana
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Žultspūšļa perforācija ^{b,c}
Ādas un zemādas audu bojājumi		Brūču dzīšanas komplikācijas ^{a,b} , plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Fistula ^{a,b} , mialģija, artralģija, muskuļu vājums, muguras sāpes	Žokļa osteonekroze ^{b,c}
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Proteīnūrija ^{a,b} ,	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Sāpes iegurnī	Olnīcu mazspēja ^{a,b}
Iedzimti, pārmantoti un ģenētiskas izcelsmes traucējumi			Augļa patoloģijas ^{a,c}
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija, nogurums	Sāpes, letarģija, gļotādas iekaisums	

2. tabulā ir norādīts smago nevēlamo blakusparādību biežums. Smagas blakusparādības ir definētas kā nevēlamas blakusparādības, kuru biežums klīniskajos pētījumos attiecībā uz 3.-5. smaguma 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 slejā ar virsrakstu "Biežums nav zināms".

^a 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 uz vienādu patofizioloģiju (piem., arteriālas trombembolijas gadījumu skaits, ietver arī cerebrovaskulāru notikumu, miokarda infarktu, pārejošu išēmisku lēkmi un citus arteriāla trombembolijas gadījumus).

^b Sīkāku informāciju skatīt sadaļā "Sīkāka informācija par atsevišķām nopietnām blakusparādībām".

^c Sīkāku informāciju skatīt 3. tabulā "Pēcreģistrācijas periodā novērotas blakusparādības".

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

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

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

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

KZT-maksts fistulas pētījumā GOG-0240

Klīniskajā pētījumā pacientiem ar pastāvīgu, recidivējošu vai metastātisku dzemdes kakla vēzi KZT-vaginālo fistulu gadījumu biežums ar bevacizumabu ārstētiem pacientiem bija 8,3%, bet kontroles grupas pacientiem 0,9%. Visiem šiem pacientiem iepriekš bija veikta iegurnā apstarošana. KZT-maksts fistulu gadījumu biežums ar bevacizumabu un ķīmijterapiju ārstētajā grupā pacientiem ar recidīviem agrāk veiktās apstarošanas laikā bija augstāks (16,7%), salīdzinot ar pacientiem, kam apstarošana iepriekš nebija veikta un/vai iepriekš apstarotajā laikā nebija novēroti recidīvi (3,6%). Kontroles grupā, kas saņēma tikai ķīmijterapiju, gadījumu biežums bija attiecīgi 1,1% salīdzinot ar 0,8%. KZT-vaginālas 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, tostarp nāves gadījumiem.

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

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

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

Brūces dzīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

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

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

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

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

Hipertensija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

Pētījumā JO25567 jebkādas pakāpes hipertensiju novēroja 77,3% pacientu, kuri lietoja bevacizumabu kombinācijā ar erlotinību kā pirmās izvēles terapiju neplakanšūnu NSŠPV ar EGFR aktivējošām mutācijām ārstēšanai, savukārt tikai erlotinību lietojošo pacientu grupā hipertensija radās 14,3% pacientu. 3. pakāpes hipertensiju novēroja 60,0% pacientu, kuri lietoja bevacizumabu kombinācijā ar erlotinību, un 11,7% pacientu, kuri lietoja tikai erlotinību. 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 pacienta sākumstadijas veselības parametriem, pamatslimību vai vienlaicīgo terapiju.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

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

Klīniskajos pētījumos ir ziņots par astoņiem PRES gadījumiem. Divi no astoņiem gadījumiem netika radioloģiski apstiprināti, izmantojot magnētiskās rezonanses attēlveidošanas (MRI) izmeklējumu.

Proteīnūrija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

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

Asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

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

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

Ar audzēju saistīta asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Liela apjoma vai masīva plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana tika novērota pētījumos galvenokārt pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV). Iespējamie riska faktori bija plakanās šūnas histoloģijā, ārstēšana ar pretreimātiskām/pretiekaisuma vielām, ārstēšana ar antikoagulantiem, iepriekš veikta staru terapija, bevacizumaba terapija, ateroskleroze anamnēzē, centrāla audzēja lokalizācija un audzēju kavītācija pirms terapijas vai tās laikā. Vienīgie mainīgie raksturlielumi, kam bija statistiski nozīmīga korelācija ar asiņošanu, bija bevacizumaba terapija un plakanšūnu histoloģija. Pacienti ar NSŠPV ar plakanām šūnām vai jauktu šūnu tipu ar galvenokārt plakanām šūnām histoloģijā tika izslēgti no turpmākiem 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 9,3%, ja viņus ārstēja ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, salīdzinot ar līdz 5% pacientu, kurus ārstēja tikai ar ķīmijterapiju. 3.-5. pakāpes traucējumi tika novēroti līdz 2,3% pacientu, kurus ārstēja ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, salīdzinot ar $< 1\%$ tikai

ķīmijterapijas lietošanas gadījumā (NCI-CTCAE v.3). Liela apjoma vai masīva plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana var rasties pēkšņi, un līdz 2/3 nopietnu plaušu asiņošanas gadījumu beidzas letāli.

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

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

CNS asiņošanas gadījumu biežums pacientiem ar neārstētām CNS metastāzēm, kuri saņēma bevacizumabu, nav prospektīvi izvērtēts randomizētos klīniskajos pētījumos. 13 pabeigtu randomizētu pētījumu datu par pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem pētnieciskā, retrospektīvā analizē 3 pacientiem no 91 (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 bevacizumaba shēmu. Klīniskie 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 asiņošana no maksts.

Trombembolija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Arteriālā trombembolija

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

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

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

Venozā trombembolija

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

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

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

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

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

Bevacizumaba klīniskajos pētījumos sastrēguma sirds mazspēja (SSM) tika novērota visu vēža indikāciju gadījumā, kas bija pētas 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, kurus ārstēja ar bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar līdz 0,9% kontroles grupās. 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 gadījumu biežums bija līdzīgs antraciklīna + bevacizumaba (6,2%) un antraciklīna + placebo grupā (6,0%).

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

Vairumā bevacizumaba klīnisko pētījumu pacienti, kuriem bija II-IV pakāpes SSM pēc NYHA (*New York Heart Association* — Ņujorkas Sirds slimību asociācija) 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 attīstības iespējamie riska faktori.

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

Paaugstinātas jutības reakcijas/infūzijas izraisītas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu un tālāk sadaļu "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 šīs reakcijas ir aprakstītas bieži (līdz 5% ar bevacizumabu ārstēto pacientu).

Infekcijas

Klīniskajā pētījumā pacientiem ar pastāvīgu, recidivējošu vai metastātisku dzemdes kakla vēzi (pētījums GOG-0240) 3.-5. smaguma pakāpes infekcijas novērotas līdz 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, kurā lietoja bevacizumabu adjuvantā terapijā pacientiem ar resnās zarnas vēzi, novērtēja jaunu olnīcu mazspējas gadījumu, kas bija definēti kā 3 vai vairāk mēnešus ilgstoša amenoreja, FSH koncentrācija ≥ 30 mSV/ml un negatīvs seruma β -HCG grūtniecības testa rezultāts, sastopamību 295 pirmsmenopauzes vecuma sievietu 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 proteīnūrija var būt saistīti ar bevacizumaba terapiju.

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

Klīniskie pētījumi liecina, ka kreatinīna koncentrācijas serumā pārejoša paaugstināšanās (1,5-1,9 reizes, salīdzinot ar sākumstadijas koncentrāciju) pacientiem ar proteīnūriju un bez tās saistīta ar bevacizumaba lietošanu. Novērotā kreatinīna koncentrācijas serumā paaugstināšanās ar bevacizumabu ārstētajiem pacientiem nebija saistīta ar nieru darbības traucējumu klīnisko izpausmju gadījumu biežuma paaugstināšanos.

