

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alymsys 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Kiekviename 4 ml tūrio flakone yra 100 mg bevacizumabo.

Kiekviename 16 ml tūrio flakone yra 400 mg bevacizumabo.

Vaistinio preparato skiedimo ir ruošimo rekomendacijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Bespalvis, gelsvas arba rusvas opalescuojantis skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

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

Alymsys derinant su kapecitabinu skiriama kaip pirmojo pasirinkimo vaisto gydyti metastazavusiu krūties vėžiu sergančius suaugusius pacientus, kuriems kiti chemoterapijos preparatai, įskaitant taksanus ir antraciklinus, laikomi netinkamais. Pacientams, kurie per pastaruosius 12 mėnesių vartojo pagalbinę taksanų ir antraciklinų darinių chemoterapiją, neturėtų būti skiriamas gydymas Alymsys derinyje su kapecitabinu. Kitos informacijos, pvz., apie HER2 rodmenį, prašome žiūrėti 5.1 skyriuje.

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

Alymsys derinant su erlotinibu skiriama pirmaeiliam suaugusių pacientų, sergančių neoperuojamu progresavusiu, metastazavusiu ar recidyvuojančiu noplakščialūsteliniu nesmulkiaūsteliniu plaučių vėžiu, kai nustatyta epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EGFR) aktyvinančių mutacijų, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

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

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

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

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

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Nepurtykite flakono.

Alymsys reikia vartoti prižiūrint priešnavikinių vaistinių preparatų vartojimo patirties turinčiam gydytojui.

Dozavimas

Metastazavusi gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma (mGTK)

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

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

Metastazavęs krūties vėžys (mKV)

Rekomenduojama Alymsys dozė – po 10 mg/kg kūno svorio, kuri lašinama į veną kartą kas 2 savaites, arba po 15 mg/kg kūno svorio, kuri lašinama į veną kas 3 savaites.

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

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (NSLPV)

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

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

Rekomenduojama Alymsys dozė – po 7,5 mg/kg arba 15 mg/kg kūno svorio, kuri lašinama į veną kartą kas 3 savaites.

Klinikinis palankus poveikis NSLPV sergantiems pacientams įrodytas vartojant ir 7,5 mg/kg, ir 15 mg/kg dozes (žr. 5.1 skyrių).

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

Pirmaeilis gydymas neplokščialąstelinio NSLPV sergantiems pacientams kartu su erlotinibu, kai nustatyta aktyvinančių EGFR mutacijų

EGFR mutacijos tyrimą reikia atlikti prieš pradėdant gydymą Alymsys ir erlotinibo deriniu. Svarbu pasirinkti gerai validuotą ir patvirtintą tyrimo metodologiją, kad būtų išvengta klaidingai neigiamų ar klaidingai teigiamų mutacijų nustatymo rezultatų.

Rekomenduojama kartu su erlotinibu skiriama Alymsys dozė yra po 15 mg/kg kūno svorio, kuri lašinama į veną kartą kas 3 savaites.

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

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

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

Rekomenduojama Alymsys dozė yra po 10 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 2 savaites.

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

Epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ir pirminis pilvaplėvės vėžys

Pirmaeilis gydymas

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

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

Platinos preparatams jautrios recidyvavusios ligos gydymas

Alymsys skiriama arba kartu su karboplatina ir gemcitabinu 6 gydymo ciklus ir iki 10 ciklų, arba kartu su karboplatina ir paklitakseliu 6 gydymo ciklus ir iki 8 ciklų, o toliau skiriama vien Alymsys, kol liga pradeda progresuoti. Rekomenduojama Alymsys dozė yra po 15 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 3 savaites.

Platinos preparatams atsparios recidyvavusios ligos gydymas

Alymsys skiriama kartu su vienu iš toliau nurodytų preparatų: paklitakseliu, topotekanu (vartojamu kartą per savaitę) ar pegiliuotu liposominiu doksorubicinu. Rekomenduojama Alymsys dozė yra po 10 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 2 savaites. Kai Alymsys skiriama kartu su topotekanu (vartojamu 1–5-ąją dienomis kiekvieno 3 savaitių trukmės ciklo metu), rekomenduojama

Alymsys dozė yra po 15 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 3 savaites. Gydomą rekomenduojama tęsti, kol liga pradės progresuoti ar pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis (žr. informaciją apie MO22224 tyrimą 5.1 skyriuje).

Gimdos kaklelio vėžys

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

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

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

Ypatingos pacientų grupės

Senyviems pacientams

Pacientams ≥ 65 metų amžiaus dozės keisti nereikia.

Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija, vaisto saugumas ir veiksmingumas netirtas (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, vaisto saugumas ir veiksmingumas netirtas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

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

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

Vartojimo metodas

Alymsys skirtas leisti į veną. Pradinę Alymsys dozę reikia infuzuoti į veną per 90 minučių. Jeigu pirmoji infuzija gerai toleruojama, antrąją dozę galima infuzuoti per 60 minučių. Jeigu 60 minučių infuzija gerai toleruojama, visas kitas dozes galima infuzuoti per 30 minučių.

Vaistinio preparato negalima į veną suleisti staiga arba iš karto.

