

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

Vegzelma 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgvielas ar zināmu ietekmi

Katrs 4 ml flakons satur 1,6 mg polisorbāta 20.
Katrs 16 ml flakons satur 6,4 mg polisorbāta 20.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši brūns šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vegzelma kombinācijā ar fluorpirimidīnu saturošu ķīmijterapiju ir indicēts pieaugušu pacientu ar metastātisku resnās vai taisnās zarnas karcinomu terapijai.

Vegzelma 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.

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

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

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

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

Vegzelma 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).

Vegzelma kombinācijā ar karboplatīnu un gemcitabīnu vai kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir pret platīnu saturošiem līdzekļiem jutīga epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža pirmreizējs recidīvs un kuri iepriekš nav ārstēti ar bevacizumabu vai citiem asinsvadu endotēlija augšanas faktora (VEGF) inhibitoriem vai līdzekļiem, kas iedarbojas uz VEGF receptoriem.

Vegzelma kombinācijā ar paklitakselu, topotekānu vai pegilētu liposomālu doksorubicīnu indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir pret platīnu saturošiem līdzekļiem rezistenta epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvs, kuri iepriekš saņēmuši ne vairāk kā divus ķīmijterapijas kursus kā arī iepriekš nav saņēmuši bevacizumaba vai citu VEGF inhibitoru vai līdzekļu, kas iedarbojas uz VEGF receptoriem, terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vegzelma 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

Vegzelma jāievada pretaudzēju zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Devas

Metastātiska resnās vai taisnās zarnas karcinoma (mRTZK)

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

Metastātisks krūts vēzis (mKV)

Vegzelma ieteicamā deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi 2 nedēļās vai 15 mg/kg ķermeņa masas 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 ārstēšana kombinācijā ar platīna grupas līdzekli saturošu ķīmijterapiju

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

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

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

Ieteicams turpināt terapiju līdz pamatslimības progresēšanai vai līdz nepieņemamai toksicitātei.

Pirmās izvēles ārstēšana pacientiem ar neplakanšūnu NSŠPV ar EGFR aktivējošām mutācijām kombinācijā ar erlotinibu

Pirms terapijas ar Vegzelma 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 Vegzelma deva, lietojot kopā ar erlotinibu, ir 15 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi 3 nedēļās intravenozas infūzijas veidā.

Ārstēšanu ar Vegzelma, 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 (mNSV)

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

Ieteicams turpināt terapiju līdz pamatslimības progresēšanai vai līdz nepieņemamai toksicitātei.

Epiteliāls olnīcu vēzis, olvadu vēzis un primārs peritoneāls vēzis

Pirmās izvēles sākumterapija: Vegzelma nozīmē papildus karboplatīnam un paklitakselam līdz pat sešu terapijas ciklu veidā, pēc tam turpinot Vegzelma lietošanu monoterapijā līdz slimības progresēšanai vai ne ilgāk kā 15 mēnešus, vai līdz nepieņemamai toksicitātei (atkarībā no tā, kas iestājas agrāk). Ieteicamā Vegzelma deva ir 15 mg/kg ķermeņa masas, ievadot intravenozas infūzijas veidā vienu reizi ik pēc trim nedēļām.

Pret platīnu saturošiem līdzekļiem jutīgas, recidivējošas slimības ārstēšana: Vegzelma lieto kombinācijā ar karboplatīnu un gemcitabīnu 6 – 10 ciklus vai kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu 6 – 8 ciklus, pēc tam turpinot Vegzelma lietošanu monoterapijā līdz slimības progresēšanai. Vegzelma ieteicamā deva ir 15 mg/kg ķermeņa masas, ko lieto vienu reizi 3 nedēļās intravenozas infūzijas veidā.

Pret platīnu saturošiem līdzekļiem rezistentas, recidivējošas slimības ārstēšana: Vegzelma lieto kombinācijā ar vienu no šiem līdzekļiem – paklitakselu, topotekānu (vienu reizi nedēļā) vai pegilētu liposomālu doksorubicīnu. Vegzelma ieteicamā deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas, lietojot vienu reizi 2 nedēļās intravenozas infūzijas veidā. Vegzelma, lietojot kombinācijā ar topotekānu (1. – 5. dienā ik pēc 3 nedēļām), ieteicamā deva ir 15 mg/kg ķermeņa masas, lietojot vienu reizi 3 nedēļās intravenozas infūzijas veidā. Ieteicams ārstēšanu turpināt līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei (skatīt 5.1. apakšpunktu, MO22224 pētījums).

Dzemdes kakla vēzis

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

Ieteicamā Vegzelma deva ir 15 mg/kg ķermeņa masas 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 pacienti

Devas pielāgošana pacientiem vecākiem par 65 gadiem nav nepieciešama.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Drošums un efektivitāte pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā 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 pediatriskā populācijā resnās zarnas, taisnās zarnas, krūts, plaušu, olnīcu, olvadu, vēderplēves, dzemdes kakla un nieru vēža ārstēšanas indikāciju gadījumā.

Lietošanas veids

Vegzelma ir paredzēts intravenozai lietošanai. Sākumdeva jāievada 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā. Ja pirmajai infūzijai ir laba panesamība, otru infūziju drīkst ievadīt 60 minūšu laikā. Ja 60 minūtes ilgajai infūzijai ir laba panesamība, 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. Vegzelma 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 uzskatītajām palīgvielām.
- Paaugstināta jutība pret Ķīnas kāmjū olnīcu (*Chinese hamster ovary* – CHO) šūnu preparātiem vai citām rekombinantām cilvēka vai humanizētām antivielām.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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)

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

KZT-maksts fistulas pētījumā GOG-0240

Pacientiem, kuriem ar bevacizumabu ārstē persistējošu, recidivējošu vai metastātisku dzemdes kakla vēzi, ir paaugstināts fistulu risks starp maksti un jebkuru KZT daļu (gastrointestinālas-vaginālas

fistulas). Galvenais KZT-maksts fistulu rašanās riska faktors ir agrāk veikta apstarošana, un visiem pacientiem ar KZT-maksts fistulām anamnēzē bija apstarošana. Vēl viens nozīmīgs KZT-maksts fistulu rašanās riska faktors ir vēža recidīvs agrāk veiktas apstarošanas laukā.

Fistulas, kas nav KZT (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Bevacizumaba terapijas laikā pacientiem var būt paaugstināts fistulu rašanās risks.

Vegzelma lietošana pilnīgi jāpārtrauc 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 Vegzelma lietošanas pārtraukšana.

Brūces dzīšanas komplikācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu)

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

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

Hipertensija (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Pacientiem, kurus ārstēja ar bevacizumabu, novēroja hipertensijas sastopamības palielināšanos.

Klīniskie drošuma dati liecina, ka hipertensijas sastopamība, iespējams, ir atkarīga no devas. Iepriekš esoša hipertensija atbilstoši jāārstē pirms Vegzelma terapijas uzsākšanas. Informācijas par bevacizumaba iedarbību pacientiem, kuriem terapijas sākumā ir nekontrolēta hipertensija, nav.

Parasti iesaka regulāri kontrolēt asinsspiedienu terapijas laikā.

Lielākā daļā gadījumu hipertensija tika atbilstoši ārstēta ar standarta antihipertensīvu terapiju atbilstoši pacienta individuālai situācijai. Diurētisku līdzekļu lietošana hipertensijas ārstēšanai nav ieteicama pacientiem, kuri saņem ķīmijterapijas shēmu ar cisplatīnu saturošiem līdzekļiem. Vegzelma 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 ar bevacizumabu ārstētiem pacientiem, kuriem radās atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES – *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) – rets neiroloģisks traucējums, kas, citu starpā, var izpausties ar šādām izpausmēm un simptomiem: krampjiem, galvassāpēm, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, redzes traucējumiem vai kortikālu aklumu ar vai bez vienlaicīgas hipertensijas. PRES diagnoze jāapstiprina ar smadzeņu vizualizācijas izmeklējumu, vēlams, ar magnētisko rezonansi (MR). Pacientiem, kuriem rodas PRES, papildus Vegzelma lietošanas pārtraukšanai ieteicama specifisku simptomu, tai skaitā hipertensijas, ārstēšana. Bevacizumaba terapijas atsākšanas drošums pacientiem ar iepriekš bijušu PRES, nav zināms.

Proteinūrija (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir hipertensija, var būt paaugstināts proteinūrijas risks, lietojot bevacizumabu. Ir pierādījumi, kas liecina, ka visu pakāpju proteinūrija (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 proteinūrijas kontrole, veicot teststrēmeles urīna analīzi. 4. pakāpes proteinūrija (nefrotiskais sindroms) novērota līdz 1,4% ar bevacizumabu ārstēto pacientu. Terapija pavisam jāpārtrauc pacientiem, kuriem rodas nefrotiskais sindroms (NCI-CTCAE v.3).

Arteriālā trombembolija (skatīt 4.8. apakšpunktu)

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

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

Pacientiem, kuriem rodas arteriālā trombembolija, terapija jāpārtrauc.

Venoza trombembolija (skatīt 4.8. apakšpunktu)

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

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

Vegzelma lietošana jāpārtrauc pacientiem ar dzīvībai bīstamu (4. pakāpes) trombemboliju, tai skaitā 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. Vegzelma lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuriem Vegzelma 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 klīniskiem pētījumiem ar bevacizumabu, pamatojoties uz attēldiagnostikas izmeklējumiem vai pazīmēm un simptomiem. Tāpēc CNS asiņošanas risks šiem pacientiem prospektīvi nav novērtēts randomizētos klīniskos pētījumos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas CNS asiņošanas pazīmes un simptomi, un intrakraniālas asiņošanas gadījumos ārstēšana ar Vegzelma jāpārtrauc.

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

Plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana

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

Aneirismas un artēriju disekcijas

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

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

Klīniskos pētījumos tika ziņots par gadījumiem, kas saistīti ar SSM. Atrades bija no asimptomātiskas kreisā kambara izviedes frakcijas samazināšanās līdz simptomātiskai SSM, kam nepieciešama ārstēšana vai hospitalizācija. Ārstējot ar bevacizumabu pacientus ar klīniski nozīmīgu kardiovaskulāru slimību, piemēram, iepriekš bijušu koronāro artēriju slimību vai SSM, jāievēro piesardzība.

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

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

Neitropēnija un infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu)

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

Paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā anafilaktiskais šoks)/infūzijas izraisītas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu)

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

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

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

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

Intravitreāla lietošana

Vegzelma nav paredzēts intravitreālai lietošanai.

Acu bojājumi

Ņinots par atsevišķiem nopietnu acu blakusparādību gadījumiem vai gadījumu kopām pēc tam, kad bevacizumabs no flakoniem, kas reģistrēti intravenozai lietošanai vēža pacientiem, lietots neapstiprinātā veidā – intravitreāli. Šie gadījumi ietvēra infekciozu endoftalmītu, tādu intraokulāru iekaisumu kā sterils endoftalmīts, uveītu un vitrītu, tīklenes atslāņošanas, tīklenes pigmenta daļas epitēlija plīsumu, intraokulārā spiediena paaugstināšanos, intraokulāru asiņošanu, piemēram stiklveida ķermeņa asiņošanu vai tīklenes un konjunktīvas asiņošanu.

Dažos no šiem gadījumiem iestājās dažādas pakāpes redzes zudums, arī pastāvīgs aklums.

Sistēmiska ietekme pēc intravitreālas lietošanas

Pēc intravitreālas anti-VEGF terapijas konstatēta cirkulējošā VEGF koncentrācijas samazināšanās. Pēc intravitreālas anti-VEGF injekcijas Ņinots par sistēmiskām blakusparādībām, tai skaitā ne-okulāras asiņošanas un arteriālas trombembolijas gadījumiem.