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Randomizētos klīniskajos pētījumos > 65 gadu vecums tika saistīts ar paaugstinātu arteriālās trombembolijas, tostarp cerebrovaskulāru notikumu, pārejošu išēmisko lēkmju (PIL) un miokarda infarkta (MI) risku. Citas reakcijas, kas, ārstējot ar bevacizumabu, biežāk tika novērotas pacientiem pēc 65 gadu vecuma 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, sadaļu "Trombembolija"). Vienā klīniskajā pētījumā ≥ 3 pakāpes hipertensijas gadījumu biežums > 65 gadus vecu pacientu grupā bija divas reizes augstāks nekā gados jaunāku (< 65 gadi) pacientu grupā. Pētījumā, kurā piedalījās pret platīnu saturošiem līdzekļiem rezistenta recidivējoša olnīcu vēža pacientes, ziņots arī par alopēcijas, gļotādu iekaisuma, perifēras sensorās neiropātijas, proteīnūrijas un hipertensijas rašanos, kas bija vismaz par 5% biežāka $\text{KT} + \text{BV}$ grupā ar bevacizumabu ārstētām pacientēm, kuru vecums bija ≥ 65 gadi, salīdzinot ar bevacizumabu ārstētām pacientēm, kuru vecums bija < 65 gadi.

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

Pediātriskā populācija

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

Pētījumā BO25041, kurā bevacizumabu pievienoja staru terapijai (ST) pēc operācijas kopā ar vienlaicīgi lietotu un adjuvantu temozolomīdu pediātriskajiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu supratentoriālu, infratentoriālu, smadzenīšu vai pedunkulāru augstas diferenciacijas pakāpes gliomu,

drošuma profils bija līdzīgs tam, kāds bija novērots ar bevacizumabu ārstētiem pieaugušajiem, kuriem bija citi audzēja veidi.

Pētījumā BO20924, kurā lietoja bevacizumabu kopā ar pašreizējo standarta terapiju 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.

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

Pēcregistrācijas pieredze

3. tabula. Pēcregistrācijas periodā novērotās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klase (OSK)	Blakusparādības (biežums*)
Infekcijas un infestācijas	Nekrotizējošs fascīts, parasti sekundāri brūces dzīšanas komplikācijām, kuņģa-zarnu trakta perforācijai vai fistulai (reti) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstinātas jutības reakcijas un infūzijas izraisītas reakcijas (nav zināmi), kuru iespējamās izpausmes ir šādas: elpas trūkums/apgrūtināta elpošana, pietūkums/apsārtums/izsitumi, hipotensija vai hipertensija, asins piesātinājuma ar skābekli pazemināšanās, sāpes krūtīs, drebuļi un slikta dūša/vemšana (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un sadaļu “Paaugstinātas jutības reakcijas/infūzijas izraisītas reakcijas” iepriekš)
Nervu sistēmas traucējumi	Hipertensīva encefalopātija (ļoti reti) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un <i>Hipertensija</i> 4.8. apakšpunktā) Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES) (reti) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Nieru trombotiska mikroangiopātija, kas klīniski var izpausties kā proteīnūrija (nav zināmi), vienlaicīgi lietojot vai nelietojuot sunitinību. Papildu informāciju par proteīnūriju skatīt 4.4. apakšpunktā un <i>Proteīnūrija</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	Čūlas kuņģa-zarnu traktā (nav zināmi)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Žultspūšļa perforācija (nav zināmi)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ar bevacizumabu ārstētiem pacientiem ir ziņots par žokļa kaula osteonekrozes (ŽKO) gadījumiem, no kuriem lielākā daļa bijusi pacientiem ar identificētiem ŽKO riska faktoriem, īpaši intravenozu bisfosfonātu lietošanu un/vai zobu slimībām, kuru dēļ bijušas nepieciešamas invazīvas stomatoloģiskas procedūras (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Ar bevacizumabu ārstētiem pediatrikajiem pacientiem novēroti nemandibulāras osteonekrozes gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu, sadaļā “Pediatrikā populācija”).

MedDRA orgānu sistēmu klase (OSK)	Blakusparādības (biežums*)
Iedzimti, pārmantoti un ģenētiskas izcelsmes traucējumi	Novēroti augļa patoloģiju gadījumi sievietēm, kuras ārstētas tikai ar bevacizumabu vai bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapijas līdzekļiem, kam ir zināma embriotoksiska iedarbība (skatīt 4.6. apakšpunktu)

* ja norādīts, biežums iegūts no klīniskā pētījuma datiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi un imūnmodulatori; pretaudzēju līdzekļi; citi pretaudzēju līdzekļi; monoklonālās antivielas, ATĶ kods: L01X C07

Lextemy 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, tostarp resnās zarnas, krūts, aizkuņģa dziedzera un prieksdziedzera vēzi. Tika kavēta metastāžu veidošanās un samazināta mikrovaskulārā caurlaidība.

Klīniskā efektivitāte

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

Ieteicamās devas (5 mg/kg ķm ik 2 nedēļas) drošums un efektivitāte metastātiska kolorektāla vēža gadījumā tika pētīti trīs randomizētos, aktīvi kontrolētos klīniskajos pētījumos, lietojot kombinācijā ar pirmās izvēles terapiju, kuras pamatā ir fluorpirimidīns. Bevacizumabs tika kombinēts ar divām ķīmijterapijas shēmām:

- AVF2107g: irinotekāns/5-fluoruracila/folīnskābes bolusa deva (IFL) vienu reizi nedēļā kopumā 4 nedēļas katrā 6 nedēļu ilgā ciklā (Salca shēma);
- AVF0780g: kombinācijā ar 5-fluoruracila/folīnskābes bolusa devu (5-FU/FA) kopumā 6 nedēļas katrā 8 nedēļu ilgā ciklā (Rouzvela Parka (Roswell Park) shēma);

- AVF2192g: kombinācijā ar bolusa 5-FU/FA kopumā 6 nedēļas katrā 8 nedēļu ilgā ciklā (Rouzevella Parka shēma) pacientiem, kuriem nebija piemērota irinotekāna pirmās izvēles terapija.

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

- NO16966: bevacizumabs 7,5 mg/kg ķm reizi 3 nedēļās kombinācijā ar perorālo kapecitabīnu un intravenozo oksaliplatīnu (XELOX) vai bevacizumabs 5 mg/kg reizi 2 nedēļās kombinācijā ar leukovorīnu plus 5-fluoruracilu bolusa veidā, kam sekoja 5-fluoruracila infūzija ar oksaliplatīnu intravenozi (FOLFOX-4);
- E3200: bevacizumabs 10 mg/kg ķm reizi 2 nedēļās kombinācijā ar leukovorīnu un 5-fluoruracilu bolusa veidā, kam sekoja 5-fluoruracila infūzija ar oksaliplatīnu intravenozi (FOLFOX-4) iepriekš ar bevacizumabu neārstētiem pacientiem;
- ML18147: bevacizumabs 5,0 mg/kg ķm reizi 2 nedēļās vai bevacizumabs 7,5 mg/kg ķm 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, dubultmaskēts, aktīvi kontrolēts klīniskais pētījums, kurā tika novērtēta bevacizumaba un IFL kombinācija kā pirmās izvēles terapija metastātiskas resnās vai taisnās zarnas karcinomas gadījumā. Tika randomizēti 813 pacienti, lai saņemtu IFL + placebo (1. grupa) vai IFL + bevacizumabu (5 mg/kg reizi 2 nedēļās, 2. grupa). Trešajā grupā iekļautie 110 pacienti saņēma 5-FU/FA bolusa devu + bevacizumabu (3. grupa). Kā norādīts iepriekš, iesaistīšana 3. grupā tika pārtraukta, līdzko bevacizumaba un IFL shēmas drošums bija noteikts un atzīts par pieņemamu. Visās grupās ārstēšanu turpināja līdz slimības progresēšanai. Vidējais vecums bija 59,4 gadi; 56,6% pacientu ECOG vispārējā veselības stāvokļa novērtējums bija 0,43% novērtējums bija 1 un 0,4% novērtējums bija 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 (*overall survival* - OS). Bevacizumaba pievienošana IFL izraisīja statistiski nozīmīgu OS, dzīvildzes bez slimības progresēšanas (*progression-free survival* - PFS) un vispārējās atbildes reakcijas rādītāja (*overall response rate* - ORR) paaugstināšanos (skatīt 4. tabulu). Klīniskā priekšrocība, ko noteica pēc OS, tika novērota visās iepriekš norādītajās pacientu apakšgrupās, tostarp tajās, kas tika definētas pēc vecuma, dzimuma, funkcionālā stāvokļa, primārā audzēja lokalizācijas, skarto orgānu skaita un metastātiskās slimības ilguma.