Jeigu atsiranda nepageidaujamų reakcijų, dozės mažinti nerekomenduojama. Jei būtina, gydymą reikia visiškai nutraukti arba laikinai sustabdyti, kaip nurodyta 4.4 skyriuje.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje. Alymsys infuzinių tirpalų negalima vartoti kartu su gliukozės tirpalais arba su jais maišyti. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Padidėjęs jautrumas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (angl. „Chinese hamster ovary“, CHO) ląstelių produktams arba kitiems rekombinantiniams žmogaus arba humanizuotiems antikūnams.
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

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

Skrandžio ir žarnų perforacijos ir fistulės (žr. 4.8 skyrių)

Bevacizumabu gydomiems pacientams gali padidėti virškinimo trakto perforacijos bei tulžies pūslės perforacijos rizika. Pacientams, sergantiems metastazavusia gaubtinės ar tiesiosios žarnos karcinoma, virškinimo trakto perforacijos riziką didinantis veiksnys gali būti uždegiminis procesas pilve, todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sirgusioms ir bevacizumabo vartojusioms pacientėms anksčiau skirta radioterapija yra skrandžio ir žarnų perforacijos riziką didinantis veiksnys, ir visoms pacientėms, kurioms pasireiškė skrandžio ir žarnų trakto perforacija, anksčiau buvo skirta radioterapija. Pacientams, kuriems perforavo skrandis ar žarnos, vaistinio preparato reikia išvis nebeskirti.

Virškinimo trakto ir makšties fistulės tyrimo GOG-0240 metu

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms skiriama bevacizumabo, padidėja fistulių tarp makšties ir bet kurios virškinimo trakto dalies (virškinimo trakto ir makšties fistulių) susidarymo rizika. Anksčiau skirta radioterapija yra reikšmingas virškinimo trakto ir makšties fistulių susidarymo riziką didinantis veiksnys, ir visoms pacientėms, kurioms susidarė virškinimo trakto ir makšties fistulių, anksčiau buvo skirta radioterapija. Vėžio recidyvas anksčiau skirtos radioterapijos lauke yra papildomas svarbus virškinimo trakto ir makšties fistulių susidarymo riziką didinantis veiksnys.

Ne virškinimo trakto fistulės (žr. 4.8 skyrių)

Bevacizumabu gydomiems pacientams gali būti padidėjusi fistulių susidarymo rizika. Pacientams, kuriems atsiranda tracheozofaginė (TE) fistulė arba bet kokia 4 laipsnio fistulė (pagal JAV nacionalinio vėžio instituto – bendruosius nepageidaujamų reiškinių toksiškumo kriterijus (NVI-BNRTK), 3 versiją), gydymą Alymsys reikia išvis nutraukti. Apie tolesnį pacientų gydymą bevacizumabu, atsiradus kitokių fistulių, informacijos turima mažai.

Vidinės fistulės, atsiradusios ne virškinimo trakte, atvejais reikia apsvarstyti – ar nereikia Alymsys išvis nebeskirti.

Žaizdos gijimo komplikacijos (žr. 4.8 skyrių)

Bevacizumabas gali nepalankiai veikti žaizdos gijimą. Gauta pranešimų apie sunkias mirtį lėmusias žaizdos gijimo komplikacijas, įskaitant anastomozų komplikacijas. Gydyti Alymsys negalima pradėti mažiausiai 28 dienas po sudėtingos operacijos arba kol operacinė žaizda visiškai neužgijus. Pacientams, kuriems gydymo laikotarpiu atsiranda žaizdos gijimo komplikacijų, vaisto reikia nebeskirti tol, kol žaizda visiškai užgis. Gydymą vaistiniu preparatu reikia nutraukti, kai planuojama operacija.

Gauta pranešimų apie bevacizumabo vartojusiems pacientams pasireiškusius retus nekrotizuojančio fascito, įskaitant mirtį lėmusius, atvejus. Ši būklė paprastai yra antrinė žaizdos gijimo komplikacijų, virškinimo trakto perforacijos ar fistulės susidarymo pasekmė. Pacientams, kuriems išsivysto nekrotizuojantis fascitas, gydymą Alymsys reikia nutraukti bei nedelsiant skirti tinkamas gydymo priemones.

Hipertenzija (žr. 4.8 skyrių)

Pastebėta, kad bevacizumabu gydytiems pacientams dažniau buvo hipertenzija. Klinikiniai saugumo tyrimo duomenys leidžia manyti, kad hipertenzijos dažnis turbūt priklauso nuo dozės. Prieš pradėdant gydyti Alymsys jau esanti hipertenzija turi būti tinkamai kontroliuojama. Apie bevacizumabo poveikį pacientams, sirgusiems nekontroliuojama hipertenzija prieš gydymo pradžią, informacijos nėra.

Paprastai gydymo laikotarpiu rekomenduojamas kraujospūdžio monitoringas.

Dažniausiai hipertenzija buvo pakankamai kontroliuojama vartojant paciento individualiai situacijai tinkamą standartinį antihipertenzinį gydymą. Pacientams, kuriems taikoma cisplatinos darinių chemoterapija, hipertenzijai gydyti patartina diuretikų nevartoti. Jeigu ryškios hipertenzijos nepavyksta adekvačiai kontroliuoti antihipertenziniais vaistais arba pacientui kyla hipertenzinė krizė ar atsiranda hipertenzinė encefalopatija, gydymą Alymsys reikia išvis nutraukti.

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

Gaunama retų pranešimų, kad bevacizumabu gydytiems pacientams atsiranda požymių ir simptomų, kurie būdingi UGES, retai pasitaikančiam nervų sistemos sutrikimui, kurio metu, tarp kitų, gali būti šie požymiai ir simptomai: traukuliai, galvos skausmas, pakitusi psichinė būseną, sutrikęs regėjimas ar žievinis aklumas, susiję su hipertenzija arba be jos. UGES diagnozę reikia patvirtinti smegenų vaizdiniu, geriausia magnetinio rezonanso tomografijos (MRT), tyrimu. Pacientams, kuriems išryškėja UGES, rekomenduojamas specifinis simptominis gydymas, įskaitant hipertenzijos kontroliavimą, kartu nutraukiant Alymsys vartojimą. Ar pacientams, kuriems anksčiau buvo UGES, saugu vėl skirti bevacizumabo, nežinoma.