Olnīcu mazspēja/fertilitāte

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

Palīgvielas

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

Šīs zāles satur 0,4 mg polisorbāta 20 katrā ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pacienti ar alerģiju pret polisorbātiem nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pretaudzēju līdzekļu ietekme uz bevacizumaba farmakokinētiku

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

Bevacizumaba ietekme uz citu pretaudzēju līdzekļu farmakokinētiku

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

Bevacizumaba un sunitiniba malāta kombinācija

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

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

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

Novērota smagas neitropēnijas, febrilas neitropēnijas vai infekcijas ar smagu neitropēniju vai bez tās (arī dažiem letāliem gadījumiem) rādītāja palielināšanās galvenokārt pacientiem, kuri tika ārstēti ar platīna savienojumiem vai taksānu grupas zālēm 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 vai cetuksimaba lietošana kombinācijā ar bevacizumabu un ķīmijterapiju salīdzinājumā ar tikai bevacizumaba un ķīmijterapijas izmantošanu ir saistīta ar mazāku dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS) un/vai kopējo dzīvildzi (*overall survival*, OS), ka arī pastiprinātu toksicitāti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

Klīnisko pētījumu datu par bevacizumaba lietošanu grūtniecības laikā nav. Pētījumi ar dzīvniekiem pierādīja reproduktīvo toksicitāti, tai skaitā iedzimtas kroplības (skatīt 5.3. apakšpunktu). Kā zināms, imūnglobulīni (IgG) šķērso placentu, un ir paredzams, ka bevacizumabs kavē augļa angioģenēzi un tādējādi var izraisīt iedzimtas anomālijas, ja to lieto grūtniecības laikā. Pēcreģistrācijas periodā novēroti augļa patoloģiju gadījumi sievietēm, kas ārstētas tikai ar bevacizumabu vai bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapijas līdzekļiem, kam ir zināma embriotoksiska iedarbība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Grūtniecības laikā bevacizumabs ir kontrindicēts (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 bērna barošana ar krūti terapijas laikā, un viņa nedrīkst barot bērnu 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 lielākajai daļai olnīcu darbība atjaunojās. Bevacizumaba terapijas ilgtermiņa ietekme uz fertilitāti nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bevacizumabs neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr saistībā ar bevacizumaba lietošanu ir ziņots par miegainību un ģīboni (skatīt 1. tabulu 4.8. apakšpunktā). Ja pacientiem ir radušies simptomi, kas ietekmē redzi vai koncentrēšanos, vai reakcijas spēju, viņiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav izzuduši.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Bevacizumaba vispārējais drošuma profils pamatojas uz datiem no klīniskiem 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:

- kuņģa-zarnu trakta perforācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- asiņošana, tai skaitā plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana, kas biežāk ir pacientiem ar NSSPV (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 proteinūrijas rašanās, iespējams, ir atkarīga no bevacizumaba devas.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

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

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

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

- salīdzinot datus no klīnisko pētījumu terapijas apakšgrupām (vismaz 10% atšķirība, salīdzinot ar kontroles grupu, NCI-CTCAE 1. – 5. pakāpes reakcijām vai vismaz 2% atšķirība, salīdzinot ar kontroles grupu, NCI-CTCAE 3. – 5. pakāpes reakcijām);
- pēcreģistrācijas drošuma pētījumos;
- no spontāniem ziņojumiem;
- epidemioloģiskos/neintervences pētījumos vai novērojumos;
- vai vērtējot konkrētu gadījumu aprakstus.

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

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

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

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

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

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības pēc biežuma

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
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}		Anafilaktiskais šoks		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija, hipomagnēmija, hiponatriēmija	Dehidratācija				
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija, ^b dizartrijs, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi	Cerebrovaskulāri traucējumi, sinkope, miegainība		Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms ^{a,b,d}	Hipertensīva encefalopātija ^a	
Acu bojājumi	Acu slimības, pastiprināta asarošana					
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} , hialīna okluzīva glomerulāra mikroangiopātija ^a , aneirismas un artēriju disekcijas
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa, rinīts, deguna asiņošana, klepus	Plaušu asiņošana/asins splaušana ^{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 aizsprostojšanās, 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}

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Ādas un zemādas audu bojājumi	Brūču dzīšanas komplikācijas ^{b,d} , eksofoliatīvs dermatīts, sausa āda, ādas krāsas pārmaiņas	Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms				
Skeleta muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija, mialģija	Fistula, ^{b,d} muskuļu vājums, muguras sāpes				Žokļa kaula osteonekroze ^{a,b} Nemandibulār a osteonekroze ^{a,f}
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Proteinūrija ^{b,d}					
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Olnīcu mazspēja ^{b, c, d}	Sāpes iegurnī				
Iedzimti, pārmantoti un ģenētiskas izcelsmes traucējumi						Augļa patoloģijas ^{a,b}
Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija, nespēks, pireksija, sāpes, gļotādas iekaisums	Ietargība				
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 Termins attiecas uz apvienotām nevēlamo blakusparādību grupām, kas apraksta medicīnisku koncepciju, nevis atsevišķus traucējumus vai MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) norādītu terminu. Šī medicīnisko terminu grupa var ietvert vienādu patofizioloģiju (piem., arteriālas trombembolijas gadījumu skaits, ietver arī cerebrovaskulārus traucējumus, 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 pediatriiskā populācijā.

2. tabula. Smagas nevēlamās blakusparādības pēc biežuma

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Infekcijas un infestācijas		Sepse, abscess ^{a,b} , celulīts, infekcija, urīnceļu infekcija				Nekrotizējošs fasciīts ^{cc}
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrila neitropēnija, leukopēnija, neitropēnija ^a , trombocitopēnija ^a	Anēmija, limfopēnija				
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība, infūzijas izraisītas reakcijas ^{a, b, c}		Anafilaktiskais šoks		
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Dehidratācija, hiponatriēmija				
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija ^a ,	Cerebrovaskulārs traucējums, sinkope, miegainība, galvassāpes				Atgriezenisks mugurējās encefalopātijas sindroms ^{a,b,c} hipertensīva encefalopātija ^c
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} , hialīna okluzīva glomerulāra mikroangiopātija ^c , aneirismas un artēriju disekcijas
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Plaušu asiņošana/asins spļaušana ^{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 nosprostošanās, rekto-vagināla fistula ^{d,e} , 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}

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
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		Proteinūrija ^{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 atbilst 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 Termins attiecas uz apvienotām nevēlamo blakusparādību grupām, kas apraksta medicīnisku koncepciju, nevis atsevišķus traucējumus vai MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) norādītu terminu. Šī medicīnisko terminu grupa var ietvert vienādu patofizioloģiju (piemēram, arteriālas trombembolijas gadījumu skaits, ietver arī cerebrovaskulārus traucējumus, miokarda infarktu, pārejošu išēmisku lēkmi un citus arteriālas trombembolijas gadījumus).

^b Papildu 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 blakusparādību apraksts

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

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

Kuņģa-zarnu trakta perforācija tika novērota klīniskos pētījumos mazāk nekā 1% pacientu ar neplakanšūnu NSŠPV, līdz 1,3% pacientu ar metastātisku krūts vēzi, līdz 2,0% pacientu ar mNŠV vai pacientu ar olnīcu vēzi, un līdz 2,7% (ieskaitot kuņģa-zarnu trakta fistulas un abscesus) pacientu ar metastātisku kolorektālu vēzi. Klīniskajā pētījumā pacientiem, kuriem bija persistējošs, recidivējošs vai metastātisks dzemdes kakla vēzis (pētījums GOG-0240), 3,2% pacientu tika novērota KZT perforācija (visu pakāpju); visiem šiem pacientiem anamnēzē bija iegurna apstarošana.

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

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

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

KZT-maksts fistulas pētījumā GOG-0240

Klīniskajā pētījumā pacientiem ar persistējošu, recidivējošu vai metastātisku dzemdes kakla vēzi KZT-vaginālo fistulu sastopamība bija 8,3% ar bevacizumabu ārstētiem pacientiem un 0,9% kontroles grupas pacientiem. Visiem šiem pacientiem iepriekš bija veikta iegurņa apstarošana. Ar bevacizumabu un ķīmijterapiju ārstētajā grupā pacientiem ar recidīviem agrāk veiktās apstarošanas laikā KZT-maksts fistulu sastopamība (16,7%) bija lielāka nekā tad, ja apstarošana iepriekš nebija veikta un/vai iepriekš apstarotajā laikā nebija novēroti recidīvi (3,6%). Kontroles grupā, kas saņēma tikai ķīmijterapiju, sastopamība 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 kuņģa-zarnu traktā (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

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

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

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

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 vēža klīniskajos pētījumos tika veikta ķirurģiska operācija 28. – 60. dienā pirms bevacizumaba terapijas uzsākšanas, nebija paaugstināts pēcoperācijas asiņošanas vai brūces dzīšanas komplikāciju risks. Pēcoperācijas asiņošanas un brūces dzīšanas komplikāciju, kas rodas 60 dienu laikā pēc lielas ķirurģiskas operācijas, sastopamības palielināšanos novēroja, ja pacients tika ārstēts ar bevacizumabu operācijas laikā. Sastopamība bija no 10% (4/40) līdz 20% (3/15).

Ir ziņots par nopietnām brūču dzīšanas komplikācijām, tai skaitā ar anastomozēm saistītām komplikācijām, kurām dažos gadījumos bijis letāls iznākums.

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

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

Hipertensija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

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

Hipertensija parasti tika atbilstoši kontrolēta ar iekšķīgi lietojamiem antihipertensīviem līdzekļiem, piemēram, angiotenzīnu 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 veselības stāvokļa sākotnējo raksturojumu, pamatslimību vai vienlaicīgo terapiju.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Saņemti reti ziņojumi par pacientiem, kas 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 MRI.

Proteinūrija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

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

Asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

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

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

Ar audzēju saistīta asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Liela apjoma vai masīva plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana tika novērota pētījumos galvenokārt pacientiem ar NSŠPV. Iespējamie riska faktori bija plakanās šūnas histoloģijā, ārstēšana ar pretreimatiskāmu/pretiekaismu vielām, ārstēšana ar antikoagulantiem, iepriekš veikta staru terapija, bevacizumaba terapija, ateroskleroze anamnēzē, centrāla audzēja lokalizācija un audzēju kavitācija pirms terapijas vai tās laikā. Vienīgie mainīgie raksturlielumi, kam bija statistiski nozīmīga korelācija ar asiņošanu, bija bevacizumaba terapija un plakanās šūnas histoloģijā. 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 pat 9,3%, ja viņi tika ārstēti ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, salīdzinot ar līdz 5% pacientu, kuri ārstēti tikai ar ķīmijterapiju. 3. – 5. pakāpes traucējumi tika novēroti līdz pat 2,3% pacientu, kuri ārstēti ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, salīdzinot ar < 1% tikai ķīmijterapijas lietošanas gadījumā (NCI-CTCAE v.3). Liela apjoma vai masīva plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana var rasties pēkšņi, un līdz pat 2/3 nopietnu plaušu asiņošanu beidzas letāli.

Tika ziņots par kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, tai skaitā 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 gadījumi pacientiem ar CNS metastāzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Visos klīniskajos pētījumos ādas un gļotādu asiņošana tika novērota līdz 50% ar bevacizumabu ārstēto pacientu. Visbiežāk tā bija NCI-CTCAE v.3 1. pakāpes deguna asiņošana, kas ilga mazāk nekā 5 minūtes, izzuda bez medicīniskas iejaukšanās un kuras gadījumā nebija nepieciešams mainīt ārstēšanas ar bevacizumabu 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: palielināta arteriālas trombembolijas sastopamība tika novērota pacientiem, kuri ārstēti ar bevacizumabu visu indikāciju gadījumā, tai skaitā cerebrovaskulāru traucējumu, miokarda infarkta, pārejošu išēmisku lēkmju un citas arteriālas trombembolijas gadījumā.

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

Vienā klīniskā pētījumā, kurā izvērtēja bevacizumabu kombinācijā ar 5-fluoruracilu/folīnskābi -AVF2192g, 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 sastopamība klīniskos pētījumos bija līdzīga pacientiem, kuri saņēma bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma tikai kontroles ķīmijterapiju. Venozas trombembolijas gadījumi ietver dziļo vēnu trombozi, plaušu emboliju un tromboflebītu.

Klīniskos pētījumos visu indikāciju gadījumā venozās trombembolija radās 2,8% – 17,3% pacientu, kuri tika ārstēti ar bevacizumabu, salīdzinot ar 3,2% – 15,6% pacientu kontroles grupā.

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

Klīniskajā pētījumā pacientiem ar persistējošu, 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 klīniskos pētījumos SSM tika novērota visu vēža indikāciju gadījumā, kas bija pētītas līdz šim, bet radās galvenokārt pacientiem ar metastātisku krūts vēzi. Četros III fāzes pētījumos (AVF2119g, E2100, BO17708 un AVF3694g) pacientiem ar metastātisku krūts vēzi par 3. vai augstākas pakāpes SSM (NCI-CTCAE v.3) ziņots līdz 3,5% pacientu, kuri ārstēti ar bevacizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar līdz pat 0,9% kontroles grupās. AVF3694g pētījumā pacientiem, kuri saņēma antraciklīnus vienlaikus ar bevacizumabu, 3. vai smagākas pakāpes SSM sastopamība bevacizumaba un kontroles grupā bija līdzīga tam, kāds novērots citos metastātiska krūts vēža pētījumos: 2,9% antraciklīna + bevacizumaba grupā un 0% antraciklīna + placebo grupā. Bez tam AVF3694g pētījumā jebkuras pakāpes SSM sastopamība bija līdzīga antraciklīna + bevacizumabs (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.

Lielākā daļā bevacizumaba klīnisko pētījumu pacienti, kuriem bija II-IV pakāpes SSM pēc *NYHA* (*New York Heart Association* – Ņujorkas Sirds slimību asociācijas) 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 novērota lielāka SSM sastopamība. Šajā III fāzes klīniskajā pētījumā rituksimaba/ciklofosfamīda/doksorubicīna/vinkristīna/prednizona (R-CHOP) shēmas lietošana kopā ar bevacizumabu tika salīdzināta ar R-CHOP shēmas lietošanu bez bevacizumaba. Lai gan SSM sastopamība abās grupās bija lielāka par to, kas agrāk novērota doksorubicīna terapijas laikā, R-CHOP plus bevacizumaba grupā šī sastopamība bija lielāka. Šie rezultāti liecina, ka pacientiem, kas kopā ar bevacizumabu saņem kumulatīvu (kopējo) doksorubicīna devu, kas lielāka par 300 mg/m², jāapsver rūpīgas klīniskās novērošanas nepieciešamība ar atbilstošu sirds funkciju novērtējumu.

Paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā anafilaktiskais šoks)/infūzijas izraisītas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu un turpmāk – „Pēcregistrācijas pieredze”)

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

Infekcijas

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

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

III fāzes pētījumā NSABP C-08 bevacizumaba adjuvantā terapijā pacientiem ar resnās zarnas vēzi novērtēja jaunus olnīcu mazspējas gadījumus, 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 sieviešu grupā. Jauni olnīcu mazspējas gadījumi tika novēroti 2,6% pacienšu mFOLFOX-6 grupā salīdzinājumā ar 39% pacienšu mFOLFOX-6 + bevacizumaba grupā. Pēc bevacizumaba terapijas pārtraukšanas 86,2% šo vērtēto sieviešu olnīcu darbība atjaunojās. Bevacizumaba terapijas ilgtermiņa ietekme uz fertilitāti nav zināma.

Laboratorisko rādītāju novirzes

Samazināts neitrofilo leukocītu skaits, samazināts leukocītu skaits un proteinūrija var būt saistīti ar Vegzelma 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 leukocītu skaits, paaugstināta Starptautiskā standartizētā koeficienta (*international normalised ratio*, INR) vērtība.

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

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Randomizētos klīniskos pētījumos vecums virs 65 gadiem bija saistīts ar paaugstinātu arteriālās trombembolijas, tai skaitā insulta, pārejošu išēmisko lēkmju un miokarda infarkta risku. Citas reakcijas, kas, ārstējot ar bevacizumabu, biežāk tika novērotas pacientiem pēc 65 gadu vecuma salīdzinājumā ar ≤ 65 gadus veciem pacientiem, bija 3. – 4. pakāpes leukopēnija un trombocitopēnija (NCI-CTCAE v.3), un visu pakāpju neitropēnija, caureja, slikta dūša, galvassāpes un nogurums (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu, sadaļā *Trombembolija*). Vienā klīniskajā pētījumā ≥ 3 pakāpes hipertensijas

sastopamība > 65 gadus vecu pacientu grupā bija divreiz augstāka nekā gados jaunāku (< 65 gadi) pacientu grupā. Pētījumā, kurā piedalījās pret platīnu saturošiem līdzekļiem rezistenta recidivējoša olnīcu vēža pacienti, ziņots arī par alopēcijas, gļotādu iekaisuma, perifēras sensorās neiropātijas, proteinūrijas un hipertensijas rašanos, kas bija vismaz par 5% biežāk KT + BV grupā ar bevacizumabu ārstētām pacientēm, kuru vecums bija $\geq$ 65 gadi, salīdzinot ar bevacizumabu ārstētām pacientēm, kuru vecums bija < 65 gadi.

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

Pediātriskā populācija

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

Pētījumā BO25041, kurā bevacizumabu pievienoja pēcoperācijas staru terapijai (ST) kopā ar vienlaicīgi lietotu un adjuvantu temozolomīdu pediātriskajiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu supratentoriālu, infratentoriālu, smadzeņu vai pedunkulāru augstas malignitātes 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.

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

Pēcreģistrācijas pieredze

3. tabula. Pēcreģistrācijas periodā novērotas blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Reakcijas (biežums*)
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	Nekrotizējošs fascīts, parasti sekundāri brūces dzīšanas komplikācijām, kuņģa-zarnu trakta perforācijai vai fistulai (reti) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	Paaugstinātas jutības reakcijas un infūzijas izraisītas reakcijas (bieži), kuru iespējamās izpausmes ir šādas: aizdusa/apgrūtināta elpošana, pietvīkums/apsārtums/izsitumi, hipotensija vai hipertensija, asins piesātinājuma ar skābekli pazemināšanās, sāpes krūtīs, drebuļi un slikta dūša/vemšana (skatīt arī iepriekš 4.4. apakšpunktu un <u>Paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā anafilaktiskais šoks)/infūzijas izraisītas reakcijas</u>). Anafilaktiskais šoks (reti) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Hipertensīva encefalopātija (ļoti reti) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un <u>Hipertensija</u> 4.8. apakšpunktā) Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES), (reti) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Nieru trombotiska mikroangiopātija, ar vai bez vienlaicīgas sunitiniba lietošanas, un hialīna okluzīva glomerulāra mikroangiopātija, kas klīniski var izpausties kā proteinūrija (nav zināms). Papildu informāciju par proteinūriju skatīt 4.4. apakšpunktā un <u>Proteinūrija</u> 4.8. apakšpunktā.
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Deguna starpsienas perforācija (nav zināmi), plaušu hipertensija (nav zināmi), disfonija (bieži)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Čūlas kuņģa-zarnu traktā (nav zināmi)
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	Žultspūšļa perforācija (nav zināmi)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Ar bevacizumabu ārstētiem pacientiem ir aprakstīti žokļa kaula osteonekrozes (ŽKO) gadījumi, 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 pediatriiskajiem pacientiem novēroti nemandibulāras osteonekrozes gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu, <u>Pediatriiskā populācija</u>).
<i>Iedzimti, pārmantoti un ģenētiskas izcelsmes traucējumi</i>	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 klīniska 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 ķermeņa masas, intravenozi vienu reizi 2 nedēļās) izraisīja smagu migrēnu vairākiem pacientiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju un imūno sistēmu ietekmējoši līdzekļi; pretaudzēju līdzekļi; monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATK kods: L01FG01.

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

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Klīniskā efektivitāte

Metastātisks kolorektāls vēzis (mRTZK)

Ieteicamās devas (5 mg/kg ķermeņa masas 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 bolus deva (IFL) vienu reizi nedēļā 4 nedēļas ik pēc 6 nedēļām (*Saltz* shēma);
- AVF0780g: kombinācijā ar 5-fluoruracila/folīnskābes bolus devu (5-FU/FA) 6 nedēļas ik pēc 8 nedēļām (*Roswell Park* shēma);
- AVF2192g: kombinācijā ar bolus 5-FU/FA 6 nedēļas ik pēc 8 nedēļām (*Roswell Park* shēma) pacientiem, kuriem nebija piemērota irinotekāna pirmās izvēles 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 norādīto shēmu sastāvā kombinācijā ar FOLFOX-4 (5-FU/LV/oksaliplatīnu), XELOX (kapecitabīnu/oksaliplatīnu), fluorpirimidīnu/irinotekānu un fluorpirimidīnu/oksaliplatīnu:

- NO16966: bevacizumabs 7,5 mg/kg ķermeņa masas ik 3 nedēļas kombinācijā ar perorālo kapecitabīnu un intravenozo oksaliplatīnu (XELOX) vai bevacizumabu 5 mg/kg ķermeņa masas ik 2 nedēļas kombinācijā ar leukovorīnu plus 5-fluoruracilu bolus veidā, kam sekoja 5-fluoruracila infūzija ar oksaliplatīnu intravenozi (FOLFOX-4);
- E3200: bevacizumabs 10 mg/kg ķermeņa masas ik 2 nedēļas kombinācijā ar leukovorīnu un 5-fluoruracilu bolus veidā, kam sekoja 5-fluoruracila infūzija ar oksaliplatīnu intravenozi (FOLFOX-4) iepriekš ar bevacizumabu neārstētiem pacientiem;
- ML18147: bevacizumabs 5,0 mg/kg ķermeņa masas ik pēc divām nedēļām vai bevacizumabu 7,5 mg/kg ķermeņa masas ik pēc trim nedēļām kombinācijā ar fluorpirimidīnu/irinotekānu vai fluorpirimidīnu/oksaliplatīnu pacientiem, kuriem slimība progresējusi pēc pirmās izvēles terapijas ar bevacizumabu. Pāreja uz irinotekānu vai oksaliplatīnu saturošu shēmu tika veikta atkarībā no tā, vai pirmās izvēles terapijā izmantoja oksaliplatīnu vai irinotekānu.

AVF2107g

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

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

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

4. tabula. AVF2107g pētījuma 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 ik 2 nedēļas.

^b Attiecībā pret kontroles grupu.

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

AVF2192g

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

AVF0780g

Šis bija II fāzes, randomizēts, aktīvi kontrolēts, atklāts klīniskais pētījums, kurā tika pētīta bevacizumaba un 5-FU/FA kombinācija kā pirmās izvēles terapija metastātiska kolorektālā vēža gadījumā. Pacientu vecuma mediāna bija 64 gadi. 19% pacientu iepriekš saņēma ķīmijterapiju,

savukārt 14% pacientu iepriekš tika veikta staru terapija. 71 pacients tika randomizēts, lai saņemtu vai nu 5-FU/FA *bolus* devu, vai 5-FU/FA + bevacizumabu (5 mg/kg ik 2 nedēļas). Trešajā grupā iekļautie 33 pacienti saņēma 5-FU/FA *bolus* devu + bevacizumabu (10 mg/kg ik 2 nedēļas). Pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai. Pētījuma primārie mērķa kritēriji bija objektīvais atbildes reakcijas rādītājs un PFS. Pievienojot bevacizumabu (5 mg/kg ik 2 nedēļas) 5-FU/FA, palielinājās objektīvā atbildes reakcijas rādītājs, 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.

AVF0780g un AVF2192g pētījumu, kuros tika novērtēta bevacizumaba lietošana kombinācijā ar 5-FU/FA ķīmijterapiju, efektivitātes rezultāti ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. AVF0780g un AVF2192g pētījumu 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 ik 2 nedēļas.

^b 10 mg/kg ik 2 nedēļas.

^c Attiecībā pret kontroles grupu. NS = nerasnēts.

NO16966

Šis bija III fāzes, randomizēts, dubultakls (bevacizumabam) klīniskais pētījums, kurā tika novērtēts bevacizumabs 7,5 mg/kg kombinācijā ar perorālo kapecitabīnu un intravenozi ievadītu oksaliplatīnu (XELOX), nozīmējot 3 nedēļu kursā; vai bevacizumabs 5 mg/kg kombinācijā ar leukovorīnu un 5-fluoruracilu bolusa veidā, kam sekoja 5-fluoruracila infūzija ar intravenozi ievadītu oksaliplatīnu (FOLFOX-4), nozīmējot ik 2 nedēļas. Pētījums sastāvēja no 2 daļām: sākotnējā atklātā 2 grupu daļa (I daļa), kurā pacienti tika randomizēti divās dažādās terapijas grupās (XELOX un FOLFOX-4) un sekojoša 2 x 2 faktoriāla 4 grupu daļa (II daļa), kurā pacienti tika randomizēti 4 terapijas grupās (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumabs, FOLFOX-4 + bevacizumabs). II daļā terapija tika nozīmēta pēc dubultaklā principa attiecībā uz bevacizumabu.

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

6. tabula. NO16966 (mKRK) pētījuma terapijas shēmas

	Terapija	Sākumdeva	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-Fluoruracils intravenozi bolus/infūzija katrs 1. un 2. dienā
	Placebo vai bevacizumabs	5 mg/kg intravenozi 30-90 min	1. dienā, pirms FOLFOX-4, katras 2 nedēļas
XELOX vai XELOX + bevacizumabs	Oksaliplatīns	130 mg/m ² intravenozi 2 h	Oksaliplatīns 1. dienā
	Kapecitabīns	1000 mg/m ² perorāli 2 x dienā	Kapecitabīns perorāli 2 x 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 3 nedēļu kurss
5-Fluoruracils: intravenoza bolusa injekcija tūlīt pēc leikovorīna			

Pētījuma primārais efektivitātes rādītājs bija PFS. Šajā pētījumā bija divi primārie mērķi: parādīt, ka XELOX bija līdzvērtīgs 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 saturošās grupas līdzvērtība, salīdzinot ar FOLFOX-4 saturošo grupu kopumā bija pierādīta attiecībā uz PFS un OS, protokolam atbilstošajā populācijā;
- kopumā bevacizumabu saturošās grupas pārkums, salīdzinot ar tikai ķīmijterapijas grupu, 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 pārkumu pacientiem bevacizumaba terapijas grupā (analīze parādīta 7. tabulā), kas pamatojas uz statistiski ticamu ieguvumu apvienotā analīzē.

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

Mērķa kritērijs (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 (95% TI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Sekundārais mērķa kritērijs			
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (terapijas laikā) mediāna**	7,9	10,4	< 0,0001
Riska attiecība (95% TI)	0,63 (0,52-0,75)		
Vispārējās atbildes reakcijas rādītājs (pētn. vērtējums)**	49,2%	46,5%	
Vidējā kopējā dzīvildzes mediāna*	19,9	21,2	0,0769
Riska attiecība (95% TI)	0.89 (0.76-1.03)		

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

** Primārā analīze klīnisko datu nolasīšanas 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, attiecīgie rezultāti XELOX terapijas apakšgrupā bija 7,4, salīdzinot ar 9,3 mēnešiem, RA = 0,77, 97,5% TI = [0,63; 0,94]; p vērtība = 0,0026.