Bevacizumaba un IFL ķīmijterapijas kombinācijas efektivitātes rezultāti ir sniegti 4. tabulā.

4. tabula. Pētījuma AVF2107g efektivitātes rezultāti

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

^a 5 mg/kg reizi 2 nedēļas.

^b Attiecībā pret kontroles grupu.

110 pacientiem 3. grupā (5-FU/FA + bevacizumabs) pirms grupas terapijas pārtraukšanas OS mediāna bija 18,3 mēneši un PFS mediāna bija 8,8 mēneši.

AVF2192g

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

AVF0780g

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

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

5. tabula. Pētījuma AVF0780g un AVF2192g efektivitātes rezultāti

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumabs ^a	5-FU/FA + bevacizumabs ^b	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 ^c	-	0,52	1,01		0,79
p-vērtība		0,073	0,978		0,16
Dzīvildze bez slimības progresēšanas					
Laika mediāna (mēneši)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Riska attiecība		0,44	0,69		0,5
p-vērtība	-	0,0049	0,217		0,0002
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 percentiles (mēneši)	5,5-NS	6,1-NS	3,8-7,8	5,59-9,17	5,88-13,01

^a 5 mg/kg reizi 2 nedēļas.

^b 10 mg/kg reizi 2 nedēļas.

^c Attiecība pret kontroles grupu.

NS = nesasniegts.

NO16966

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

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

6. tabula. Pētījuma NO16966 (mKRK) terapijas shēmas

	Terapija	Sājumdeva	Shēma
FOLFOX-4 vai FOLFOX-4 + bevacizumabs	Oksaliplatīns	85 mg/m ² intravenozi 2 h	Oksaliplatīns 1. dienā
	Leikovorīns	200 mg/m ² intravenozi 2 h	Leikovorīns 1. un 2. dienā
	5-Fluoruracils	400 mg/m ² intravenozi bolus, 600 mg/m ² intravenozi 22 h	5-fluoruracila boluss/infūzija intravenozi, katra 1. un 2. dienā
	Placebo vai bevacizumabs	5 mg/kg intravenozi 30-90 min	1. dienā, pirms FOLFOX-4, reizi 2 nedēļās
XELOX vai XELOX + bevacizumabs	Oksaliplatīns	130 mg/m ² intravenozi 2 st.	Oksaliplatīns 1. dienā
	Kapēcītābīns	1000 mg/m ² perorāli 2 reizes dienā	Kapēcītābīns perorāli 2 reizes dienā 2 nedēļas (kam seko 1 nedēļa bez terapijas)
	Placebo vai bevacizumabs	7,5 mg/kg intravenozi 30-90 min	1. dienā, pirms XELOX terapijas, reizi 3 nedēļās 3 nedēļās
5-fluoruracils: bolusa injekcija intravenozi tūlīt pēc leikovorīna			

Pētījuma primārais efektivitātes rādītājs bija PFS. 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 PFS un OS, protokolam atbilstošajā populācijā.
- Bevacizumaba saturošo terapijas grupu pārkāpums, salīdzinot ar tikai ķīmijterapijas grupām, bija pierādīts attiecībā uz PFS ITT (terapijai paredzētā populācijā) (7. tabula).

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

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

Rezultāts (mēneši)	FOLFOX-4 vai XELOX+ placebo (n=701)	FOLFOX-4 vai XELOX + bevacizumabs (n=699)	P-vērtība
Primārais mērķa kritērijs			
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna**	8,0	9,4	0,0023
Riska attiecība (97,5% TI) ^a	0,83 (0,72-0,95)		
Sekundārie mērķa kritēriji			
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (terapijas laikā) mediāna**	7,9	10,4	<0,0001
Riska attiecība (97,5% TI)	0,63 (0,52-0,75)		
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)		

* OS analīze klīnisko datu nolasišanas brīdī 2007. gada 31. janvārī.

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

^a relatīvi attiecībā uz kontroles grupu.

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

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

ECOG E3200

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

Pētījuma primārie efektivitātes rādītāji bija OS, kas noteikta kā laiks no randomizācijas brīža līdz nāvei jebkura iemesla dēļ. Tika randomizēti 829 pacienti (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumabs + FOLFOX 4 un 244 bevacizumaba monoterapija). Bevacizumaba pievienošana FOLFOX-4 radīja statistiski nozīmīgi pagarinātu dzīvildzi. Tika novērota arī statistiski nozīmīga PFS pagarināšanās un vispārējās atbildes reakcijas rādītāja uzlabošanās (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. Pētījuma E3200 efektivitātes rezultāti

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

^a 10 mg/kg ķm reizi 2 nedēļās

^b Attiecībā pret kontroles grupu.

Pacientiem, kuri saņēma bevacizumaba monoterapiju, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma FOLFOX-4, OS statistiski nozīmīgi neatšķiras. PFS un vispārējās atbildes reakcijas rādītājs bevacizumaba monoterapijas grupā bija zemāks nekā FOLFOX-4 grupā.

ML18147

Šis bija randomizēts, kontrolēts, atklāts III fāzes pētījums, kurā pētīja bevacizumaba 5,0 mg/kg devas lietošanu reizi 2 nedēļās vai bevacizumaba 7,5 mg/kg devas lietošanu reizi 3 nedēļās kombinācijā ar fluorpirimidīnu saturošu ķīmijterapiju salīdzinājumā ar fluorpirimidīnu saturošu ķīmijterapiju monoterapijā pacientiem ar mRTZK, kuriem slimība progresējusi ar pirmās izvēles terapiju, kas ietver bevacizumabu 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/oksaliplātinu vai fluorpirimidīnu/irinotekānu saturošu ķīmijterapiju (ķīmijterapijas veidu izvēlēšanās atkarība no pirmās izvēles ķīmijterapijas veida) ar bevacizumabu vai bez tā. Šo ārstēšanu saņēma līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Primārais vērtēšanas kritērijs bija OS, kas definēta kā laiks no randomizācijas līdz nāvei jebkura iemesla dēļ.

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

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

Tika novērota arī statistiski nozīmīga PFS uzlabošanās. Abās terapijas grupās objektīvās atbildes reakcijas rādītājs bija mazs un atšķirība bija nenozīmīga.

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

Metastātisks krūts vēzis (mKV)

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

Turpmāk apkopoti atsevišķu ķīmijterapijas līdzekļu, kas ietverti indikācijā, PFS rezultāti.

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

Sīkāka informācija par katru pētījumu un rezultāti sniegti turpmāk.

ECOG E2100

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

E2100 pētījumā pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai. Ja bija nepieciešama agrīna ķīmijterapijas pārtraukšana, monoterapija ar bevacizumabu tika turpināta līdz slimības progresēšanai. Pētījuma grupās pacientu raksturojums bija līdzīgs. Primārais mērķa kritērijs šajā pētījumā bija PFS. Papildus tika veikts arī neatkarīgs primārā mērķa kritērija novērtējums. Šā pētījuma rezultāti norādīti 10. tabulā.