Proteinurija (žr. 4.8 skyrių)

Bevacizumabu gydomiems pacientams, kuriems buvo hipertenzija, gali būti didesnė proteinurijos rizika. Yra duomenų, kad visų laipsnių (pagal JAV nacionalinio vėžio instituto – bendruosius nepageidaujamų reiškinių toksiškumo kriterijus [NVI-BNRTK, 3 versiją]) proteinurija gali būti susijusi su doze. Prieš skiriant vaisto ir gydymo juo metu rekomenduojamas proteinurijos monitoringas, atliekant šlapimo analizę. 4-ojo laipsnio proteinurija (nefrozinis sindromas) nustatyta iki 1,4 % pacientų, kuriems buvo skirta bevacizumabo. Pacientams, kuriems atsiranda nefrozinis sindromas (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją), gydymą reikia išvis nutraukti.

Arterijų tromboembolizacija (žr. 4.8 skyrių)

Klinikinių tyrimų metu arterinės tromboembolijos reakcijų, įskaitant smegenų kraujotakos sutrikimus (SKS), praeinančius smegenų išemijos priepuolius (PSIP) ir miokardo infarktus (MI), dažniau pasitaikė pacientams, vartojantiems bevacizumabo kartu su chemoterapiniais vaistais negu tiems, kurie buvo gydomi vien chemoterapiniais vaistinėmis preparatais.

Gydomiems bevacizumabu ir chemoterapiniais vaistais pacientams, kuriems jau buvo arterinė tromboembolizacija, diabetas ar vyresniems nei 65 metų pacientams gydymo metu gresia didesnė tromboembolinių reakcijų rizika. Šiuos pacientus gydyti Alymsys reikia atsargiai.

Pacientams, kuriems atsirado arterinės tromboembolijos reakcijų, gydymą preparatu reikia išvis nutraukti.

Venų tromboembolizacija (žr. 4.8 skyrių)

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

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

Pacientams, kuriems atsiranda gyvybei pavojingų (4 laipsnio) tromboembolinių reakcijų, įskaitant plaučių emboliją (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją), Alymsys vartojimą reikia nutraukti. Pacientus, kuriems yra ≤ 3 laipsnio tromboembolinių reiškinų (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją), būtina atidžiai stebėti.

Kraujavimas

Bevacizumabu gydomiems pacientams yra padidėjusi kraujavimo, ypač su naviku susijusio kraujavimo, rizika. Pacientams, kuriuos gydant bevacizumabu atsiranda 3 arba 4 laipsnio kraujavimas (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją), Alymsys reikia išvis nebeskirti (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai, turintys negydytų CNS metastazių, nustatytų vaizdo gavimo procedūromis arba požymiais ir simptomais, kaip įprasta, iš klinikinių bevacizumabo tyrimų buvo pašalinti. Dėl to randomizuotų klinikinių tyrimų metu kraujavimo į CNS ateiityje rizika šiems pacientams nebuvo įvertinta (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia nuolat stebėti, ar neatsirado kraujavimo į CNS požymių bei simptomų, ir intrakranijinio kraujavimo atveju gydymą Alymsys nutraukti.

Apie bevacizumabo saugumo pobūdį pacientams, sergantiems įgimta hemoragine diateze, įgyta koagulopatija, arba pacientams, prieš bevacizumabo paskyrimą gaunantiems visą antikoaguliantų dozę tromboembolizacijai gydyti, informacijos nėra, nes šie pacientai nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus. Dėl to, prieš skiriant terapiją šiems pacientams, reikia imtis atsargumo priemonių. Tačiau atrodo, kad pacientams, kuriems gydymo metu atsirado venų trombozė ir kurie gydyti visa varfarino doze kartu su bevacizumabu, 3 ar didesnio laipsnio kraujavimas nepadažnėjo (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją).

Kraujavimas iš plaučių/skrepliavimas krauju

Nesmulkialąsteliniu plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kurie gydomi bevacizumabu, gresia sunkaus ir kartais mirtino kraujavimo iš plaučių/skrepliavimo krauju pavojus. Pacientams, kurie neseniai kraujavo iš plaučių/skrepliavo krauju ($> 2,5$ ml raudono kraujo), Alymsys skirti negalima.

Aneurizmos ir arterijų disekacijos

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

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN) (žr. 4.8 skyrių)

Gauta pranešimų, kad klinikinių tyrimų metu atsirado SŠN atitinkančių reakcijų. Šios reakcijos buvo įvairios – nuo besimptomio kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimo iki simptominio SŠN, kurį reikėjo gydyti arba pacientą hospitalizuoti. Alymsys reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems kliniškai reikšminga širdies ir kraujagyslių sistemos liga, pavyzdžiui, anksčiau nustatyta koronarine širdies liga arba staziniu širdies nepakankamumu.

Dauguma pacientų, kuriems išryškėjo SŠN, sirgo metastazavusiu krūties vėžiu ir anksčiau buvo gydyti antraciklinais, jiems anksčiau taikyta kairiosios krūtinės ląstos pusės radioterapija ar buvo kitų SŠN rizikos veiksnių.

AVF3694g tyrimo metu pacientams, kuriems buvo skiriamas gydymas antraciklinais ir kurie anksčiau pastarųjų vaistų nebuvo vartoję, nebuvo pastebėta padidėjusio visų sunkumo laipsnių SŠN pasireiškimo dažnio, lyginant antraciklinų ir bevacizumabo vartojusiųjų grupę su vien antraciklinų vartojusiųjų grupe. 3 laipsnio ar sunkesnio SŠN atvejų kiek dažniau pasireiškė pacientams, vartojusiems bevacizumabo kartu su chemoterapija, nei tiems, kuriems buvo skiriama vien chemoterapija. Tai atitinka ir kitų tyrimų, kuriuose dalyvavo metastazavusiu krūties vėžiu sergantys pacientai ir kurių metu šiems pacientams kartu nebuvo skiriamas gydymas antraciklinais, rezultatus (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją) (žr. 4.8 skyrių).