FOLFOX terapijas apakšgrupā 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 attiecīgie rezultāti XELOX terapijas apakšgrupā bija 19,2, salīdzinot ar 21,4 mēnešiem, RA = 0,84, 97,5% TI = [0,68; 1,04]; p vērtība = 0,0698.

ECOG E3200

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

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

8. tabula. E3200 pētījuma 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 ik 2 nedēļas.

^b Attiecībā pret kontroles grupu.

Pacientiem, kuri saņēma bevacizumaba monoterapiju, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma FOLFOX-4, būtiskas atšķirības OS nav. 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 ik pēc divām nedēļām vai bevacizumaba 7,5 mg/kg devas lietošanu ik pēc trim nedēļām kombinācijā ar fluorpirimidīnu saturošu ķīmijterapiju salīdzinājumā ar fluorpirimidīnu saturošu ķīmijterapiju monoterapijā pacientiem ar mRTZK, kuriem slimība progresējusi, lietojot pirmās izvēles terapijā bevacizumabu saturošu shēmu.

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

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

9. tabula. ML18147 pētījuma 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
Kopējā dzīvildze		
Mediāna (mēneši)	9,8	11,2
Riska attiecība (95% ticamības intervāls)	0,81 (0,69, 0,94) (p vērtība = 0,0062)	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	4,1	5,7
Riska attiecība (95% ticamības intervāls)	0,68 (0,59, 0,78) (p vērtība < 0,0001)	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs		
Analīzē iekļautie pacienti	406	404
Rādītājs	3,9%	5,4%
	(p vērtība = 0,3113)	

^a 5,0 mg/kg ik pēc divām nedēļām vai 7,5 mg/kg ik pēc trim nedēļām.

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

Pētījumā E3200 izmantoja 5 mg/kg/nedēļā līdzvērtīgas bevacizumaba devas iepriekš ar bevacizumabu neārstētiem pacientiem, bet pētījumā ML18147 izmantoja 2,5 mg/kg/nedēļā līdzvērtīgas bevacizumaba devas iepriekš ar bevacizumabu ārstētiem pacientiem. Dažādos pētījumos novērotās efektivitātes un drošuma salīdzināšanu ierobežo šo pētījumu atšķirības, īpaši pacientu populāciju atšķirības, iepriekšēja bevacizumaba lietošana un ķīmijterapijas shēmu atšķirības. Gan 5 mg/kg/nedēļā, gan 2,5 mg/kg/nedēļā līdzvērtīgas bevacizumaba devas nodrošināja statistiski nozīmīgu ieguvumu attiecībā uz 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 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. Klīniski un statistiski nozīmīga PFS uzlabošanās tika novērota abos pētījumos.

Turpmāk apkopoti PFS rezultāti atsevišķiem ķīmijterapijas līdzekļiem, kas ietverti indikācijā.

- E2100 pētījums (paklitaksels)
 - PFS mediāna pagarinājās par 5,6 mēnešiem, RA 0,421 (p < 0,0001, 95% TI 0,343; 0,516).
- AVF3694g pētījums (kapecitabīns)

- PFS mediāna pagarinājās par 2,9 mēnešiem, RA 0,69 ($p = 0,0002$, 95% TI 0,56; 0,84).

Sīkāka informācija par katru pētījumu un rezultāti sniegti turpmāk.

ECOG E2100

E2100 pētījums bija atklāts, randomizēts, aktīvi kontrolēts, daudzcentru klīniskais pētījums bevacizumaba kombinācijas ar paklitakselu novērtēšanai lokāli recidivējoša vai metastātiska krūts vēža gadījumā pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju lokāli recidivējošas vai metastātiskas slimības gadījumā. Pacienti tika randomizēti paklitaksela (90 mg/m^2 intravenozi 1 stundas laikā vienu reizi nedēļā trīs no četrām nedēļām) monoterapijas grupā vai kombinācijas ar bevacizumabu (10 mg/kg intravenozas infūzijas veidā vienu reizi divās nedēļās) grupā. Tika pieļauta iepriekšēja hormonāla terapija metastātiskas slimības ārstēšanai. Adjuvanta terapija ar taksānu bija pieļaujama tikai tad, ja tā tika pabeigta vismaz 12 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā. Lielākajai daļai no 722 pētījumā iekļautajiem pacientiem, kuri iepriekš tika ārstēti ar trastuzumabu vai tika uzskatīti par 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, tai skaitā 19% iepriekš saņēma taksānus un 49% – antraciklīnus. Pacienti ar metastāzēm centrālā nervu sistēmā, tai skaitā ar iepriekš ārstētu vai rezecētu smadzeņu bojājumu, netika iekļauti pētījumā.

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

10. tabula. E2100 pētījuma efektivitātes rezultāti

Dzīvildze bez slimības progresēšanas				
	Pētnieka novērtējums*		IRF novērtējums	
	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 novērtējums		IRF novērtējums	
	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)
Vidējā OS (mēneši)	24,8	26,5
RA (95% TI)	0,869 (0,722 ; 1,046)	
p vērtība	0,1374	

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

AVF3694g

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

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

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

Tika veiktas neatkarīgas statistiskas analīzes par 1) pacientiem, kuri saņēma kapecitabīnu kombinācijā ar bevacizumabu vai placebo; 2) pacientiem, kuri saņēma taksānus vai antraciklīnus saturošu ķīmijterapiju 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 (IRC).

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

11. tabula. AVF3694g pētījuma efektivitātes rezultāti: kapecitabīns^a un bevacizumabs/placebo (Cap + bevacizumabs/PI)

Dzīvildze bez slimības progresēšanas ^b				
	Pētnieka vērtējums		IRC vērtējums	
	Cap + PI (n = 206)	Cap + bevacizumabs (n = 409)	Cap + PI (n = 206)	Cap + bevacizumabs (n = 409)
<i>PFS mediāna</i> (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				
	Cap + PI (n = 161)		Cap + 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			

^a 14 dienas iekšķīgi 1000 mg/m² divas reizes dienā, ik pēc trim nedēļām.

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

Tika veikta nestratificēta 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 (NSŠPV)

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

Bevacizumaba drošums un efektivitāte papildu platīnu saturošai ķīmijterapijai pirmās izvēles terapijā pacientiem ar NSŠPV tika pētīta E4599 un BO17704 pētījumos. OS ieguvums pierādīts pētījumā E4599 ar bevacizumaba 15 mg/kg devu vienu reizi 3 nedēļās. BO17704 pētījums liecināja, ka gan 7,5 mg/kg, gan 15 mg/kg bevacizumaba deva vienu reizi 3 nedēļās palielina PFS un atbildes reakcijas rādītāju.

E4599

E4599 bija atklāts, randomizēts, aktīvi kontrolēts, daudzcentru klīniskais pētījums, kurā vērtēja bevacizumaba pirmās izvēles terapiju pacientiem ar lokāli progresējošu (IIIb stadijas ar ļaundabīgu izsvīdumu pleirā), metastatisku vai recidivējošu NSŠPV, kam histoloģijā galvenokārt nav plakanās šūnas.

Pacienti tika randomizēti platīnu saturošai ķīmijterapijai (200 mg/m² paklitaksela un karboplatīna AUC = 6,0, abus ievadot intravenozā infūzijā) (PC) katra 3 nedēļas ilga cikla 1. dienā līdz pat 6 cikliem vai PC kombinācijā ar bevacizumabu devā 15 mg/kg intravenozā infūzijā katra 3 nedēļas ilga cikla 1. dienā. Pēc karboplatīna-paklitaksela ķīmijterapijas sešu ciklu pabeigšanas vai priekšlaicīgi pārtraucot ķīmijterapiju, pacienti no bevacizumaba + karboplatīna-paklitaksela grupas turpināja lietot bevacizumabu monoterapijā vienu reizi 3 nedēļās līdz slimības progresēšanai. 878 pacienti tika randomizēti divās grupās.

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

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

12. tabula. E4599 pētījuma efektivitātes rezultāti

	1. grupa	2. grupa
	Karboplatīns/ paklitaksels	Karboplatīns/ paklitaksels + bevacizumabs 15 mg/kg vienu 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)	
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs		
Rādītājs (procenti)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

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

BO17704

Pētījums BO17704 bija randomizēts, dubultakls 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), metastatisku 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, 80 mg/m² cisplatīna intravenozā infūzijā 3 nedēļas ilga cikla 1. dienā un 1250 mg/m² gemcitabīna intravenozā infūzijā 1. un 8. dienā līdz pat 6 cikliem (CG) ar placebo vai CG ar 7,5 vai 15 mg/kg bevacizumabu intravenozā infūzijā 3 nedēļas ilga cikla 1. dienā. Bevacizumabu lietojošās grupās pacienti saņēma bevacizumabu monoterapijā vienu reizi 3 nedēļās līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pētījuma rezultāti liecina, ka 94% (277 / 296) 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. BO17704 pētījuma efektivitātes rezultāti

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

^a pacienti ar novērtējamu slimību sākumā.

Neplakanšūnu NSSPV ar EGFR aktivējošām mutācijām pirmās izvēles terapija kombinācijā ar erlotinibu

JO25567

Pētījums JO25567 bija randomizēts, nemaskēts, daudzcentru, Japānā veikts II fāzes pētījums, lai novērtētu bevacizumabu efektivitāti un drošumu, lietojot to papildus erlotinibam pacientiem ar neplakanšūnu NSSPV 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 skrīninga katram pacientam noteica EGFR mutāciju statusu, un 154 pacienti tika randomizēti grupās erlotiniba + bevacizumaba (150 mg erlotiniba perorāli katru dienu + bevacizumaba [15 mg/kg intravenozi vienu reizi 3 nedēļās]) vai erlotiniba monoterapijas (150 mg perorāli katru dienu) lietošanai līdz slimības progresēšanai (*disease progression*, PD) vai nepieņemamai toksicitātei. Ja nebija vērojama PD, viena pētījumā izmantotās terapijas komponenta lietošanas pārtraukšana erlotiniba +

bevacizumaba grupā nebija iemesls pārtraukt lietot otru pētījumā izmantotās ārstēšanas komponentu, 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)	0,54 (0,36; 0,79)	
p vērtība	0,0015	
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs		
Rādītājs (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
p vērtība	0,4951	
Kopējā dzīvildze*		
Mediāna (mēneši)	47,4	47,0
RA (95% TI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p vērtība	0,3267	

Kopumā randomizēti 154 pacienti (ECOG funkcionālā stāvokļa vērtējums 0 vai 1), tomēr divi no randomizētajiem pacientiem pārtrauca dalību pētījumā pirms pētāmās ārstēšanas saņemšanas.

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

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

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

Progresējošs un/vai metastātisks nieru šūnu vēzis (mNŠV)

Bevacizumabs kombinācijā ar alfa-2a interferonu progresējoša un/vai mNŠV (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 ārstēts) funkcionālais stāvoklis pēc Karnofska (*Karnofsky Performance Status*, KPS) bija $\geq 70\%$, nebija metastāžu CNS un bija atbilstoša orgānu darbība. Pacientiem sakarā ar primāru nieru šūnu vēzi bija veikta nefrektomija. 10 mg/kg bevacizumabu lietoja ik pēc 2 nedēļām, līdz slimības progresēšanai. Alfa-2a IFN lietoja līdz pat 52 nedēļām vai līdz slimības progresēšanai ieteicamā sākumdevā 9 MSV trīs reizes nedēļā, pieļaujot devas samazināšanu līdz 3 MSV trīs reizes nedēļā 2 posmos. Pacienti tika stratificēti atbilstoši valstij un Mocera (*Motzer*) skalas punktu skaitam, un ārstēšanas grupas bija labi līdzsvarotas pēc prognostiskiem faktoriem.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija 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, tai skaitā arī pretaudzēju līdzekļus, kuri var būt ietekmējuši OS analīzes rezultātus.

Šie efektivitāti raksturojošie rezultāti parādīti 15. tabulā.

15. tabula. BO17705 pētījuma efektivitātes rezultāti

	BO17705	
	Placebo+ IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Pacientu skaits	322	327
Dzīvildze bez slimības progresēšanas Mediāna (mēneši)	5,4	10,2
Riska attiecība 95% TI	0,63 0,52; 0,75 (p vērtība < 0,0001)	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (%) pacienti ar novērtējamu slimību n	289 12,8%	306 31,4%
Atbildes reakcijas rādītājs	(p vērtība < 0,0001)	
Kopējā dzīvildze Mediāna (mēneši)	21,3	23,3
Riska attiecība 95% TI	0,91 0,76, 1,10 (p vērtība 0,3360)	

^a alfa-2a interferons 9 MSV 3 reizes nedēļā.

^b Bevacizumabs 10 mg/kg vienu reizi 2 nedēļās.

Koksa (Cox) regresijas modeļa ar daudziem mainīgajiem apgrieztā secībā analīzes rezultāti norādīja, ka neatkarīgi no terapijas veida ar dzīvildzi ir cieši saistīti šādi sākotnējie prognostiskie faktori: dzimums, leikocītu 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 šiem terapijas sākumā pastāvošajiem faktoriem veiktās korekcijas rezultātā terapijas riska attiecība ir 0,78 (95% TI [0,63; 0,96], p = 0,0219), kas norāda, ka salīdzinājumā ar alfa-2a IFN grupu bevacizumaba + alfa-2a IFN grupas pacientiem nāves risks samazinās par 22%.