10. tabula. Pētījuma E2100 efektivitātes rezultāti

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

* primārā analīze

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

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

AVF3694g

Pētījums AVF3694g bija III fāzes, daudzcentru, randomizēts, ar placebo kontrolēts pētījums, kas plānots, lai novērtētu bevacizumaba un ķīmijterapijas kombinācijas efektivitāti un lietošanas drošumu salīdzinājumā ar ķīmijterapijas un placebo kombināciju pirmās izvēles terapijā pacientiem ar HER2 negatīvu metastatisku 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 vai docetaksels) un antraciklīnus saturoši līdzekļi (doksorubicīns/ciklofosfamīds, epirubicīns/ciklofosfamīds, 5-fluoruracils/doksorubicīns/ciklofosfamīds vai 5-fluoruracils/epirubicīns/ciklofosfamīds), ko lietoja reizi 3 nedēļās. Bevacizumabu vai placebo 15 mg/kg devu ievadīja reizi 3 nedēļās.

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

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

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

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

Dzīvildze bez slimības progresēšanas ^b				
	Pētnieka vērtējums		NPK vērtējums	
	Kap. + pl (n = 206)	Kap. + bevacizumabs (n=409)	Kap. + pl (n = 206)	Kap. + bevacizumabs (n=409)
PFS 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 raksturojamu slimību) ^b				
	Kap. + pl (n = 161)		Kap. + bevacizumabs (n=325)	
Pacienti ar objektīvu atbildes reakciju (%)	23,6		35,4	
p-vērtība	0,0097			
Kopējā dzīvildze ^b				
RA (95% TI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-vērtība (pētnieciskā)	0,33			

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

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

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

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSSPV)

Neplakanšūnu NSSPV pirmās izvēles terapija kombinācijā ar platīna grupas līdzekli saturošu ķīmijterapiju

Bevacizumaba drošums un efektivitāte papildu platīnu saturošai ķīmijterapijai pirmās izvēles terapijā pacientiem ar neplakanšūnu nesīkšūnu plaušu vēzi (NSSPV) pētīja pētījumā E4599 un BO17704. OS ieguvumu uzrādīja pētījumā E4599 ar bevacizumaba 15 mg/kg devu reizi 3 nedēļās. BO17704 pētījums liecināja, ka gan 7,5 mg/kg, gan 15 mg/kg bevacizumaba deva reizi 3 nedēļās palielina PFS un atbildes reakcijas rādītāju.

E4599

Pētījums E4599 bija atklāts, randomizēts, aktīvi kontrolēts, daudzcentru klīniskais pētījums, kurā izvērtēja bevacizumabu pirmās izvēles terapijā pacientiem ar lokāli progresējošu (IIIb stadijas ar ļaundabīgu izvīdumu pleirā), metastātisku vai recidivējošu NSSPV bez galvenokārt plakanšūnu histoloģiju.

Pacienti tika randomizēti platīnu saturošai ķīmijterapijas (paklitaksels 200 mg/m²) un karboplatīna saņemšanai AUC = 6,0, abus ievadot intravenozas infūzijas veidā (PC), saņemot devu reizi 3 nedēļās cikla 1. dienā līdz pat 6 ciklos, vai PC kombinācijā ar bevacizumabu, saņemot 15 mg/kg devu

intravenozas infūzijas veidā reizi 3 nedēļās cikla 1. dienā. Pabeidzot karboplatīna-paklitaksela ķīmijterapijas sešus ciklus vai priekšlaicīgi pārtraucot ķīmijterapiju, pacienti bevacizumaba + karboplatīna-paklitaksela grupā turpināja lietot bevacizumabu monoterapijā reizi 3 nedēļās līdz slimības progresēšanai. 878 pacienti tika randomizēti divās grupās.

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

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

12. tabula. Pētījuma E4599 efektivitātes rezultāti

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

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

BO17704

Pētījums BO17704 bija randomizēts, dubultmaskēts III fāzes pētījums par bevacizumabu papildu cisplatīnam un gemcitabīnam, salīdzinot ar placebo, cisplatīnu un gemcitabīnu pacientiem ar lokāli progresējošu (IIIb stadijas ar metastāzēm supraklavikulāros limfmezglos vai ar ļaundabīgu izsvīdumu pleirā vai perikardā), metastātisku vai recidivējošu neplakanšūnu NSSPV, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju. Primārais mērķa kritērijs bija PFS, sekundārie pētījuma mērķa kritēriji bija OS ilgums.

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

Efektivitātes rezultāti norādīti 13. tabulā.

13. tabula. Pētījuma BO17704 efektivitātes rezultāti

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

^a Pacienti ar novērtējamu slimību sākumstadijā

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 erlotinību

JO25567

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

Primārais mērķa kritērijs bija PFS, pamatojoties uz neatkarīgu novērtējumu. Sekundārie mērķa kritēriji bija OS, atbildes reakcijas rādītājs, slimības kontroles rādītājs, atbildes reakcijas ilgums un drošums.

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

Efektivitātes rezultāti norādīti 14. tabulā.

14. tabula. Pētījuma JO25567 efektivitātes rezultāti

	Erlotinibs N = 77 [#]	Erlotinibs + bevacizumabs N = 75 [#]
PFS[^] (mēneši) Mediāna	9,7	16,0
RA (95% TI) p-vērtība	0,54 (0,36; 0,79) 0,0015	
Kopējais 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) p-vērtība	0,81 (0,53; 1,23) 0,3267	

[#]Kopā tika randomizēti 154 pacienti (ECOG veiktspējas rādītājs 0 vai 1). Tomēr divi randomizētie pacienti izstājās no pētījuma pirms jebkuras pētījuma terapijas saņemšanas.

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

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

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

Progresējošs un/vai metastātisks nieru šūnu vēzis (mNŠV)

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

III fāzes randomizēts dubultmaskēts pētījums tika veikts, lai novērtētu bevacizumaba efektivitāti un drošumu kombinācijā ar alfa-2a interferonu (IFN), salīdzinot ar alfa-2a IFN monoterapiju pirmās izvēles ārstēšanā mNŠV gadījumā. 649 randomizētiem pacientiem (641 ārstēti) funkcionālais stāvoklis pēc Karnofska (*Karnofsky Performance Status*, KPS) bija $\geq 70\%$, nebija metastāžu CNS un bija atbilstoša orgānu darbība. Primāras nieru šūnu karcinomas dēļ pacientiem bija veikta nefrektomija. Bevacizumaba 10 mg/kg devu ievadīja reizi 2 nedēļās līdz slimības progresēšanai. Alfa-2a IFN ieteicamo sākumdevu 9 MSV lietoja trīs reizes nedēļā līdz pat 52 nedēļas vai līdz slimības progresēšanai, 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 OS, bet pētījuma sekundārais mērķa kritērijs ietvēra PFS. 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 OS vērtības palielināšanās par 2 mēnešiem nebija nozīmīga (RA = 0,91). Liela pacientu daļa (aptuveni 63% IFN/placebo grupas pacientu un 55% bevacizumaba/IFN grupas pacientu) pēc pētījuma saņēma daudzus un dažādus precīzi neminētus pretvēža līdzekļus, tostarp arī pretaudzēju līdzekļus, kuri var būt ietekmējuši OS analīzes rezultātus.

Šie efektivitāti raksturojošie rezultāti parādīti 15. tabulā.

15. tabula. Pētījuma BO17705 efektivitātes rezultāti

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

^aAlfa-2a interferons 9 MSV 3 reizes nedēļā

^bBevacizumabs 10 mg/kg reizi 2 nedēļās

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

Koksa (Cox) regresijas modeļa ar daudziem mainīgajiem apgriezta secībā analīzes rezultāti norādīja, ka neatkarīgi no terapijas veida ar dzīvildzi ir cieši saistīti šādi prognostiskie faktori sākumstadijā: 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. Pēc šo sākumstadijas faktoru korekcijas ieguva terapijas riska attiecību 0,78 (95% TI [0,63; 0,96], $p = 0,0219$), kas norāda, ka, salīdzinot ar alfa-2a IFN grupu, bevacizumaba + alfa-2a IFN grupas pacientiem nāves risks samazinās par 22%.