Neutropenija ir infekcijos (žr. 4.8 skyrių)

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

Padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinį šoką) ir (arba) infuzijos sukeltos reakcijos (žr. 4.8 skyrių)

Pacientams gali būti infuzijos ir (arba) padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinį šoką) pasireiškimo pavojus. Bevacizumabo infuzijos metu ir po jos rekomenduojama pacientą atidžiai stebėti, kaip ir atliekant bet kokio humanizuoto monokloninio antikūno infuziją. Jei reakcija pasireiškia, infuziją reikia nutraukti ir pradėti tinkamą gydymą. Sisteminga premedikacija yra nepagrįsta.

Žandikaulio osteonekrozė (ŽON) (žr. 4.8 skyrių)

Gauta pranešimų apie pasireiškusių ŽON atvejus vėžiu sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi bevacizumabu; daugeliui pacientų anksčiau arba kartu su bevacizumabu buvo skiriama į veną švirkščiamų bisfosfonatų, kurių vartojimas yra žinomas ŽON pasireiškimo rizikos veiksnys. Reikia laikytis atsargumo priemonių, kai Alymsys ir intraveninių bisfosfonatų skiriama kartu arba vieną po kito.

Invazinės odontologinės procedūros taip pat yra žinomas rizikos veiksnys. Prieš pradėdant skirti gydymą Alymsys reikia apsvarstyti odontologinio ištyrimo ir tinkamų profilaktinių odontologinių priemonių būtinybę. Jei įmanoma, pacientams, kurie anksčiau vartojo arba šiuo metu vartoja į veną švirkščiamų bisfosfonatų, reikia vengti invazinių odontologinių procedūrų.

Vartojimas į stiklakūnį

Alymsys farmacinė forma nėra sukurta vartoti į stiklakūnį.

Akies sutrikimai

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

Sisteminis poveikis vaisto vartojant į stiklakūnį

Į stiklakūnį suleidus kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų, nustatytas sisteminėje kraujotakoje cirkuliuojančių KEAF koncentracijos sumažėjimas. Į stiklakūnį suleidus KEAF inhibitorių, gauta pranešimų apie sisteminių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant ne akių kraujosruvų ir arterinių tromboembolijų, pasireiškimo atvejus.

Kiaušidžių funkcijos nepakankamumas ir poveikis vaisingumui

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

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Priešnavikinių preparatų poveikis bevacizumabo farmakokinetikai

Tiriant chemoterapijos poveikį bevacizumabo farmakokinetikai, remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatais, jokios kliniškai svarbios sąveikos nepastebėta. Pacientų, gydytų vien bevacizumabu, palyginti su pacientais, vartojusiais bevacizumabo kartu su interferonu alfa-2a, erlotinibu arba chemoterapiniais preparatais (IFL, 5-FU/LV, karboplatina / paklitakseliu, kapecitabinu, doksorubicinu arba cisplatina / gemcitabinu), bevacizumabo klirensas nei statistiškai, nei poveikiu klinikai reikšmingai nesiskyrė.

Bevacizumabo poveikis kitų priešnavikinių preparatų farmakokinetikai

Nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingos sąveikos, tiriant bevacizumabo poveikį kartu vartojamų interferono alfa-2a, erlotinibo (ir jo veikliojo metabolito OSI-420) arba chemoterapinių preparatų irinotekano (ir jo veikliojo metabolito SN38), kapecitabino, oksaliplatinos (matuojant laisvosios platinos kiekį ir bendrąjį platinos kiekį) bei cisplatinos farmakokinetikai. Išvadų apie bevacizumabo poveikį gemcitabino farmakokinetikai pateikti negalima.

Bevacizumabo ir sunitinibo malato derinys

Dviejų klinikinių tyrimų metu, gydant pacientus, sergančius metastazavusia inkstų ląstelių karcinoma, 7 iš 19 pacientų, gydytų bevacizumabo (po 10 mg/kg kas dvi savaites) ir sunitinibo malato (po 50 mg per parą) deriniu, nustatyta mikroangiopatinė hemolizinė anemija (MAHA).

MAHA – tai hemolizinis sutrikimas, kuris gali pasireikšti eritrocitų fragmentacija, anemija ir trombocitopenija. Be to, kai kuriems šių pacientų buvo pastebėta hipertenzija (įskaitant hipertenzinę krizę), padidėjusi kreatinino koncentracija ir neurologinių simptomų. Visi šie reiškiniai, nustojus vartoti bevacizumabo ir sunitinibo malato, išnyko (žr. 4.4 skyrių, skirsnius „Hipertenzija“, „Proteinurija“, „UGES“).

Derinimas su platinos preparatais ar taksanais (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)

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

Radioterapija

Radioterapijos ir bevacizumabo derinio saugumas ir veiksmingumas nenustatytas.

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

Sąveikos tyrimų neatlikta. MGTK sergantiems pacientams gydyti negalima skirti monokloninių antikūnų prieš EGFR kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra bevacizumabo. Atsitiktinės atrankos III fazės tyrimų (PACCE ir CAIRO-2), kuriuose dalyvavo mGTK sergantys pacientai, rezultatai rodo, kad monokloninių antikūnų prieš EGFR, atitinkamai, panitumumabo ir cetuksimabo vartojimas kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra bevacizumabo, yra susijęs su sumažėjusiais išgyvenamumo iki ligos progresavimo ir (arba) bendrojo išgyvenamumo rodikliais bei su padidėjusiu toksinio poveikio dažniu, lyginant su vien bevacizumabą ir chemoterapiją vartojusiųjų grupe.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterų / kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterų turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu (ir paskui bent iki 6 mėnesių po gydymo).