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

AVF2938

Šis bija randomizēts, dubultmaskēts, II fāzes klīniskais pētījums, kurā pētīja bevacizumabu 10 mg/kg, lietojot vienu reizi 2 nedēļās, un tādu pašu bevacizumaba devu kombinācijā ar 150 mg erlotiniba dienā pacientiem ar metastātisku gaišo sūnu NŠV. Kopumā ārstēšanai šajā pētījumā tika randomizēti 104 pacienti, 53 – bevacizumaba 10 mg/kg lietošanai vienu reizi 2 nedēļās kopā ar placebo un 51 – bevacizumaba 10 mg/kg lietošanai vienu reizi 2 nedēļās kopā ar 150 mg erlotiniba dienā. Primārā mērķa kritērija analīze liecināja, ka nav atšķirības starp bevacizumaba + placebo grupu un bevacizumaba + erlotiniba grupu (dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna 8,5, salīdzinot ar 9,9 mēnešiem). Septiņiem pacientiem katrā grupā bija objektīva atbildes reakcija. Erlotiniba pievienošana bevacizumabam neuzlaboja kopējo dzīvildzi (RA = 1,764; p = 0,1789), objektīvās atbildes reakcijas ilgumu (6,7 mēneši, salīdzinot ar 9,1 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 116 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 3 mg/kg bevacizumaba vienu reizi 2 nedēļās (n = 39), 10 mg/kg vienu reizi 2 nedēļās; (n = 37) vai placebo (n = 40). Starpposma analīze liecināja, ka 10 mg/kg grupā, salīdzinot ar placebo grupu, būtiski pagarinājās laiks līdz slimības progresēšanai (riska attiecība 2,55; p < 0,001). Laiks līdz slimības progresēšanai 3 mg/kg grupā, salīdzinot ar placebo grupu, nedaudz atšķīrās, atšķirības nozīmīgums bija šaubīgs (riska

attiecība 1,26; $p = 0,053$). Četriem pacientiem bija objektīva (daļēja) atbildes reakcija, un visi šie pacienti saņēma 10 mg/kg bevacizumaba devu; objektīvas atbildes reakcijas rādītājs, lietojot 10 mg/kg devu, bija 10%.

Epiteliāls olnīcu vēzis (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 salīdzinājumā ar ķīmijterapiju izraisa bevacizumaba pievienošana karboplatīnam un paklitakselam.

GOG-0218

Pētījums GOG-0218 bija III fāzes daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts trīs grupu pētījums, kura laikā tika vērtēta ietekme, ko izraisa bevacizumaba pievienošana apstiprinātai ķīmijterapijas shēmai (karboplatīnam un paklitakselam), ārstējot pacientus ar progresējošu (IIIB, IIIC un IV 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 vai agrāk saņēmuši sistēmisku pretvēža terapiju olnīcu vēža ārstēšanai (piemēram, ķīmijterapiju, terapiju ar monoklonālajām antivielām, tirozīnkināzes inhibitoru vai hormonu terapiju), vai kuri agrāk saņēmuši staru terapiju vēdera vai iegurņa rajonā.

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

- CPP grupa: pieci placebo cikli (sākot ar 2. ciklu) kombinācijā ar karboplatīnu (AUC 6) un paklitakselu (175 mg/m²) (seši cikli, kam seko tikai placebo), kopā līdz 15 mēnešus ilgai terapijai;
- CPB15 grupa: pieci bevacizumaba cikli (15 mg/kg ik pēc trim nedēļām, sākot ar 2. ciklu) kombinācijā ar karboplatīnu (AUC 6) un paklitakselu (175 mg/m²) (seši cikli, kam seko tikai placebo), kopā līdz 15 mēnešus ilgai terapijai;
- CPB15+ grupa: pieci bevacizumaba cikli (15 mg/kg ik pēc trim nedēļām, sākot ar 2. ciklu) kombinācijā ar karboplatīnu (AUC 6) un paklitakselu (175 mg/m²) (seši cikli, kam seko tikai bevacizumaba lietošana 15 mg/kg ik pēc trim nedēļām monoterapijas veidā), kopā līdz 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 slimības progresēšanas pētnieka 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 sākumterapijas ietvaros saņēma tikai ķīmijterapiju (karboplatīnu un paklitakselu), pacientiem, kuri ik pēc trim nedēļām saņēma 15 mg/kg lielu bevacizumaba devu kombinācijā ar ķīmijterapiju un turpināja saņemt bevacizumabu monoterapijas veidā (CPB15+ grupā), klīniski nozīmīgi un statistiski ticami uzlabojās dzīvildze bez slimības progresēšanas.

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

Šī pētījuma rezultāti apkopoti 16. tabulā.

16. tabula. GOG-0218 pētījuma efektivitātes rezultāti

Dzīvildze bez slimības progresēšanas ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna (mēneši)	10,6	11,6	14,7
Riska attiecība (95% TI) ²		0,89 (0,78, 1,02)	0,70 (0,61, 0,81)
p vērtība ^{3, 4}		0,0437	< 0,0001
Objektīvas 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)
Kopējās dzīvildzes 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

¹ Pētnieka vērtējums saskaņā ar GOG protokolā definēto dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīzi (nekoriģējot ne pēc CA-125 progresēšanas, ne protokolā neparedzētas terapijas (PNT) pirms slimības progresēšanas. Tika analizēti līdz 2010. g. 25. februārim iegūtie dati.

² Salīdzinājumā ar kontroles grupu, stratificēta riska attiecība.

³ Vienpusēja *log-rank* testa p vērtība.

⁴ Saistīta ar p robežvērtību 0,0116.

⁵ Pacientiem ar novērtējamu slimību pirms pētījuma sākuma.

⁶ Galīgā OS tika analizēta pēc tam, kad aptuveni 46,9% pacientu bija miruši.

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

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

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

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

17. tabula. GOG-0218 pētījumā 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}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Mediāna PFS (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, kuriem ir III stadijas slimība ar suboptimālu daļēju audzēja rezekciju ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Mediāna PFS (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, kuriem ir IV stadijas slimība			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Mediāna PFS (mēneši)	9,5	10,4	12,8
Riska attiecība (95% TI) ⁴		0,90 (0,70, 1,16)	0,64 (0,49, 0,82)

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

² Ar lielu atlieku audzēju.

³ 3,7% no visiem randomizētajiem pacientiem bija IIIB stadijas slimība, salīdzinot ar kontroles grupu.

⁴ Salīdzinot ar kontroles grupu.

BO17707 (ICON7)

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

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

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

- CP grupa: karboplatīns (AUC 6) un paklitaksels (175 mg/m²) sešiem trīs nedēļas ilgiem cikliem;
- CPB7.5+ grupa: karboplatīns (AUC 6) un paklitaksels (175 mg/m²) plus bevacizumabs (pa 7,5 mg/kg ik pēc trim nedēļām) līdz 12 mēnešus ilgai ārstēšanai (bevacizumaba lietošanu uzsāka otrajā ķīmijterapijas ciklā, ja ārstēšana tika sākta četru nedēļu laikā pēc operācijas, vai pirmajā ciklā, ja ārstēšana tika sākta vairāk nekā četras nedēļas pēc operācijas).

Lielākā daļa pētījumā iekļauto pacientu bija baltās rases pārstāvji (96%), vecuma mediāna abās terapijas grupās bija 57 gadi, 25% pacientu abās terapijas grupās bija 65 gadus veci vai vecāki. Aptuveni 50% pacientu vērtējums pēc ECOG FS sistēmas bija "1", bet 7% pacientu vērtējums abās terapijas grupās pēc ECOG FS sistēmas 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 apakštipu sastopamība abās terapijas grupās bija līdzīga, un 69% pacientu abās terapijas grupās bija serozas adenokarcinomas histoloģiskais tips.

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

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

Šī pētījuma rezultāti apkopoti 18. tabulā.

18. tabula. BO17707 (ICON7) pētījuma 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)	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs ¹		
Atbildes reakcijas rādītājs	CP (n = 277)	CPB7.5+ (n = 272)
	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)	

¹ Pacientiem ar kvantitatīvi raksturojamu slimību pirms pētījuma sākuma.

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

³ Galīgā OS tika analizēta pēc tam, kad 46,7% pacientu bija iestājusies nāve, ar datu nolasīšanas brīdi 2013. gada 31. martā.

Pētnieka vērtētās PFS primārajā analīzē iekļaujot līdz 2010. g. 28. februārim iegūtos datus, tika konstatēta nestratificēta riska attiecība 0,79 (95% TI 0,68–0,91, divpusēja *log rank* testa p vērtība = 0,0010), un vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas CP un CPB7.5+ grupās bija attiecīgi 16,0 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. BO17707 (ICON7) pētījumā 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)	17,7	19,3
Riska attiecība (95% TI) ⁴		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)	10,1	16,9
Riska attiecība (95% TI) ⁴		0,67 (0,52, 0,87)
Randomizētie pacienti, kuriem ir IV stadijas slimība		
	CP (n = 97)	CPB7.5+ (n = 104)
PFS mediāna (mēneši)	10,1	13,5
Riska attiecība (95% TI) ⁴		0,74 (0,55, 1,01)

¹ Pētnieka vērtēta PFS analīze, datus apkopojot 2010. gada 30. novembrī.

² Ar vai bez lielu atlieku audzēju.

³ 5,8% no visiem randomizētajiem pacientiem bija IIIB stadijas slimība.

⁴ Salīdzinot ar kontroles grupu.

Recidivējošs olnīcu vēzis

Bevacizumaba drošums un efektivitāte epiteliāla recidivējoša olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža ārstēšanā pētīta trijos III fāzes pētījumos (AVF4095g, MO22224 un GOG-0213), kuros piedalījās dažādu grupu pacienti, kas saņēma atšķirīga ķīmijterapijas shēmas.

- AVF4095g vērtēja bevacizumaba lietošanas efektivitāti un drošumu kombinācijā ar karboplatīnu un gemcitabīnu, pēc tam monoterapijas veidā lietojot bevacizumabu pacientiem, kuriem bija pret platīnu saturošiem līdzekļiem jutīgs epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvs.
- GOG-0213 vērtēja bevacizumaba lietošanas efektivitāti un drošumu kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu, pēc tam monoterapijas veidā lietojot bevacizumabu pacientiem, kuriem bija pret platīnu saturošiem līdzekļiem jutīgs epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvs.
- MO22224 vērtēja bevacizumaba lietošanas efektivitāti un drošumu kombinācijā ar paklitakselu, topotekānu vai pegilētu liposomālu doksorubicīnu pacientiem, kuriem bija pret platīnu saturošiem līdzekļiem rezistents epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvs.

AVF4095g

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

Šajā pētījuma iekļāva tikai tādus pacientus, kuriem bija histoloģiski dokumentēts olnīcu, primārs peritoneāls vai olvadu vēzis ar recidīvu > 6 mēnešus pēc platīnu saturošu līdzekļu ķīmijterapijas, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju recidīva gadījumā un, kas iepriekš nebija saņēmuši terapiju ar bevacizumabu vai citiem VEGF inhibitoriem, vai līdzekļiem, kas darbojas uz VEGF receptoriem.

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

- karboplatīnu (AUC₄, 1. diena) un gemcitabīnu (1 000 mg/m² 1. un 8. dienā), un vienlaikus placebo (vienu reizi 3 nedēļās) 6 – 10 ciklu garumā, pēc tam līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei lietojot tikai placebo;
- karboplatīnu (AUC₄, 1. diena) un gemcitabīnu (1 000 mg/m² 1. un 8. dienā), un vienlaikus bevacizumabu (15 mg/kg 1. dienā) vienu reizi 3 nedēļās 6 – 10 ciklu garumā, pēc tam līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei lietojot tikai bevacizumabu (15 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās).

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

Šī pētījuma rezultāti ir apkopoti 20. tabulā.