Saskaņā ar iepriekš noteiktajām protokola prasībām 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 tika uzturēta, 6, 12 un 18 mēnešus ilgas dzīvildzes bez slimības progresēšanas rādītāji bija attiecīgi 73, 52 un 21%, salīdzinot ar 61, 43 un 17% kopējā pacientu populācijā, kas saņēma bevacizumabu + alfa-2a IFN.

AVF2938

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

AVF0890

Randomizēts II fāzes pētījums tika veikts, lai salīdzinātu bevacizumaba efektivitāti un drošumu, salīdzinot ar placebo. Kopumā tika randomizēti 116 pacienti, lai saņemtu bevacizumaba 3 mg/kg devu

reizi 2 nedēļās (n=39), 10 mg/kg reizi 2 nedēļās; (n=37) vai placebo (n=40). Starpposma analīze liecināja, ka 10 mg/kg devas grupā, salīdzinot ar placebo grupu, būtiski pagarinājās laiks līdz slimības progresēšanai (risks attiecība 2,55; $p < 0,001$). Laiks līdz slimības progresēšanai 3 mg/kg grupā, salīdzinot ar placebo grupu, nedaudz atšķīrās, atšķirības nozīmīgums bija šaubīgs (risks attiecība 1,26; $p=0,053$). Četriem pacientiem bija objektīva (daļēja) atbildes reakcija, un visi šie pacienti saņēma bevacizumaba 10 mg/kg devu; objektīvās atbildes reakcijas rādītājs, lietojot 10 mg/kg devu, bija 10%.

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

Pirmās izvēles sākumterapija olnīcu vēža gadījumā

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

GOG-0218

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

No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuri agrāk ārstēti ar bevacizumabu, 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 1873 pacienti, kuri vienādās daļās tika iedalīti trīs šādās grupās:

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

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

Primārais mērķa kritērijs bija PFS (dzīvildze bez slimības progresēšanas), pamatojoties uz pētnieka veiktu slimības progresēšanas vērtējumu, ņemot vērā radioloģiskās skenēšanas rezultātus, 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 sākumterapijā saņēma tikai ķīmijterapiju (karboplatīnu un paklitakselu), pacientiem, kuri reizi 3 nedēļās saņēma bevacizumaba 15 mg/kg devu kombinācijā ar ķīmijterapiju un turpināja saņemt bevacizumabu monoterapijas veidā (CPB15+ grupā), klīniski nozīmīgi un statistiski ticami uzlabojās dzīvildze bez slimības progresēšanas.

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

Šī pētījuma rezultāti ir apkopoti 16. tabulā.

16. tabula. Pētījuma GOG-0218 efektivitātes rezultāti

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

¹Pētnieka vērtējums saskaņā ar GOG protokolā definēto dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīzi (nekoriģējot ne pēc CA-125 progresēšanas, ne pēc protokolā neparedzētas terapijas (PNT) pirms slimības progresēšanas), kurā izmantoja līdz 2010. gada 25. februārim iegūtos datus.

²Salīdzinot ar kontroles grupu; stratificēta riska attiecība.

³Vienpusēja logaritmiskā ranga p-vērtība

⁴Saistīta ar p robežvērtību 0,0116.

⁵Pacientiem ar novērtējamu slimību sākumstadijā.

⁶Galīgā OS tika 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 logaritmiskā ranga 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, vienaspusēja logaritmiskā ranga 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, vienaspusēja logaritmiskā ranga testa p-vērtība < 0,0001), un, salīdzinot CPB15+ grupu ar CPP grupu, dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna CPP grupā bija 13,1 mēnesis, bet CPB15+ grupā 19,1 mēnesis.

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

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

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

¹Pētnieka vērtējums saskaņā ar GOG protokolā definēto dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīzi (nekoriģējot ne pēc CA-125 progresēšanas, ne pēc protokolā neparedzētas terapijas (PNT) pirms slimības progresēšanas), kura izmantoja līdz 2010. gada 25. februārim iegūtos datus.

²Ar lielu atlieku audzēju.

³3,7% no visiem randomizētajiem pacientiem bija IIIB stadijas slimība, salīdzinot ar kontroles grupu.

⁴Salīdzinot ar kontroles grupu.

BO17707 (ICON7)

Pētījums BO17707 bija III fāzes daudzcentru, randomizēts, atklāts, 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 (NCICTCAE v.3). Šajā pētījumā tika izmantota FIGO stadiju noteikšanas 1988. gada versija.

No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuri agrāk ārstēti ar bevacizumabu, kuri agrāk saņēmuši sistēmisku pretvēža terapiju (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/m²) 6 ciklos pa 3 nedēļām

- CPB7.5+ grupa: karboplatīns (AUC 6) un paklitaksels (175 mg/m²) 6 ciklos pa 3 nedēļām kopā ar bevacizumabu (7,5 mg/kg reizi 3 nedēļās) līdz pat 12 mēnešiem (bevacizumaba lietošanu uzsāka ķīmijterapijas 2. ciklā, ja ārstēšana tika sākota 4 nedēļu laikā pēc operācijas, vai 1. ciklā, ja ārstēšana tika sākota vairāk nekā 4 nedēļas pēc operācijas).

Lielākā daļa pētījumā iekļauto pacientu bija baltās rases pārstāvji (96%), vecuma mediāna abās terapijas grupās bija 57 gadi, 25% pacientu abās terapijas grupās bija 65 gadus veci vai vecāki. Aptuveni 50% pacientu ECOG PS rādītājs bija 1, bet 7% pacientu abās terapijas grupās ECOG PS rādītājs bija 2. Lielākajai daļai pacientu bija EOVS (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 EOVS histoloģisko apakštīpu 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 sākumterapijā saņēma tikai ķīmijterapiju (karboplatīnu un paklitakselu), pacientiem, kuri reizi 3 nedēļās saņēma bevacizumaba 7,5 mg/kg devu kombinācijā ar ķīmijterapiju un līdz pat 18 cikliem turpināja saņemt bevacizumabu monoterapijas veidā, statistiski nozīmīgi uzlabojās dzīvildze bez slimības progresēšanas.

Šī pētījuma rezultāti ir apkopoti 18. tabulā.

18. tabula. Pētījuma BO17707 (ICON7) efektivitātes rezultāti

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

¹Pacientiem ar kvantitatīvi raksturojamu slimību sākumstadijā.

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

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

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 logaritmiskā ranga testa

p-vērtība = 0,0010), un dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna CP un CPB7.5+ grupās bija attiecīgi 16,0 mēneši un 18,3 mēneši.

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

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

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

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

²Ar lielu atlieku audzēju vai bez tā.

³5,8% no visiem randomizētajiem pacientiem bija IIIB stadijas slimība, salīdzinot ar kontroles grupu.

⁴Salīdzinot ar kontroles grupu.

Dzemes kakla vēzis

GOG-0240

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

Kopā randomizēti 452 pacienti, kuri saņēma vai nu:

- paklitakselu 135 mg/m² intravenozi 24 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m² intravenozi 2. dienā reizi 3 nedēļās; vai paklitakselu 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m² intravenozi 2. dienā reizi 3 nedēļās; vai paklitakselu 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m² intravenozi 1. dienā reizi 3 nedēļās;
- paklitakselu 135 mg/m² intravenozi 24 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m² intravenozi 2. dienā kopā ar bevacizumabu 15 mg/kg intravenozi 2. dienā reizi 3 nedēļās; vai paklitakselu 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m² intravenozi 2. dienā kopā ar bevacizumabu 15 mg/kg intravenozi 2. dienā reizi 3 nedēļās; vai paklitakselu 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m² intravenozi 1. dienā kopā ar bevacizumabu 15 mg/kg intravenozi 1. dienā reizi 3 nedēļās;

- paklitakselu 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un topotekānu 0,75 mg/m² intravenozi 30 minūtēs 1.-3. dienā reizi 3 nedēļās;
- paklitakselu 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un topotekānu 0,75 mg/m² intravenozi 30 minūtēs 1.-3. dienā kopā ar bevacizumabu 15 mg/kg intravenozi 1. dienā reizi 3 nedēļās.