Nėštumas

Klinikinių tyrimų duomenų apie bevacizumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant ir apsigimimus (žr. 5.3 skyrių). Kaip žinoma, IgG prasiskverbia pro placentą ir tikėtina, kad bevacizumabas slopins vaisiaus angiogenezę ir tokiu būdu, vartojant jį nėštumo laikotarpiu, sukels sunkių apsigimimų. Vaistui patekus į rinką pastebėta vaisiaus apsigimimų atvejų toms moterims, kurios vartojo vien bevacizumabo arba jo kartu su žinomu embriotoksinį poveikį sukeliančiais chemoterapijos preparatais (žr. 4.8 skyrių). Nėštumo laikotarpiu Alymsys vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Ar bevacizumabo patenka į moters pieną, nežinoma. Kadangi motinos IgG patenka į pieną ir bevacizumabas gali pažeisti kūdikio augimą bei raidą (žr. 5.3 skyrių), gydymo laikotarpiu, taip pat mažiausiai šešis mėnesius po paskutinės bevacizumabo dozės moterų privalo kūdikio nežindyti.

Vaisingumas

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais parodė, kad bevacizumabas gali turėti nepageidaujamą poveikį patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). III fazės tyrimo metu storosios žarnos vėžiu sergantiems pacientams skiriant adjuvantinį gydymą ir įvertinus moterų prieš menopauzę pogrupio duomenis nustatyta, kad bevacizumabo vartojusiųjų grupėje dažniau nei palyginamojoje grupėje pasireiškė naujų kiaušidžių funkcijos nepakankamumo atvejų. Nutraukus gydymą bevacizumabu, daugumai pacienčių kiaušidžių funkcija atsistatė. Ilgalaikis gydymo bevacizumabu poveikis vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Bevacizumabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau gauta pranešimų apie bevacizumabo vartojusiems pacientams pasireiškusius mieguistumo ir sinkopių atvejus (žr. 1 lentelę 4.8 skyriuje). Jeigu pacientams pasireiškia simptomų, kurie sutrikdo jų regėjimą, koncentraciją arba gebėjimą laiku reaguoti, pacientams reikia patarti, kad nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, kol simptomai neišnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendras bevacizumabo saugumo profilis pagrįstas daugiau nei 5 700 pacientų klinikinių tyrimų duomenimis, kai pacientai, sergantys įvairiais piktybiniais navikais, daugiausia gydyti bevacizumabu ir chemoterapinių vaistų deriniu.

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos buvo:

- Skrandžio ir žarnų perforacijos (žr. 4.4 skyrių).
- Kraujavimas, įskaitant kraujavimą iš plaučių/skrepliavimą krauju, kuris dažniau kilo pacientams, sergantiems nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu (žr. 4.4 skyrių).
- Arterijų tromboembolizacija (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, vartojantiems bevacizumabo per klinikinius tyrimus, dažniausios pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo hipertenzija, nuovargis arba astenija, viduriavimas ir pilvo skausmas.

Klinikinių saugumo duomenų analizė leidžia manyti, kad bevacizumabo vartojantiems pacientams pasireiškus hipertenzija ir proteinurija galbūt priklauso nuo dozės.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

Šiame skyriuje išvardytų nepageidaujamų reakcijų dažnis įvardijamas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 ir 2 lentelėse pagal MedDRA organų sistemų klases išvardytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su kombinuotu bevacizumabo ir įvairių chemoterapinių vaistų vartojimu daugeliui indikacijų.

1 lentelėje nurodytos visos nepageidaujamos reakcijos, kurios išvardytos pagal jų pasireiškimo dažnį ir kurių pasireiškimas buvo įvertintas kaip turintis priežastinį ryšį su bevacizumabo vartojimu, atsižvelgiant į:

- panašius dažnius, pastebėtus įvairiose klinikinio tyrimo gydymo grupėse (kai 1–5-ojo sunkumo laipsnių nepageidaujamoms reakcijoms pagal NVI-BNRTK kriterijus nustatytas bent 10 % dažnio skirtumas lyginant su palyginamąja grupe arba 3–5-ojo sunkumo laipsnių nepageidaujamoms reakcijoms pagal NVI-BNRTK kriterijus nustatytas bent 2 % dažnio skirtumas lyginant su palyginamąja grupe),
- poregistracinius saugumo tyrimus,
- savanoriškus pranešimus,
- epidemiologinius tyrimus arba neintervencinius ar stebėjimo tyrimus,
- ar pranešimų apie konkrečius atvejus įvertinimą.

2 lentelėje nurodytas sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis. Sunkios reakcijos apibrėžiamos kaip 3–5-ojo sunkumo laipsnių pagal NVI-BNRTK kriterijus nepageidaujamos reakcijos, kurioms klinikinių tyrimų metu nustatytas bent 2 % dažnio skirtumas, palyginti su palyginamąja grupe. 2 lentelėje taip pat išvardytos tos nepageidaujamos reakcijos, kurias registruotojas laiko kliniškai reikšmingomis ar sunkiomis.

Vaistui patekus į rinką pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos atitinkamai išvardytos abiejose 1 ir 2 lentelėse. Išsami informacija apie šias vaistiniame preparate patekus į rinką pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas pateikta 3 lentelėje.