20. tabula. AVF4095 pētījuma efektivitātes rezultāti

<u>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</u>				
	<u>Pētnieka vērtējumā</u>		<u>NPK vērtējumā</u>	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumabs + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumabs + C/G (n = 242)
<i>Neizslēdzot NPT</i>				
PFS mediāna (mēneši)	8,4	12,4	8,6	12,3
Riska attiecība (95% TI)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p vērtība	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Izslēdzot NPT</i>				
PFS mediāna (mēneši)	8,4	12,4	8,6	12,3
Riska attiecība (95% TI)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p vērtība	< 0,0001			
<i>Neizslēdzot NPT</i>				
PFS mediāna (mēneši)	8,4	12,4	8,6	12,3
Riska attiecība (95% TI)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p vērtība	< 0,0001		< 0,0001	
<u>Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs</u>				
	<u>Pētnieka vērtējumā</u>		<u>NPK vērtējumā</u>	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Bevacizumabs + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Bevacizumabs + C/G (n = 242)
% pac. ar objektīvu atbildes reakciju	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p vērtība	< 0,0001		< 0,0001	
<u>Kopējā dzīvildze</u>				
	Placebo+ C/G (n = 242)		Bevacizumabs + C/G (n = 242)	
OS mediāna (mēneši)	32,9		33,6	
Riska attiecība (95% TI)	0,952 [0,771, 1,176]			
p vērtība	0,6479			

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

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

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

GOG-0213

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

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

- CP grupa: karboplatīns (AUC5) un paklitaksels (175 mg/m² intravenozi) ik pēc trim nedēļām sešu un līdz astoņu ciklu veidā;
- CPB grupa: karboplatīns (AUC5) un paklitaksels (175 mg/m² intravenozi) un vienlaicīgi bevacizumabs (15 mg/kg) ik pēc trim nedēļām sešu un līdz astoņu ciklu veidā un pēc tam bevacizumabs (15 mg/kg ik pēc trim nedēļām) monoterapijas veidā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

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

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija OS. Galvenais sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija PFS. Rezultāti ir apkopoti 22. tabulā.

22. tabula. Pētījumā GOG-0213 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti^{1,2}

Primārais mērķa kritērijs		
Kopējā dzīvildze	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
OS mediāna (mēneši)	37,3	42,6
Riska attiecība (95% TI) (eCRF) ^a	0,823 (TI 0,680–0,996)	
p vērtība	0,0447	
Riska attiecība (95% TI) (reģistrācijas veidlapa) ^b	0,838 (TI 0,693–1,014)	
p vērtība	0,0683	
Sekundārais mērķa kritērijs		
Dzīvildze bez slimības progresēšanas	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
PFS mediāna (mēneši)	10,2	13,8
Riska attiecība (95% TI)	0,613 (TI 0,521–0,721)	
p vērtība	< 0,0001	

¹ Galīgās analīzes rezultāts. ² Audzēja un atbildes reakcijas vērtēšanai pētnieki izmantoja GOG RECIST kritērijus (pārskatīto RECIST vadlīniju (1.1. versiju) *Eur J Cancer*. 2009; 45: 228Y247).

^a Riska attiecības aprēķināšanai tika izmantoti Cox proporcionālā riska modeļi, saskaņā ar eCRF (elektroniskajām gadījumu aprakstu veidlapām) stratificējot pēc laika, kad pirms iekļaušanas šajā pētījumā nebija lietoti platīnu saturoši līdzekļi, un sekundārās ķirurģiskās audzēja samazināšanas statusa “Jā” vai “Nē” (Jā – pacients ir vai nav randomizēts ķirurģiskai audzēja samazināšanai; Nē – pacients vai nu nav ķirurģiskas audzēja samazināšanas kandidāts vai arī tai nav piekritis).

^b stratificēts pēc laika, kad saskaņā ar reģistrācijas veidlapā norādītajiem datiem pirms iekļaušanas šajā pētījumā nav saņemta terapija, un sekundārās ķirurģiskās audzēja samazināšanas statusa “Jā” vai “Nē”.

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

MO22224

MO22224 pētījumā vērtēja bevacizumaba efektivitāti un drošumu kombinācijā ar ķīmijterapiju, lietojot pret platīnu saturošiem līdzekļiem rezistentā, recidivējošā epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža gadījumā. Šis pētījums bija plānots kā atklāts, randomizēts, divu grupu III fāzes pētījums, kurā vērtēja bevacizumabu kopā ar ķīmijterapiju (KT+BV), salīdzinot tikai ar ķīmijterapiju (KT).

Pavisam šajā pētījumā bija iekļauts 361 pacients, kurš saņēma vai nu ķīmijterapiju (paklitaksels, topotekāns vai pegilēts liposomāls doksorubicīns (PLD)) atsevišķi, vai kombinācijā ar bevacizumabu:

- KT grupa (tikai ķīmijterapija):
 - 80 mg/m² paklitaksela 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1., 8., 15. un 22. dienā ik pēc 4 nedēļām;
 - 4 mg/m² topotekāna 30 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā 1., 8. un 15. dienā ik pēc 4 nedēļām. Kā alternatīvu 1,25 mg/m² devu varēja arī ievadīt 30 minūtēs 1. – 5. dienā ik pēc 3 nedēļām;
 - 40 mg/m² PLD 1 mg/min intravenozas infūzijas veidā tikai 1. dienā ik pēc 4 nedēļām. Pēc 1. cikla zāles varēja ievadīt 1 stundu ilgā infūzijā;
- KT+BV grupa (ķīmijterapija un bevacizumabs):
 - izvēlēto ķīmijterapiju kombinēja ar 10 mg/kg bevacizumaba intravenozi ik pēc 2 nedēļām (vai 15 mg/kg bevacizumaba ik pēc 3 nedēļām, lietojot kombinācijā ar 1,25 mg/m² topotekāna 1. – 5. dienā ik pēc 3 nedēļām).

Par piemērotiem atzītiem pacientiem bija epiteliāls olnīcu, olvadu vai primārs peritoneāls vēzis, kas progresēja < 6 mēnešos pēc platīnu saturoša līdzekļa terapijas, kurā bija vismaz 4 platīnu saturoša līdzekļa terapijas cikli. Pacientu paredzamajam dzīves ilgumam bija jābūt ≥ 12 nedēļas un viņiem iepriekš nedrīkstēja būt veikta iegurņa vai vēdera staru terapija. Vairumam pacientu bija IIIC vai IV stadija pēc FIGO klasifikācijas. Vairumam pacientu abās grupās ECOG funkcionālā stāvokļa (FS) vērtējums bija 0 (KT: 56,4%, salīdzinot ar KT + BV: 61,2%). Pacientu procentuālais īpatsvars ar ECOG FS 1 vai ≥ 2 bija 38,7% un 5,0% KT grupā, bet 29,8% un 9,0% KT + BV grupā.

Informācija par rasi bija sniegta par 29,3% pacientu un gandrīz visi pacienti bija baltās rases pārstāvji. Pacientu vecuma mediāna bija 61,0 (robežas: 25 – 84) gads. 16 pacienti (4,4%) bija > 75 gadus veci. Kopējais terapijas pārtraukšanas rādītājs nevēlamu blakusparādību dēļ bija 8,8% KT grupā un 43,6% KT + BV grupā (galvenokārt 2. – 3. pakāpes nevēlamo blakusparādību dēļ), bet laika mediāna līdz terapijas pārtraukšanai KT + BV grupā bija 5,2 mēneši, salīdzinot ar 2,4 mēnešiem KT grupā.

Terapijas pārtraukšanas rādītāji nevēlamu blakusparādību dēļ > 65 gadus vecu pacientu apakšgrupā bija 8,8% KT grupā un KT + BV grupā – 50,0%. PFS RA bija 0,47 (95% TI: 0,35; 0,62) un 0,45 (95% TI: 0,31; 0,67) attiecīgi < 65 un ≥ 65 gadu vecuma apakšgrupās.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas, sekundārie mērķa kritēriji bija objektīvas atbildes reakcijas rādītājs un OS. Rezultāti norādīti 23. tabulā.

23. tabula. MO22224 pētījuma efektivitātes rezultāti

Primārais mērķa kritērijs		
Dzīvildze bez slimības progresēšanas*		
	KT (n = 182)	KT+B (n = 179)
Mediāna (mēneši)	3,4	6,7
Riska attiecība (95% TI)	0,379 [0,296; 0,485]	
p vērtība	< 0,0001	
Sekundārie mērķa kritēriji		
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs**		
	KT (n = 144)	KT+B (n = 142)
Pacienti ar objektīvu atbildes reakciju (%)	18 (12,5%)	40 (28,2%)
p vērtība	0,0007	
Kopējā dzīvildze (galīgā analīze)***		
	KT (n = 182)	KT+B (n = 179)
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	13,3	16,6
Riska attiecība (95% TI)	0,870 [0,678; 1,116]	
p vērtība	0,2711	

Visas šajā tabulā minētās analīzes ir stratificētas.

* Primārā analīze veikta uz datu nolasīšanas brīdi 2011. gada 14. novembrī.

**Randomizēti pacienti ar novērtējamu slimību pētījuma sākumā.

***OS galīgo analīzi veica, kad bija novēroti 266 nāves gadījumi, kas bija 73,7% iesaistīto pacientu.

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis – PFS uzlabošanās. Salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēti tikai ar ķīmijterapiju (paklitaksels, topotekāns vai PLD) recidivējošas pret platīnu saturošiem līdzekļiem rezistentas slimības gadījumā, pacientiem, kuri saņēma 10 mg/kg bevacizumaba ik pēc 2 nedēļām (vai 15 mg/kg ik pēc 3 nedēļām, ja to lietoja kombinācijā ar 1,25 mg/m² topotekāna 1. – 5. dienā ik pēc 3 nedēļām) kombinācijā ar ķīmijterapiju un turpināja saņemt bevacizumabu līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei, bija statistiski nozīmīga PFS uzlabošanās. Pētnieciskās PFS un kopējās dzīvildzes analīzes rezultāti atbilstoši ķīmijterapijas grupai (paklitaksela, topotekāna un PLD) ir apkopoti 24. tabulā.

24. tabula. Pētnieciskās PFS un kopējās dzīvildzes analīzes atbilstoši ķīmijterapijas grupai

	KT	KT+BV
Paklitaksels	n = 115	
PFS mediāna (mēneši)	3,9	9,2
Riska attiecība (95% TI)*	0,47 [0,31; 0,72]	
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	13,2	22,4
Riska attiecība (95% TI)	0,64 [0,41; 0,99]	
Topotekāns	n = 120	
PFS mediāna (mēneši)	2,1	6,2
Riska attiecība (95% TI)*	0,28 [0,18; 0,44]	
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	13,3	13,8
Riska attiecība (95% TI)	1,07 [0,70; 1,63]	
PLD	n = 126	
PFS mediāna (mēneši)	3,5	5,1
Riska attiecība (95% TI)*	0,53 [0,36; 0,77]	
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	14,1	13,7
Riska attiecība (95% TI)	0,91 [0,61; 1,35]	

Dzemes kakla vēzis

GOG-0240

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

Kopā randomizēti 452 pacienti, kas saņēma vai nu:

- paklitakselu 135 mg/m² intravenozi 24 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m² intravenozi 2. dienā vienu reizi 3 nedēļās; vai
paklitakselu 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m² intravenozi 2. dienā vienu reizi 3 nedēļās;
vai paklitakselu 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m² intravenozi 1. dienā vienu reizi 3 nedēļās;
- paklitakselu 135 mg/m² intravenozi 24 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m² intravenozi 2. dienā plus bevacizumabu 15 mg/kg intravenozi 2. dienā vienu reizi 3 nedēļās; vai
paklitakselu 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m² intravenozi 2. dienā plus bevacizumabu 15 mg/kg intravenozi 2. dienā vienu reizi 3 nedēļās; vai
paklitakselu 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un cisplatīnu 50 mg/m² intravenozi 1. dienā plus bevacizumabu 15 mg/kg intravenozi 1. dienā vienu reizi 3 nedēļās;
- paklitakselu 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un topotekānu 0,75 mg/m² intravenozi 30 minūtēs 1. – 3. dienā vienu reizi 3 nedēļās;
- paklitakselu 175 mg/m² intravenozi 3 stundās 1. dienā un topotekānu 0,75 mg/m² intravenozi 30 minūtēs 1. – 3. dienā plus bevacizumabu 15 mg/kg intravenozi 1. dienā vienu reizi 3 nedēļās.

Piemērotiem pacientiem bija persistējoša, recidivējoša vai metastātiska plakanšūnu karcinoma, plakanšūnu adenokarcinoma vai dzemes 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.

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

No sākotnēji 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), persistējoša/recidivējoša slimība (83,6% tikai ķīmijterapijas grupā un 82,8% ķīmijterapijas+ bevacizumaba grupā), 1–2 metastāžu lokalizācijas (72,0% tikai ķīmijterapijas grupā un 76,2% ķīmijterapijas+ bevacizumaba grupā), skarti limfmezgli (50,2% tikai ķīmijterapijas grupā un 56,4% ķīmijterapijas+ bevacizumaba grupā), nebija lietojuši platīnu saturošus līdzekļus ≥ 6 mēnešiem (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 parādīti atbilstoši ārstēšanai ar bevacizumabu un atbilstoši pētījumā izmantotajai ārstēšanai attiecīgi 25. un 26. tabulā.

25. tabula. GOG-0240 pētījuma efektivitātes rezultāti atbilstoši ārstēšanai ar bevacizumabu

	Kīmijterapija (n = 225)	Kīmijterapija + 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		
Pacienti ar atbildes reakciju (atbildes reakcijas rādītājs ²)	76 (33,8%)	103 (45,4%)
Atbildes reakcijas rādītāja 95% TI ³	[27,6%, 40,4%]	[38,8%, 52,1%]
Atbildes reakcijas atšķirība	11,60%	
Atbildes reakcijas atšķirības 95% TI ⁴	[2,4%, 20,8%]	
P vērtība (hī kvadrāta tests)	0,0117	

¹ Kaplan-Meier aprēķina rezultāti.