Piemērotiem pacientiem bija 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 pret VEGF receptoriem vērstiem līdzekļiem.

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

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

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija OS. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija PFS un objektīvas atbildes reakcijas rādītājs. Primārās un novērojumu analīzes rezultāti sniegti pēc ārstēšanas ar bevacizumabu un pēc pētījumā izmantotās ārstēšanas attiecīgi 20. un 21. tabulā.

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

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

¹Kaplāna-Meiera novērtējums.

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

³Viena binoma parauga 95% TI, izmantojot Pīrsona-Klopera metodi

⁴Divu rādītāju atšķirības aptuvenais 95% TI, izmantojot Hauka-Andersona metodi

⁵Logaritmiskā ranga tests (stratificēts)

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

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

⁸P-vērtība ir norādīta tikai aprakstošā nolūkā.

21. tabula. Pētījuma GOG-0240 kopējās dzīvildzes rezultāti atbilstoši pētījumā lietotajai ārstēšanai

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

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

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

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvousi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsaucēs zālēm, kas satur bevacizumabu, visās pediātriskās populācijas apakšgrupās krūts vēža, kolorektālās adenokarcinomas, plaušu vēža (sīkšņu un nesīkšņu karcinoma), nieru un nieru blādiņu karcinomas (izņemot nefroblastomas, nefroblastomatozes, gaišo šūnu karcinomas, mezoblastiskās nefromas, nieru medulārās daļas karcinomas, nieru rabdoīdā audzēja, olņīcu 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 diferenciācijas pakāpes glioma

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

- Vienas grupas pētījumā (PBTC-022) 18 bērni ar recidivējošu vai progresējošu augstas pakāpes gliomu, kas nav skārusi smadzeņu tiltu (tostarp 8 bērni ar IV pakāpes glioblastomu (pēc PVO klasifikācijas), 9 bērni ar III pakāpes anaplastisku astrocītomu un 1 bērns ar III pakāpes anaplastisku oligodendrogliomu) tika ārstēti ar bevacizumaba 10 mg/kg devu monoterapijas veidā, saņemot to ar divu nedēļu intervālu, pēc tam turpinot terapiju līdz slimības progresēšanai, reizi 2 nedēļās ievadot bevacizumaba un CPT-11 (125-350 mg/m²) kombināciju. Daļēja vai pilnīga radioloģiska atbildes reakcija, kas atbilst Makdonalda kritērijiem, netika novērota. Toksicitāte un nevēlamās blakusparādības izpaudās kā arteriāla hipertensija, nespēks un CNS išēmija kopā ar akūtiem neiroloģiskiem traucējumiem.
- Retrospektīvā, vienā iestādē veikta pētījuma laikā 12 bērni (dzimuši 2005.-2008. gadā) ar recidivējošu vai progresējošu augstas pakāpes gliomu (3 un 9 bērniem bija attiecīgi IV un III pakāpes glioma pēc PVO klasifikācijas) tika ārstēti ar bevacizumabu (10 mg/kg) un irinotekānu (125 mg/m²) reizi 2 nedēļās. 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, kuru vecums bija no ≥ 3 gadiem līdz <18 gadiem, ar pirmreizēji diagnosticētu supratentoriālu vai infratentoriālu smadzenīšu vai pedunkulāru augstas diferenciācijas pakāpes gliomu (*high-grade glioma*, HGG), saņēma pēcoperācijas staru terapiju (ST) un adjuvantu temozolomīda (T) terapiju kopā ar bevacizumabu vai bez tā: 10 mg/kg intravenozi reizi 2 nedēļās.

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

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

Mīksto audu sarkoma

Randomizētā II fāzes pētījumā (BO20924) kopumā 154 pacienti vecumā no ≥ 6 mēnešiem līdz < 18 gadiem, kuriem pirmo reizi bija diagnosticēta metastātiska rabdomiosarkoma vai cita mīksto

audu sarkoma, kas nebija rabdomiosarkoma, saņēma standarta terapiju (indukcija ar IVADO/IVA+/- lokāla terapija, kurai sekoja balstterapija ar vinorelbīnu un ciklofosfamīdu) kopā ar bevacizumabu (2,5 mg/kg nedēļā) vai bez tā ar kopējo ārstēšanas ilgumu aptuveni 18 mēneši. Galīgās primārās analīzes laikā, neatkarīga centrāla vērtēšanas komiteja, vērtējot primāro mērķa kritēriju EFS, statistiski nozīmīgu atšķirību starp abām ārstēšanas grupām nekonstatēja; RA bija 0,93 (95% TI: 0,61; 1,41; p-vērtība = 0,72). Neatkarīgā centrālā pārskatā nelielam skaitam pacientu, kuriem sākumstadijā bija izvērtējams audzējs un apstiprināta atbildes reakcija pirms jebkādas lokālas terapijas saņemšanas, ORR atšķirība starp abām terapijas grupām bija 18% (TI: 0,6%, 35,3%): 27/75 pacienti (36,0%, 95% TI: 25,2%, 47,9%) ķīmijterapijas grupā un 34/63 pacienti (54,0%, 95% TI: 40,9%; 66,6%) bevacizumaba + ķīmijterapijas grupā. Galīgā kopējās dzīvildzes (OS) analīze pierādīja, ka bevacizumaba pievienošana ķīmijterapijai nesniedza ievērojamu klīnisku ieguvumu šajā pacientu populācijā.

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

Nevēlamo blakusparādību, tai skaitā ≥ 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

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

Izkliede

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

Biotransformācija

Bevacizumaba metabolisma novērtējums trušiem pēc ^{125}I -bevacizumaba vienreizējas intravenozas 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, t. i., galvenokārt proteolītiskais katabolisms visā organismā, tostarp endotēlijā šūnās, un tas nav atkarīgs galvenokārt no izvadīšanas caur nierēm un aknām. IgG saistīšanās ar FcRn receptoriem nodrošina aizsardzību pret šūnu metabolismu un ilgstošu terminālo eliminācijas pusperiodu.

Eliminācija

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

Zemā saistība ar albumīniem un augstā 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 klīrenss bija par aptuveni 30% ātrāks, bet pacientiem ar augstāku audzēja slodzi par 7% ātrāks.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Farmakokinētika populācijā tika analizēta pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem, lai novērtētu demogrāfisko īpatnību ietekmi. Pieaugušajiem rezultāti nepierādīja nozīmīgas, ar pacienta vecumu saistītas bevacizumaba farmakokinētikas atšķirības.

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Pediatrikā populācija

Bevacizumaba farmakokinētika tika vērtēta 152 bērniem, pusaudžiem un jauniešiem (vecumā no 7 mēnešiem līdz 21 gadam, ar ķermeņa masu 5,9-125 kg) 4 klīniskajos pētījumos, kuros izmantoja populācijas farmakokinētikas modeli. Farmakokinētikas rezultāti liecina, ka normalizējot datus pēc ķermeņa masas, bevacizumaba klīrenss un izkliedes tilpums pediatrikajiem un jauniem pieaugušajiem pacientiem bija līdzīgi, un, samazinoties ķermeņa masai, arī kopējai iedarbībai bija tendence samazināties. Ņemot vērā ķermeņa masu, vecums neizrādījās saistīts ar bevacizumaba farmakokinētiku.