Nepageidaujamos reakcijos toliau pateikiamose lentelėse priskiriamos atitinkamai dažnio grupei pagal didžiausią dažnumą, pastebėtą tiriant bet kurią indikaciją.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kai kurios nepageidaujamos reakcijos – tai reakcijos, kurios dažnai pastebimos taikant chemoterapiją, tačiau kartu su chemoterapijai vartojamais vaistiniais preparatais skiriant bevacizumabą, šios reakcijos gali pasunkėti. Tokių reakcijų pavyzdžiai yra vartojant pegiliuoto liposominio doksorubicino ar kapecitabino pasireiškiantis delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, vartojant paklitakselio ar oksaliplatinos – periferinė sensorinė neuropatija bei vartojant paklitakselio – nagų pakitimai ar alopecija ir vartojant erlotinibo – paronichija.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nurodytos pagal jų pasireiškimo dažnį

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Sepsis, abscesas ^{b,d} , celiulitas, infekcija, šlapimo takų infekcija		Nekrotizuojantis fascitas ^a		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Febrilinė neutropenija, leukopenija, neutropenija ^b , trombocitopenija	Anemija, limfopenija				
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas, infuzijos sukeltos reakcijos ^{a,b,d}		Anafilaksinis šokas		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija, hipomagnezemija, hiponatremija	Dehidracija				
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija ^b , dizartrijs, galvos skausmas, pakitęs skonio pojūtis	Galvos smegenų kraujagyslių reiškiny, sinkopė, mieguistumas		Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas ^{a,b,d}	Hipertenzinė encefalopatija ^a	
Akies sutrikimai	Akies sutrikimas, sustiprėjęs ašarojimas					
Širdies sutrikimai		Stazinis širdies nepakankamumas ^{b,d} , supraventrikulinė tachikardija				
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija ^{b,d} , tromboembolizacija (veninė) ^{b,d}	Tromboembolija (arterinė) ^{b,d} , kraujavimas ^{b,d} , giliųjų venų trombozės				Inkstų trombozinė mikroangiopatija ^{a,b} , aneurizmos ir arterijų disekacijos

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys, rinitas, kraujavimas iš nosies, kosulys	Kraujavimas iš plaučių ar atkosėjimas krauju ^{b,d} , plaučių embolija, hipoksija, disfonija ^a				Plaučių hipertenzija ^a , nosies pertvaros perforacija ^a
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas iš tiesiosios žarnos, stomatitas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas	Virškinimo trakto perforacija ^{b,d} , žarnų perforacija, žarnų nepraeinamumas, žarnų obstrukcija, rektovaginalinė fistulė ^{d,e} , virškinimo trakto veiklos sutrikimas, proktalgija				Virškinimo trakto opos ^a
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai						Tulžies pūslės perforacija ^{a,b}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Žaizdų gijimo komplikacijos ^{b,d} , ekfoliacinis dermatitas, odos sausmė, pakitusi odos spalva	Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas				
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija, mialgija	Fistulės susidarymas ^{b,d} , raumenų silpnumas, nugaros skausmas				Žandikaulio osteonekrozė ^{a,b} , ne žandikaulio srities osteonekrozė ^{a,f}
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Proteinurija ^{b,d}					
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Kiaušidžių funkcijos nepakankamumas ^{b,c,d}	Dubens skausmas				
Įgimtos, šeiminės ir genetinės ligos						Vaisiaus apsigimimai ^{a,b}

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija, nuovargis, karščiavimas, skausmas, gleivinių uždegimas	Letargija				
Tyrimai	Sumažėjęs kūno svoris					

Kai klinikinių tyrimų metu pasireiškę nepageidaujami reiškiniai buvo suklasifikuoti kaip tiek visų sunkumo laipsnių, tiek 3–5-ojo sunkumo laipsnių nepageidaujamos reakcijos, nurodytas tik didžiausias pacientams pastebėtas jų pasireiškimo dažnis. Duomenys nekoreguoti pagal skirtingą gydymo laiką.

- ^a Išsamesnė informacija nurodyta 3 lentelėje „Poregistraciniu laikotarpiu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos“.
- ^b Terminas nurodo nepageidaujamų reiškinų grupę, kuri apibūdina medicininę sąvoką, o ne atskirą būklę, arba pirmaeilį MedDRA (angl., „Medical Dictionary for Regulatory Activities“) žodyno terminą. Ši medicininių terminų grupė gali apimti tą pačią priežastinę patofiziologiją (pvz., arterinių tromboembolijų sąvoka apima galvos smegenų kraujotakos sutrikimą, miokardo infarktą, praeinančių smegenų išemijos priepuolį ir kitas arterinių tromboembolijų reakcijas).
- ^c Remiantis NSABP C-08 tyrime dalyvavusių 295 pacienčių pogrupio duomenimis.
- ^d Papildoma informacija nurodyta toliau pateiktame skyriuje „Atrinktų sunkių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.
- ^e Rektovaginalinės fistulės yra pačios dažniausios virškinimo trakto ir makšties fistulių kategorijoje.
- ^f Pastebėta tik vaikų populiacijoje.