² Pacienti un pacientu procentuālais īpatsvars ar labāko kopējo atbildes reakciju – apstiprinātu CR vai PR; procentuālais rādītājs aprēķināts pacientiem ar kvantitatīvi raksturojamu slimību pētījuma sākumā.

³ 95% TI vienam binoma paraugam, izmantojot *Pearson-Clopper* metodi.

⁴ Aptuvenus 95% TI divu sastopamības biežumu atšķirībai, izmantojot *Hauck-Anderson* metodi.

⁵ log-rank tests (stratificēts).

⁶ Primārā analīze tika veikta pēc datubāzes slēgšanas 2012. gada 12. decembrī, un tā ir uzskatāma par galīgo analīzi.

⁷ Novērojumu rezultātu analīze tika veikta pēc datubāzes slēgšanas 2014. gada 7. martā.

⁸ p vērtība ir norādīta tikai aprakstošiem mērķiem.

26. tabula. GOG-0240 pētījuma kopējās dzīvildzes rezultāti atbilstoši pētījumā lietotajai ārstēšanai

Terapiju salīdzinājums	Citi faktori	Kopējā dzīvildze saskaņā ar primāro analīzi ¹ Riska attiecība (95% TI)	Kopējā dzīvildze – novērojumu rezultātu analīze ² Riska attiecība (95% TI)
Bevacizumabs, salīdzinot ar terapiju bez bevacizumaba	Cisplatīns + paklitaksels	0,72 (0,51, 1,02) (17,5 vs. 14,3 mēneši; p = 0,0609)	0,75 (0,55, 1,01) (17,5 vs. 15,0 mēneši; p = 0,0584)
	Topotekāns + paklitaksels	0,76 (0,55, 1,06) (14,9 vs. 11,9 mēneši; p = 0,1061)	0,79 (0,59, 1,07) (16,2 vs. 12,0 mēneši; p = 0,1342)
Topotekāns+paklitaksels, salīdzinot ar cisplatīns+ paklitaksels	Bevacizumabs	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 vs. 17,5 mēneši; p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 vs. 17,5 mēneši; p = 0,3769)
	Terapija bez bevacizumaba	1,13 (0,81, 1,57) (11,9 vs. 4,3 mēneši; p = 0,4825)	1,08 (0,80, 1,45) (12,0 vs. 15,0 mēneši; p = 0,6267)

¹ Primārā analīze tika veikta pēc datubāzes slēgšanas 2012. gada 12. decembrī, un tā ir uzskatāma par galīgo analīzi

² Novērojumu rezultātu analīze tika veikta pēc datubāzes slēgšanas 2014. gada 7. martā; visas p vērtības ir norādītas tikai aprakstošiem mērķiem

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās krūts vēža, kolorektālās adenokarcinomas, plaušu vēža (sīksūnu un nesīksūnu vēzis), un nieru un nieru bļodiņu vēža (izņemot nefroblastomas, nefroblastomatozes, gaišo šūnu karcinomas, mezoblastiskās nefromas, nieru medulārās daļas karcinomas, nieru rabdoīdā audzēja,

olnīcu karcinomas (izņemot rabdomiosarkomas un dzimumšūnu audzējus), olvadū karcinomas (izņemot rabdomiosarkomas un dzimumšūnu audzējus), peritoneālas karcinomas (izņemot blastomas un sarkomas) un dzemdes kakla un dzemdes ķermeņa karcinomas gadījumā.

Augstas malignitātes pakāpes glioma

Pretaudzēju aktivitāte netika novērota divos iepriekš veiktos pētījumos, kuros piedalījās kopumā 30 bērni vecāki par 3 gadiem ar recidivējošu vai progresējošu augstas malignitātes pakāpes gliomu, kas tika ārstēta ar bevacizumabu un irinotekānu (CPT-11). Informācija, 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 malignitātes pakāpes gliomu, kas nav skārusi smadzeņu tiltu (tai skaitā astoņi bērni ar IV pakāpes glioblastomu (pēc PVO klasifikācijas), deviņi bērni ar III pakāpes anaplastisku astrocitomu un viens bērns ar III pakāpes anaplastisku oligodendrogliomu) tika ārstēti ar 10 mg/kg lielām bevacizumaba devām monoterapijas veidā, saņemot tās ar divu nedēļu intervālu, pēc tam terapiju līdz slimības progresēšanai turpinot, vienu reizi divās 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 (dzimuši no 2005.-2008.g.) bērni ar recidivējošu vai progresējošu augstas malignitātes pakāpes gliomu (trim un deviņiem bērniem bija attiecīgi IV un III pakāpes glioma (pēc PVO klasifikācijas)) tika ārstēti ar 10 mg/kg lielām bevacizumaba un 125 mg/m² lielām irinotekāna devām, ievadot ik pēc divām nedēļām. Pilnīga atbildes reakcija, kas atbilst Makdonalda kritērijiem, netika novērota, bet divos gadījumos tika novērota daļēja atbildes reakcija.

Randomizētā II fāzes pētījumā (BO25041) kopumā 121 pacients, kuru vecums bija no ≥ 3 līdz < 18 gadiem, ar pirmreizēji diagnosticētu supratentoriālu vai infratentoriālu smadzenīšu vai pedunkulāru augstas malignitātes pakāpes gliomu (*high-grade glioma*, HGG), saņēma pēcoperācijas staru terapiju (ST) un adjuvantu temozolomīda (T) terapiju kopā ar bevacizumabu vai bez tā: 10 mg/kg ik pēc 2 nedēļām intravenozi.

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

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

Miksto 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 miksto audu sarkoma, kas nebija rabdomiosarkoma, saņēma standarta terapiju (indukcija ar IVADO/IVA± lokāla terapija, kam sekoja balstterapija ar vinorelbīnu un ciklofosfamīdu) kopā ar bevacizumabu (2,5 mg/kg nedēļā) vai bez tā; kopējais ārstēšanas ilgums bija aptuveni 18 mēneši. Galīgās primārās analīzes laikā, neatkarīgai centrālajai vērtēšanas komitejai, vērtējot primāro mērķa kritēriju EFS, statistiski nozīmīgu atšķirību starp abām ārstēšanas grupām nekonstatēja: RA bija 0,93 (95% TI: 0,61, 1,41; p vērtība =

0,72). Neatkarīgā centrālā pārskatā nelielam skaitam pacientu, kuriem pētījuma sākumā 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 pacientiem (36,0%, 95% TI: 25,2%, 47,9%) ķīmijterapijas grupā un 34/63 pacientiem (54,0%, 95% TI: 40,9%, 66,6%) Bv + ķīmijterapijas grupā. Galīgā OS analīze pierādīja, ka bevacizumaba pievienošana ķīmijterapijai nesniedza ievērojamu klīnisku ieguvumu šajā pacientu populācijā.

Bevacizumaba pievienošana standarta terapijai klīniskā pētījumā BO20924 nesniedza klīnisku ieguvumu 71 novērtējamam pediatriskam pacientam (vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem) ar metastātisku rabdomiosarkomu un citu mīksto audu sarkomu, kas nebija rabdomiosarkoma (informāciju par lietošanu bērniem 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 pediatriskajā populācijā šķietami bija laba panesamība.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Izkliede

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

Biotransformācija

Bevacizumaba metabolisma novērtējums trušiem pēc ^{125}I -bevacizumaba vienreizējās 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, ieskaitot endotēlija šūnas, un nav pakļauts galvenokārt izvadīšanai caur nierēm un aknām. IgG saistīšanās ar FcRn receptoriem nodrošina aizsardzību pret šūnu metabolismu un ilgstošu terminālo eliminācijas pusperiodu.

Eliminācija

Sieviešu un vīriešu dzimuma pacientiem vidējais klīrenss ir attiecīgi 0,188 un 0,220 l dienā. Pēc korekcijas atbilstoši ķermeņa masai, vīriešu dzimuma pacientiem bevacizumaba klīrensa ātrums bija par 17% lielāks nekā sieviešu dzimuma pacientēm. Saskaņā ar divu nodalījumu modeli eliminācijas pusperiods tipiskām sieviešu 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 koncentrācijām 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, lai novērtētu bevacizumaba farmakokinētiku pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, nav veikti, jo nieres nav nozīmīgākais bevacizumaba metabolisma vai izvadīšanas orgāns.

Aknu darbības traucējumi

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

Pediatrikā populācija

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

Pediatrikās populācijas FK modelī tika labi raksturota bevacizumaba farmakokinētika 70 pacientiem pētījumā BO20924 (1,4 līdz 17,6 gadi; 11,6 līdz 77,5 kg) un 59 pacientiem pētījumā BO25041 (1 līdz 17 gadi; 11,2 līdz 82,3 kg). Pētījumā BO20924 bevacizumaba iedarbība kopumā bija mazāka nekā 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 *Macaca* pērtiķiem, kas ilga līdz 26 nedēļām, augšanas zonas displāzija tika novērota jauniem dzīvniekiem, kuriem nebija slēgušās augšanas plātnītes, ja bevacizumaba vidējā koncentrācija serumā bija zemāka par paredzamo vidējo terapeitisko koncentrāciju serumā cilvēkiem. Tika pierādīts, ka truši bevacizumabs kavēja brūču dzīšanu, ja tika lietotas 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 sieviešu fertilitāti, jo atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta olnīcu folikulu nobriešanas kavēšana un *corpora lutea* samazināšanās/trūkums un ar to saistīta olnīcu un dzemdes masas samazināšanās, kā arī menstruālo ciklu skaita samazināšanās.

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

Trehalozes dihidrāts
Nātrijs fosfāts
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Flakons (neatvērts)

4 gadi (100 mg/4 ml).
4 gadi (400 mg/16 ml).

Zāles pēc atšķaidīšanas

Ir pierādīts, ka lietošanas laikā ķīmiska un fizikāla stabilitāte saglabājas 60 dienas 2°C – 8°C temperatūrā un 7 dienas temperatūrā līdz 30°C pēc atšķaidīšanas nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām. No mikrobioloģijas viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, tad par lietošanai gatava šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs, parasti uzglabāšanas laikam nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām 2°C – 8°C temperatūrā, ja pagatavošana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). 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 šķīduma flakonā (I klases stikla) ar hlorbutilgumijas aizbāzni ir 100 mg bevacizumaba.
Iepakojuma lielumi: 1 un 10 flakoni.

16 ml šķīduma flakonā (I klases stikla) ar hlorbutilgumijas aizbāzni ir 400 mg bevacizumaba.
Iepakojuma lielumi: 1, 2 un 10 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vegzelma jāpagatavo veselības aprūpes speciālistam, ievērojot aseptikas noteikumus, lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti. Jāizmanto sterila adata un šļirce, lai sagatavotu Vegzelma.

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 Vegzelma daudzumu var atšķaidīt ar 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām līdz kopējam tilpumam 100 ml.

Parenterāli lietojamās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai tajās nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa.

Nav novērota Vegzelma un poliolefīna infūzijas maisu vai sistēmu nesaderība.

Vegzelma paredzēts tikai vienreizējai lietošanai, jo nesatur konservantus. Visas neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Vegzelma 100 mg
EU/1/22/1667/001
EU/1/22/1667/003

Vegzelma 400 mg
EU/1/22/1667/002
EU/1/22/1667/004
EU/1/22/1667/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 17. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

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

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Korejas Republika

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Vācija

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francija

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès) Cerdanyola del Vallès
08290 Barselona
Spānija

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
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 atsaucē 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 atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vegzelma 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
bevacizumab

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

Katrs flakons satur 100 mg bevacizumaba 4 ml koncentrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Trehalozes dihidrāts, nātrijs fosfāts, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons 4 ml

10 flakoni 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

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1667/001 1 flakons
EU/1/22/1667/003 10 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vegzelma 25 mg/ml sterils koncentrāts
bevacizumab
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg/4 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vegzelma 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
bevacizumab

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

Katrs flakons satur 400 mg bevacizumaba 16 ml koncentrāta.

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Trehalozes dihidrāts, nātrija fosfāts, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons 16 ml
2 flakoni 16 ml
10 flakoni 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

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1667/002 1 flakons
EU/1/22/1667/004 10 flakoni
EU/1/22/1667/005 2 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vegzelma 25 mg/ml sterils koncentrāts
bevacizumab
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

400 mg/16 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Vegzelma 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai bevacizumab

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

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Vegzelma un kādam nolūkam tās lieto

Vegzelma satur aktīvo vielu bevacizumabu, kas ir humanizēta monoklonālā antivielas (olbaltumvielas veids, ko normāli ražo organisma imūnā sistēma, lai palīdzētu organismam aizsargāties pret infekcijām un vēzi). Bevacizumabs selektīvi saistās ar olbaltumvielu, ko sauc par cilvēka asinsvadu endotēlija augšanas faktoru (VEGF) un kas atrodas asinsvadu un limfvadu iekšējā slānī. Olbaltumviela VEGF izraisa asinsvadu izaugšanu 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.

Vegzelma ir zāles, ko lieto progresējoša resnās vai taisnās zarnas vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Vegzelma tiks nozīmēts kombinācijā ar ķīmijterapiju, kuras sastāvā ir fluorpirimidīna preparāts.