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumos ar makaka sugas pērtiķiem, kas ilga līdz pat 26 nedēļas, augšanas zonas displāzija tika novērota jauniem dzīvniekiem, kuriem nebija slēgušās augšanas plātnītes, ja bevacizumaba vidējā koncentrācija serumā bija zemāka par paredzamo vidējo terapeitisko koncentrāciju serumā cilvēkiem. Tika pierādīts, ka trušiem bevacizumabs kavēja brūču dzīšanu, lietojot devas, kas bija mazākas par ieteicamo klīnisko devu. Tika pierādīts, ka ietekme uz brūču dzīšanu 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 sievietes fertilitāti, jo atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta olnīcu folikulu nobriešanas kavēšana un *corpora lutea* samazināšanās/trūkums un ar to saistītā olnīcu un dzemdes masas samazināšanās, kā arī menstruālo ciklu skaita samazināšanās.

Lietojot trušiem, ir pierādīts, ka bevacizumabs ir embriotoksisks un teratogēns. Novērotā iedarbība ietver mātes un augļa ķermeņa masas samazināšanos, augstāku augļa resorbcijas gadījumu skaitu un paaugstinātu specifisku makroskopisku un iedzimtu skeleta deformāciju gadījumu biežumu. Auglim nelabvēlīgs iznākums tika novērots visu pārbaudīto devu gadījumos, no kurām mazākā izraisīja tādu vidējo koncentrāciju serumā, kas bija apmēram 3 reizes augstāka nekā cilvēkiem, kas saņem 5 mg/kg reizi 2 nedēļās. Informācija par pēcreģistrācijas periodā novērotajām augļa patoloģijām sniegta 4.6. apakšpunktā "Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti" un 4.8. apakšpunktā "Nevēlamās blakusparādības".

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija fosfāts (E339)
 α , α - trehalozes dihidrāts
Polisorbāts 20 (E432)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
2 gadi

Zāles pēc atšķaidīšanas

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

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

4 ml koncentrāta flakonā (I tipa caurspīdīgs stikls), kas satur 100 mg bevacizumaba, ar 20 mm hlorbutila aizbāzni, kam ir *FluroTec* pārklājums, ar alumīnija blīvējumu, kam ir noņemams plastmasas vāciņš. Flakoni ir iepakoti kartona kastītē pa 1 vai 5 flakoniem.

16 ml koncentrāta flakonā (I tipa caurspīdīgs stikls), kas satur 400 mg bevacizumaba, ar 20 mm hlorbutila aizbāzni, kam ir *FluroTec* pārklājums, ar alumīnija blīvējumu, kam ir noņemams plastmasas vāciņš. Flakoni ir iepakoti kartona kastītē pa 1, 2 vai 3 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Lextemy jā sagatavo sertificētam veselības aprūpes darbiniekam, ievērojot aseptikas noteikumus, lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti. Jāizmanto sterila adata un šļirce, lai sagatavotu Lextemy.

Paņemiet tādu bevacizumaba daudzumu, kāds nepieciešams, 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 Lextemy daudzumu var atšķaidīt ar 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām līdz kopējam tilpumam 100 ml.

Parenterāli lietojamām zālēm pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Lextemy un polivinilhlorīda vai poliolefīna infūzijas maisu vai sistēmu nesaderība nav novērota.

Lextemy paredzēts tikai vienreizējai lietošanai, jo tas nesatur konservantus.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. **BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, 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 RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

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 ziņojuma 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.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lextemy 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
bevacizumabum

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

Katrs flakons satur 100 mg bevacizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons pa 4 ml

5 flakoni pa 4 ml

100 mg/4 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1516/001 - 1 flakons
EU/1/20/1516/002 - 5 flakoni

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

Zāles vairs nav reģistrētas

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg/4 ml

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lextemy 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
bevacizumabum

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

Katrs flakons satur 400 mg bevacizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons pa 16 ml
2 flakoni pa 16 ml
3 flakoni pa 16 ml

400 mg/16 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Mylan IRE Healthcare Limited

Unit 35/36 Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate

Dublin, 13

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1516/003 - 1 flakons

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

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

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

Zāles vairs nav reģistrētas

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

400 mg/16 ml

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Lextemy 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *bevacizumabum*

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

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Lextemy un kādam nolūkam to lieto

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

Lextemy ir zāles, ko lieto progresējoša resnās vai taisnās zarnas vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Lextemy tiks lietots kombinācijā ar ķīmijterapiju, kuras sastāvā ir fluorpirimidīnu saturošas zāles.

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

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

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

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

Lextemy 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, to ievadīs kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu.

Lextemy lieto arī pastāvīga, recidivējoša vai metastātiska dzemdes kakla vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Pacientiem, kuri nevar saņemt plaftīna terapiju, Lextemy ievadīs kombinācijā ar paklitakselu un cisplātinu vai arī ar paklitakselu un topotekānu.

2. Kas Jums jāzina pirms Lextemy ievadīšanas

Jums nedrīkst ievadīt Lextemy šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija 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 Lextemy ievadīšanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Pastāv iespēja, ka Lextemy var paaugstināt atveru veidošanās zarnu sienīnās risku. Ja Jums ir traucējumi, kas izraisa iekaisumu vēdera dobumā (piemēram, divertikulīts, kuņģa čūla, kolīts, kas saistīts ar ķīmijterapiju), konsultējieties par to ar ārstu.
- Lextemy var paaugstināt patoloģiska savienojuma veidošanos starp diviem orgāniem vai asinsvadiem. Savienojuma veidošanās risks starp maksti un kādu zarnu daļu var paaugstināties, ja Jums ir pastāvīgs, recidivējošs vai metastātisks dzemdes kakla vēzis.
- Šīs zāles 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;
- Lextemy var paaugstināt smagu ādas vai dziļāku zemādas slāņu infekciju rašanās risku, jo īpaši, ja Jums ir atveres zarnu sienīnās vai brūču dzīšanas traucējumi.
- Lextemy var paaugstināt augsta asinsspiediena gadījumu biežumu. Ja Jums ir augsts asinsspiediens, kas netiek labi kontrolēts, lietojot zāles pret augstu asinsspiedienu, konsultējieties ar ārstu, jo pirms Lextemy terapijas sākšanas ir svarīgi pārliecināties, ka Jūsu asinsspiediens tiek kontrolēts.
- Ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienīnās paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienīnā.
- Šīs zāles 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 trombi artērijās, Jums var paaugstināties trombu veidošanās artērijās (asinsvadu veids) risks. Konsultējieties ar ārstu, jo trombi var izraisīt sirdslēkmi un insultu.
- Lextemy var paaugstināt arī trombu veidošanās vēnās (asinsvadu veids) risku.
- Šīs zāles var izraisīt asiņošanu, jo īpaši ar audzēju saistītu asiņošanu. 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 šķīdrina asinis.
- Lextemy var izraisīt asiņošanu galvas smadzenēs vai to apvidū. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir metastātisks vēzis, kas skar galvas smadzenes.
- Pastāv iespēja, ka Lextemy var paaugstināt plaušu asiņošanas, tostarp asiņu atklepošanas vai spļaušanas, risku. Konsultējieties ar ārstu, ja to novērojāt iepriekš.
- Lextemy var paaugstināt sirds vājuma risku. Ir svarīgi, lai Jūsu ārsts zinātu, ja Jūs kādreiz esat saņēmis antraciklīnus (piemēram, doksorubicīnu, īpašu ķīmijterapijas veidu, ko lieto dažu vēža veidu ārstēšanai), Jums ir veikta staru terapija krūšu kurvja apvidū vai Jums ir sirds slimība.
- Šīs zāles var izraisīt infekciju un samazinātu neitrofilo leukocītu (asins šūnu veids, kam ir svarīga loma organisma aizsardzībā pret baktērijām) skaitu.
- Pastāv iespēja, ka Lextemy var izraisīt paaugstinātas jutības un/vai ar infūziju saistītas reakcijas (reakcijas, kas saistītas ar šo zāļu injicēšanu). Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums iepriekš ir bijušas problēmas pēc injekcijām, piemēram, reibonis/ģībšanas sajūta, elpas trūkums, pietūkums vai ādas izsitumi.