2 lentelė. Sunkios nepageidaujamos reakcijos, nurodytos pagal jų pasireiškimo dažnį

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Sepsis, celiulitas, abscesas ^{a,b} , infekcija, šlapimo takų infekcija				Nekrotizuojantis fascitas ^c
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Febrilinė neutropenija, leukopenija, neutropenija ^a , trombocitopenija	Anemija, limfopenija				
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas, infuzijos sukeltos reakcijos ^{a,b,c}		Anafilaksinis šokas		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Dehidracija, hiponatremija				
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija ^a	Galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, sinkopė, mieguistumas, galvos skausmas				Užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromas ^{a,b,c} , hipertenzinė encefalopatija ^c
Širdies sutrikimai		Stazinis širdies nepakankamumas ^{a,b} , supraventrikulinė tachikardija				

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija ^{a,b}	Arterinė tromboembolizacija ^{a,b} , kraujosruva ^{a,b} , tromboembolizacija (veninė) ^{a,b} , giliųjų venų trombozė				Inkstų trombozinė mikroangiopatija ^{b,c} , aneurizmos ir arterijų disekcijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kraujavimas iš plaučių ar atkosėjimas krauju ^{a,b} , plaučių embolija, kraujavimas iš nosies, dusulys, hipoksija				Plaučių hipertenzija ^c , nosies pertvaros perforacija ^c
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas	Žarnų perforacija, žarnų nepraeinamumas, žarnų obstrukcija, rektovaginalinė fistulė ^{c,d} , virškinimo trakto veiklos sutrikimas, stomatitas, proktalgija				Virškinimo trakto perforacija ^{a,b} , virškinimo trakto opos ^c , tiesiosios žarnos kraujavimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai						Tulžies pūslės perforacija ^{b,c}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Žaizdų gijimo komplikacijos ^{a,b} , delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas				
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Fistulė ^{a,b} , mialgija, artralgija, raumenų silpnumas, nugaros skausmas				Žandikaulio osteonekrozė ^{b,c}
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Proteinurija ^{a,b}				
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Dubens skausmas				Kiaušidžių funkcijos nepakankamumas ^{a,b}
Įgimtos, šeiminės ir genetinės ligos						Vaisiaus apsigimimas ^{a,c}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija, nuovargis	Skausmas, letargija, gleivinių uždegimas				

2 lentelėje nurodytas sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis. Sunkios reakcijos apibrėžiamos kaip 3–5-ojo sunkumo laipsnių pagal NVI-BNRTK kriterijus nepageidaujamos reakcijos, kurioms klinikinių tyrimų metu nustatytas bent 2 % dažnio skirtumas, palyginti su palyginamąja grupe.

2 lentelėje taip pat išvardytos tos nepageidaujamos reakcijos, kurias registruotojas laiko kliniškai reikšmingomis ar sunkiomis. Šios kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė klinikinių tyrimų metu, tačiau 3–5-ojo sunkumo laipsnių reakcijų pasireiškimo dažnis neviršijo bent 2 % dažnių skirtumo slenksčio, lyginant su palyginamąja grupe. 2 lentelėje taip pat išvardytos kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos tik vaistinių preparatų pateikus į rinką, todėl jų dažnis ir sunkumas pagal NVI-BNRTK kriterijus nežinomi. Taigi, šios kliniškai reikšmingos reakcijos yra nurodytos 2 lentelėje stulpelyje „Dažnis nežinomas“.

^a Terminas nurodo nepageidaujamų reiškinių grupę, kuri apibūdina medicininę sąvoką, o ne atskirą būklę, arba pageidautiną MedDRA (angl. „Medical Dictionary for Regulatory Activities“) žodyno terminą. Ši medicininių terminų grupė gali apimti tą pačią priežastinę patofiziologiją (pvz., arterinių tromboembolijų sąvoka apima galvos smegenų kraujotakos sutrikimą, miokardo infarktą, praeinantį smegenų išemijos priepuolį ir kitas arterinių tromboembolijų reakcijas).

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

^c Išsamesnė informacija nurodyta 3 lentelėje „Poregistraciniu laikotarpiu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos“.

^d Rektovaginalinės fistulės yra pačios dažniausios virškinimo trakto ir makšties fistulių kategorijoje.

Atrinktų sunkių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

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

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

Pranešama, kad klinikinių tyrimų metu skrandžio ir žarnų perforacijų pasitaikė mažiau nei 1 % pacientų, kurie sirgo neplokščialąsteliu nesmulkiająsteliu plaučių vėžiu, iki 1,3 % pacientų, sergančių metastazavusiu krūties vėžiu, iki 2,0 % pacientų, sergančių metastazavusiu inkstų ląstelių vėžiu, ar pacienčių, sergančių kiaušidžių vėžiu, bei iki 2,7 % (įskaitant virškinimo trakto fistulę ir abscesą) pacientų, sergančių metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu. Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-0240) duomenimis, virškinimo trakto perforacijų (visų sunkumo laipsnių) nustatyta 3,2 % pacienčių, o visoms joms anksčiau buvo skirta radioterapija dubens srityje.

Šių pasireiškusių reiškinių pobūdis ir sunkumas buvo įvairus – nuo paprasto rentgeninio tyrimo metu matomo laisvo oro, kuris rezorbavosi be gydymo, iki žarnos perforacijos ir pilvo absceso bei paciento mirties. Kai kuriais atvejais jau buvo intraabdominis uždegimas, kurį sukėlė arba skrandžio opaligė, naviko nekrozė, divertikulitas arba su chemoterapija susijęs kolitas.

Pranešta, kad maždaug nuo trečdaliao sunkių virškinimo trakto perforacijų, kurios atsirado 0,2 %–1 % visų bevacizumabu gydytų pacientų, pacientai mirė.

Klinikinių bevacizumabo tyrimų duomenimis, pacientams, kurie sirgo metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, ar pacientėms, kurios sirgo kiaušidžių vėžiu, virškinimo trakto fistulių (visų sunkumo laipsnių) dažnis buvo iki 2 %, tačiau šių reiškinių, nors ir rečiau, pastebėta ir kitų tipų vėžiu segantiems pacientams.