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

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

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

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

Vegzelma lieto 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, Vegzelma tiks nozīmēts kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu.

Lietojot Vegzelma pieaugušiem pacientiem ar progresējošu epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kuriem slimība atkārtojusies ne mazāk kā 6 mēnešus pēc pēdējās reizes, kad viņi

ārstēti ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, to lietos kombinācijā ar karboplatīnu un gemcitabīnu vai karboplatīnu un paklitakselu.

Lietojot pieaugušiem pacientiem ar progresējošu epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, ja slimība atkārtojas 6 mēnešu laikā pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa, kurā ietverts platīnu saturošs līdzeklis, Vegzelma tiks lietots kombinācijā ar paklitakselu vai topotekānu, vai pegilētu liposomālu doksorubicīnu.

Vegzelma lieto arī persistējoša, recidivējoša vai metastātiska dzemdes kakla vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Vegzelma lietos kombinācijā ar paklitakselu un cisplatīnu vai arī ar paklitakselu un topotekānu, pacientiem, kuri nevar saņemt platīna terapiju.

2. Kas Jums jāzina pirms Vegzelma lietošanas

Nelietojiet Vegzelma šādos gadījumos:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Vegzelma lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Vegzelma var paaugstināt atveru veidošanās risku zarnu sieniņās. Ja Jums ir traucējumi, kas izraisa iekaisumu vēdera dobumā (piemēram, divertikulīts, kuņģa čūla, kolīts, kas saistīts ar ķīmijterapiju), lūdzu, pārrunājiet to ar savu ārstu;
- Vegzelma var paaugstināt patoloģiska savienojuma veidošanos starp diviem orgāniem vai asinsvadiem. Savienojuma veidošanās risks starp maksti un kādu zarnu daļu var paaugstināties, ja Jums ir persistējošs, 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;
- Vegzelma var paaugstināt smagu ādas vai dziļāku zemādas slāņu infekciju rašanās risku, jo īpaši, ja Jums ir atveres zarnu sieniņā vai brūču dzīšanas traucējumi;
- Vegzelma var paaugstināt augsta asinsspiediena sastopamību. Ja Jums ir augsts asinsspiediens, kas netiek labi kontrolēts, lietojot zāles pret augstu asinsspiedienu, lūdzu, konsultējieties ar ārstu, jo pirms Vegzelma terapijas sākšanas ir svarīgi pārliecināties, ka Jūsu asinsspiediens tiek kontrolēts;
- Ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sieniņas paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sieniņā;
- 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 risks artērijās (noteikta veida asinsvadi). Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, jo trombi var izraisīt sirdslēkmi un insultu;

- Vegzelma var paaugstināt arī trombu veidošanās risku vēnās (noteikta veida asinsvadi);
- šīs zāles var izraisīt asiņošanu, jo īpaši ar audzēju saistītu asiņošanu. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, ja Jums vai kādam no Jūsu ģimenes locekļiem ir nosliece uz asinsreces traucējumiem vai ja Jūs jebkāda iemesla dēļ lietojat zāles, kas šķīdina asinis;
- Vegzelma var izraisīt asiņošanu galvas smadzenēs vai to apvidū. Lūdzu, pārrunājiet to ar ārstu, ja Jums ir metastātisks vēzis, kas skar galvas smadzenes;
- Vegzelma var paaugstināt plaušu asiņošanas risku, kas ietver asiņu atklepošanu vai splaušanu. Lūdzu, pārrunājiet to ar ārstu, ja agrāk esat novērojis šādas pazīmes;
- Vegzelma var paaugstināt sirds vājuma risku. Ir svarīgi, lai Jūsu ārsts zinātu, ja Jūs kādreiz esat lietojis antraciklīnus (piemēram, doksorubicīnu, īpašu ķīmijterapijas veidu, ko lieto dažu vēža veidu ārstēšanai) vai Jums veikta staru terapija krūšu kurvja apvidū, vai Jums ir sirds slimība;
- šīs zāles var izraisīt infekciju un samazinātu neitrofilo leikocītu (asins šūnu veids, kam ir svarīga loma organisma aizsardzībā pret baktērijām) skaitu;
- Vegzelma var izraisīt paaugstinātas jutības (tai skaitā anafilaktisko šoku) un/vai ar infūziju saistītas reakcijas (reakcijas, kas saistītas ar šo zāļu injicēšanu). Lūdzu, pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums iepriekš ir bijušas problēmas pēc injekcijām, piemēram, reibonis/ģībšanas sajūta, elpas trūkums, pietūkums vai ādas izsitumi;
- Vegzelma terapija ir bijusi saistīta ar reti sastopamu neiroloģisku blakusparādību – atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindromu (PRES). Ja Jums ir galvassāpes, redzes izmaiņas, apjukums vai krampji kopā ar augstu asinsspiedienu vai bez tā, Jums jāsaazinās ar savu ārstu.

Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pat tad, ja iepriekš minētie apgalvojumi attiecas tikai uz Jūsu pagātni.

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

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

Jums var ieteikt pirms Vegzelma lietošanas sākuma pārbaudīt zobus.

Bērni un pusaudži

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

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

Citas zāles un Vegzelma

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

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

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

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja esat grūtniece. Vegzelma var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam, jo tas var apturēt jaunu asinsvadu veidošanos. Ārsts informēs Jūs par nepieciešamību lietot kontracepcijas līdzekļus Vegzelma terapijas laikā un vēl vismaz sešus mēnešus pēc Vegzelma pēdējās devas lietošanas.

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

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

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

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Svarīga informācija par kādu no Vegzelma sastāvdaļām

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

Šīs zāles satur 0,4 mg polisorbāta 20 katrā ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Vegzelma

Devas un lietošanas biežums

Nepieciešamā Vegzelma 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. Jūsu ārsts izrakstīs Jums atbilstošu Vegzelma devu. Jūs ārstēs ar Vegzelma vienu reizi divās vai trīs nedēļās. Infūziju skaits, ko Jūs saņemsiet, būs atkarīgs no tā, kāda būs Jūsu atbildes reakcija uz terapiju, – Jums būs jālieto Vegzelma tik ilgi, kamēr tas spēs apturēt audzēja augšanu. Jūsu ārsts apspriedīs to ar Jums.

Lietošanas metode un veids

Vegzelma ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Atkarībā no Jums ordinētās devas viss Vegzelma flakona saturs vai daļa no tā pirms lietošanas tiks atšķaidīts ar nātrija hlorīda šķīdumu. Ārsts vai medmāsa ievadīs Jums šo atšķaidīto Vegzelma šķīdumu intravenozas infūzijas veidā (pilinot vēnā). Pirmā infūzija tiks veikta 90 minūšu laikā. Ja pirmās infūzijas panesamība ir laba, otro infūziju var veikt 60 minūšu laikā. Nākamās infūzijas var veikt 30 minūšu laikā.

Vegzelma lietošana īslaicīgi jāpārtrauc:

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

Vegzelma 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 un ķermeņa tūska;
- zarnu sienas plīsums;
- patoloģisks elpceļu un barības vada, iekšējo orgānu un ādas, maksts un kādas zarnu daļas vai citu, normāli savstarpēji nesavienotu audu cauruļveida savienojums vai kanāls (fistula), kuru Jūsu ārsts atzinis par smagu komplikāciju;
- smagas ādas vai dziļāku zemādas slāņu infekcijas;
- trombs (asins receklis) artērijās;
- trombs plaušu asinsvados;
- jebkura smaga asiņošana.

Ja esat lietojis Vegzelma vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Vegzelma

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

Ja pārtraucat lietot Vegzelma

Vegzelma terapijas pārtraukšana var apturēt iedarbību uz audzēja augšanu. Nepārtrauciet Vegzelma terapiju, ja vien neesat apspriedis to ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam 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.

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

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, pietūkums vai izsitumi, drebuļi un trīce, slikta dūša vai vemšana, pietūkums, reibonis, paātrināta sirdsdarbība un samaņas zudums.

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

Smagas blakusparādības, kas var būt **ļoti biežas** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), ir:

- augsts asinsspiediens;
- plauktu un pēdu tirpšana un nejutīgums;
- asins šūnu, tai skaitā 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 rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem), ir:

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

Smagas blakusparādības, kas var būt **retas** (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem), ir:

- pēkšņa smaga alerģiska reakcija ar apgrūtinātu elpošanu, pietūkumu, reiboni, paātrinātu sirdsdarbību, svīšanu un sāpīgas zudumu (anafilaktiskais šoks).

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

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

- negatīva ietekme uz sievietes reproduktīvām spējām (turpmākos ieteikumus skatīt rindkopās pēc nevēlamo blakusparādību saraksta);
- galvas smadzeņu patoloģija (atgriezeniskas mugurējas encefalopātijas sindroms PRES) ar tādiem simptomiem kā krampji (lēkmes), galvassāpes, apjukums un redzes izmaiņas;
- simptomi, kas liecina par izmaiņām smadzeņu darbībā (galvassāpes, redzes izmaiņas, apjukums, vai lēkmes), un paaugstināts asinsspiediens;
- asinsvadu sienas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienā (aneirismas un artēriju disekcijas);
- ļoti sāka 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 atvemtajās masās);
- asiņošana resnās zarnas lejasdaļā;
- smaganu bojājums ar atvērtu žokļa kaulu, kas nedzīst un var būt saistīts ar blakus esošo audu sāpēm un iekaisumu (turpmākos ieteikumus skatīt rindkopās pēc nevēlamo blakusparādību saraksta);
- žultspūšļa plīsums (iespējamie simptomi un pazīmes ir sāpes vēderā, drudzis un slikta dūša/vemšana).

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

Ļoti biežas (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), bet ne nopietnas blakusparādības ir:

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

Biežas (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem), bet ne nopietnas blakusparādības ir:

- balss pārmaiņas un aizsmakums.

Par 65 gadiem vecākiem pacientiem ir paaugstināts šādu blakusparādību risks:

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

Vegzelma var izraisīt arī šādas laboratorisko analīžu, ko veic Jūsu ārsts, izmaiņas. Tās ietver samazinātu balto asins šūnu, it īpaši neitrofilo leikocītu (viens no balto asins šūnu veidiem, kas palīdz aizsargāties no infekcijas) skaitu, olbaltumvielas urīnā, pazeminātu kālija, nātrija vai fosfora (minerāls) līmeni asinīs; paaugstinātu cukura līmeni asinīs, paaugstinātu sārmainās fosfatāzes (enzīms) līmeni asinīs; paaugstinātu kreatinīna (olbaltumviela, ko nosaka asinsanalīzēs, lai redzētu, cik laba ir

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

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

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

Vegzelma ir pētīts un izstrādāts, lai, injicējot to asinsplūsmā, ārstētu vēzi. Tas nav pētīts vai izstrādāts injicēšanai acī. Tādēļ tas nav reģistrēts šāda veida lietošanai. Kad bevacizumabu 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 [kontakta informāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vegzelma

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Šķīdums infūzijām jālieto tūlīt pēc atšķaidīšanas. Ja pēc atšķaidīšanas tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C līdz 8°C temperatūrā, ja vien infūzijas šķīdums nav sagatavots sterilā vidē. Ja atšķaidīšana notikusi sterilā vidē, Vegzelma 60 dienas ir stabils 2°C līdz 8°C temperatūrā un papildu 7 dienas 2°C līdz 30°C temperatūrā.

Nelietojiet Vegzelma, ja pirms ievadīšanas pamanāt kādas daļiņas vai krāsas pārmaiņas.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vegzelma satur

- Aktīvā viela ir bevacizumabs. Katrs ml koncentrāta satur 25 mg bevacizumaba, kas pēc ieteiktās atšķaidīšanas atbilst 1,4–16,5 mg/ml.
Katrs 4 ml flakons satur 100 mg bevacizumaba, kas pēc ieteiktās atšķaidīšanas atbilst 1,4 mg/ml.
Katrs 16 ml flakons satur 400 mg bevacizumaba, kas pēc ieteiktās atšķaidīšanas atbilst 16,5 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir trehalozes dihidrāts, nātrijs fosfāts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

Vegzelma ārējais izskats un iepakojums

Vegzelma ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Koncentrāts ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši brūns šķidrums stikla flakonā ar gumijas aizbāzni. Katrā flakonā ir 100 mg bevacizumaba 4 ml šķīduma vai 400 mg bevacizumaba 16 ml šķīduma. Katrā Vegzelma iepakojumā ir 1 flakons, 2 flakoni vai 10 flakoni.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

Ražotājs

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Vācija

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francija

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès) Cerdanyola del Vallès
08290 Barcelona
Spānija

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France

CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tālr.: +36 1 231 0493

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>.

Citi informācijas avoti

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

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par bevacizumaba periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par hialīna okluzīvu glomerulāru mikroangiopātiju, tostarp dažos gadījumos pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu, kā arī pamatojoties uz ticamo darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp bevacizumabu un hialīna okluzīvu glomerulāru mikroangiopātiju ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka ir attiecīgi jāgroza bevacizumabu saturošu zāļu informācija.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par bevacizumabu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur bevacizumabu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.