- Lextemy terapija ir bijusi saistīta ar reti sastopamu neiroloģisku blakusparādību atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindromu (*posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*). Ja Jums ir galvassāpes, redzes izmaiņas, apjukums vai krampji ar augstu asinsspiedienu vai bez tā, lūdzu, sazinieties ar ārstu.

Konsultējieties ar ārstu arī tad, ja iepriekš minētie apgalvojumi attiecas tikai uz Jums pagātnē.

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

- ja Jums ir vai ir bijušas sāpes mutē, 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 savam ārstam un zobārstam;
- ja Jums nepieciešama invazīva zobu ārstēšana vai stomatoloģiska operācija, pastāstiet savam zobārstam, ka Jūs ārstē ar Lextemy, īpaši tad, ja Jūs esat saņēmis vai saņemat bifosfonātu injekcijas vēnā.

Pirms Lextemy terapijas sākšanas Jums var ieteikt pārbaudīt zobus.

Bērni un pusaudži

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

Pacientiem vecumā līdz 18 gadiem, kurus ārstēja ar Lextemy, novērota kaulaudu bojāeja (osteonekroze) kaulos, kas nav žokļa kauli.

Citas zāles un Lextemy

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

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

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

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

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

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

Lextemy var negatīvi ietekmēt sievietes fertilitāti. Lai saņemtu vairāk informāciju, konsultējieties ar ārstu.

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Lextemy satur nātriju

Šīs zāles satur 4,196 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamā/vārāmā sāls sastāvdaļa) katrā 4 ml flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,21% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem

Šīs zāles satur 16,784 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamā/vārāmā sāls sastāvdaļa) katrā 16 ml flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,84% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem

3. Kā Jums ievadīs Lextemy

Devas un lietošanas biežums

Nepieciešamā Lextemy 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 Lextemy devu. Jūs ārstēs ar Lextemy reizi 2 vai 3 nedēļās. Infūziju skaits, ko Jūs saņemsiet, būs atkarīgs no tā, kāda būs Jūsu atbildes reakcija uz terapiju. Jums būs jālieto Lextemy tik ilgi, kamēr tas spēs apturēt audzēja augšanu. Ārsts pārrunās to ar Jums.

Lietošanas metode un veids

Lextemy ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Atkarībā no Jums nozīmētās devas viss Lextemy flakona saturs vai daļa no tā pirms lietošanas tiks atšķaidīts ar nātrija hlorīda šķīdumu. Ārsts vai medmāsa ievadīs Jums šo atšķaidīto Lextemy 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.

Lextemy lietošana īslaicīgi jāpārtrauc šādos gadījumos:

- 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 ir paredzēta ķirurģiska operācija.

Lextemy lietošana jāpārtrauc, ja Jums rodas:

- ļoti augsts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt, lietojot asinsspiedienu pazeminošas zāles, vai pēkšņi un ļoti izteikti paaugstinās asinsspiediens;
- parādās olbaltumvielas urīnā līdz ar ķermeņa tūsku;
- 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;
- trombs plaušu asinsvados;
- jebkura smaga asiņošana.

Ja lietojāt Lextemy vairāk nekā noteikts

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

Ja Lextemy deva ir izlaista

- Jūsu ārsts izlems, kad Jums tiks ievadīta nākamā Lextemy deva. Jums tas jāapspriež ar savu ārstu.

Ja pārtraucat lietot Lextemy

Lextemy terapijas pārtraukšana var apturēt iedarbību uz audzēja augšanu. Nepārtrauciet Lextemy terapiju, ja vien neesat apspriedis to ar savu 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 iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Ievadot Lextemy vienlaicīgi ar ķīmijterapiju, tika novērotas tālāk norādītās blakusparādības. Tas ne vienmēr nozīmē, ka šīs blakusparādības izraisīja tieši Lextemy.

Alerģiskas reakcijas

Ja Jums ir alerģiska reakcija, nekavējoties pastāstiet par to savam 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 tālāk minētajām blakusparādībām, Jums nekavējoties jāmeklē palīdzība.

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

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

Smagas blakusparādības, kas var būt **biežas** (var ietekmēt ne vairāk kā 1 cilvēku no 10), ir šādas:

- zarnu perforācija;
- asiņošana, tostarp asiņošana plaušās pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi;
- artēriju nosprostošanās ar trombu;
- vēnu nosprostošanās ar trombu;
- plaušu asinsvadu nosprostošanās ar trombu;
- kāju vēnu nosprostošanās ar trombu;
- sirds mazspēja;
- traucēta brūču dzīšana pēc operācijas;
- apsārtums, ādas lobīšanās, jutīgums, sāpes vai čūlošanās pirkstos vai pēdās;
- samazināts sarkano asins šūnu skaits;
- enerģijas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta traucējumi;
- muskuļu un locītavu sāpes, muskuļu vājums;
- mutes sausums 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;
- paaugstināta sirdsdarbība (pulss);

- tievo vai resno zarnu nosprostojums;
- urīna analīžu rādītāju novirzes (olbaltumvielas 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 savienojumu pacientiem ar dzemdes kakla vēzi.

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

- 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 reproduktīvām spējām (turpmākos ieteikumus skatīt rindkopās pēc nevēlamo blakusparādību saraksta);
- galvas smadzeņu patoloģija (atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms vai PRES) ar tādiem simptomiem, kas iekļauj krampjus (lēkmes), galvassāpes, apjukumu un redzes izmaiņas;
- simptomi, kas liecina par izmaiņām smadzeņu darbībā (galvassāpes, redzes izmaiņas, apjukums, vai lēkmes), un paaugstināts asinsspiediens;
- asinsvadu sieniņas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sieniņā (aneirismas un artēriju disekcijas);
- ļoti sāka(-u) asinsvada(-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 tālāk minētajām blakusparādībām, iespējami drīz meklējiet medicīnisko palīdzību.

Ļoti biežas (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10), bet mazāk būtiskas blakusparādības, ir šādas:

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

Biežas (var ietekmēt ne vairāk kā 1 cilvēku no 10), bet mazāk būtiskas blakusparādības, ir šādas:

- balss izmaiņas un aizsmakums.

Pacientiem vecākiem par 65 gadiem 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.

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

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

Lextemy ir izstrādāts un izgatavots, lai, injicējot to asins plūsmā, ārstētu vēzi. Tas nav pētīts vai izstrādāts injicēšanai acī. Tādēļ tas nav reģistrēts šāda veida lietošanai. Kad Lextemy 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 uzplaisnījumi ar “peldošajām mušiņām” redzes laukā, kas var progresēt līdz daļējam redzes zudumam;
- paaugstināts spiediens acīs;
- 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 Lextemy

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Šķīdums infūzijai jālieto tūlīt pēc atšķaidīšanas. Nelietojiet Lextemy, ja pirms ievadīšanas pamanāt kādas daļiņas vai krāsas izmaiņas.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lextemy satur

- Aktīvā viela ir bevacizumabs. Katrs ml koncentrāta satur 25 mg bevacizumaba, kas atbilst 1,4-16,5 mg/ml atšķaidot, kā ieteikts.
Katrs 4 ml flakons satur 100 mg bevacizumaba, kas atbilst 1,4 mg/ml atšķaidot, kā ieteikts.
Katrs 16 ml flakons satur 400 mg bevacizumaba, kas atbilst 16,5 mg/ml atšķaidot, kā ieteikts.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs fosfāts (E339), α, α - trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20 (E432) un ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu "Lextemy satur nātriju".

Lextemy ārējais izskats un iepakojums

Lextemy ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Koncentrāts ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši brūns šķidrums bez redzamām daļiņām. Tas ir iepildīts stikla flakonā ar gumijas aizbāzni. 4 ml flakoni ir pieejami iepakojumos pa 1 vai 5 flakoniem. 16 ml flakoni ir pieejami iepakojumos pa 1, 2 vai 3 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: + 45 28116932

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Mylan S.A.S.
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Írija

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

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>.

Zāles vairs nav reģistrētas