Virškinimo trakto ir makšties fistulės, nustatytos tyrimo GOG-0240 metu

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo duomenimis, virškinimo trakto ir makšties fistulių dažnis buvo 8,3 % bevacizumabo vartojusių grupėje ir 0,9 % palyginamojoje grupėje, o visoms šioms pacientėms anksčiau buvo skirta radioterapija dubens srityje. Virškinimo trakto ir makšties fistulių dažnis bevacizumabo ir chemoterapijos preparatų vartojusių grupėje buvo didesnis toms pacientėms, kurioms anksčiau taikytos radioterapijos srityje recidyvavo vėžys (16,7 %), palyginti su pacientėmis, kurioms anksčiau nebuvo skirta radioterapija ir (arba) kurioms anksčiau skirtos radioterapijos srityje nenustatyta vėžio recidyvo (3,6 %). Virškinimo trakto ir makšties fistulių susidarymo dažnis palyginamojoje grupėje, kurios pacientėms buvo skirta vien chemoterapija, buvo atitinkamai 1,1 % ir 0,8 %. Pacientėms,

kurioms atsiranda virškinimo trakto ir makšties fistulių, taip pat gali pasireikšti žarnų obstrukcija bei joms gali reikėti atlikti chirurginių intervencijų ar suformuoti stomą.

Ne virškinimo trakto fistulės (žr. 4.4 skyrių)

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

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

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

Pranešimų duomenimis fistulių atsiradimo laikas gydymo metu buvo įvairus – nuo vienos savaitės iki daugiau nei 1 metų nuo bevacizumabo vartojimo pradžios, dažniausiai jos susidarydavo per pirmuosius 6 gydymo mėnesius.

Žaizdos gijimas (žr. 4.4 skyrių)

Kadangi bevacizumabas gali blogai veikti žaizdos gijimą, pacientai, kuriems per pastarąsias 28 dienas atlikta didesnė operacija, į III fazės klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti.

Klinikinių tyrimų metu gydant metastazavusia gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma sergančius pacientus, kuriems 28–60 dienų prieš pradėdant gydymą bevacizumabu atlikta sunki operacija, pooperacinio kraujavimo ar žaizdos gijimo komplikacijų rizika nepadidėjo. Jeigu pacientas buvo gydomas bevacizumabu operacijos metu, pastebėta, kad per 60 dienų po sunkios operacijos atsiradusių pooperacinio kraujavimo arba žaizdos gijimo komplikacijų pasitaikė dažniau. Jų dažnis buvo nuo 10 % (4/40) iki 20 % (3/15).

Gauta pranešimų apie sunkias, kai kada mirtinas žaizdų gijimo komplikacijas, įskaitant anastomozų komplikacijas.

Lokaliai recidyvuojančio ir metastazavusio krūties vėžio tyrimų metu 3–5 laipsnio žaizdos gijimo komplikacijų pastebėta iki 1,1 % bevacizumabu gydytų pacientų, palyginti su iki 0,9 % palyginamųjų grupių pacientų (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją).

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo kiaušidžių vėžiu sirgusios pacientės, metu 3–5 laipsnio žaizdos gijimo komplikacijų pastebėta iki 1,8 % bevacizumabo vartojusių grupėje, palyginti su 0,1 % palyginamosios grupės pacienčių (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją).

Hipertenzija (žr. 4.4 skyrių)

Klinikinių tyrimų, išskyrus JO25567 tyrimą, metu nustatytas bendrasis hipertenzijos (visų laipsnių) dažnis svyravo iki 42,1 % bevacizumabo vartojusių pacientų grupėse, palyginti su iki 14 % dažniu palyginamosiose grupėse. Bendrasis 3 ir 4 laipsnio (pagal NVI-BNRTK) hipertenzijos pasireiškimo dažnis bevacizumabo vartojusiems pacientams buvo nuo 0,4 % iki 17,9 %. 4 laipsnio hipertenzija (hipertenzinė krizė) pasitaikė iki 1,0 % bevacizumabu ir chemoterapiniais preparatais gydytų pacientų, palyginti su iki 0,2 % pacientų, kuriems taikyta vien tokia pati chemoterapija.

Tyrimo JO25567 metu visų laipsnių hipertenzijos atvejų nustatyta 77,3 % pacientų, kurie sirgo neplokščialąstelinio NSLPV, kuriems nustatyta aktyvinančių EGFR mutacijų ir kuriems kaip pirmaeilio gydymo vaistinių preparatų buvo skirta bevacizumabo kartu su erlotinibu, palyginti su 14,3 % pacientų, kuriems buvo skiriama vien erlotinibo. 3-iojo laipsnio hipertenzijos pasireiškimo dažnis buvo 60,0 % tarp bevacizumabo ir erlotinibo derinio vartojusių pacientų, lyginant su 11,7 %

dažniu vartojusiesiems vien erlotinibo. Nebuvo nustatyta nė vieno 4-ojo ar 5-ojo laipsnių hipertenzijos atvejų.

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

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

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

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (žr. 4.4 skyrių)

Gauta retų pranešimų, kad bevacizumabu gydytiems pacientams atsirado požymių ir simptomų, kurie būdingi UGES, retai pasitaikančiam nervų sistemos sutrikimui. Šio sutrikimo metu gali pasireikšti toliau išvardytų požymių: traukuliai, galvos skausmas, pakitusi psichinė būsena, sutrikęs regėjimas ar žievinis aklumas, susiję su hipertenzija arba be jos. Klinikinis UGES pasireiškimas dažnai būna nespecifinis, todėl diagnozę reikia patvirtinti smegenų vaizdiniu, geriausia MRT, tyrimu.

Pacientams, kuriems išryškėja UGES, rekomenduojama kaip galima anksčiau atpažinti šio sutrikimo simptomus ir nedelsiant skirti specifinį simptominių gydymą, įskaitant hipertenzijos kontroliavimą (jeigu kartu pasireiškia sunki nekontroliuojama hipertenzija), kartu nutraukiant bevacizumabo vartojimą. Nutraukus gydymą, per kelias dienas simptomai paprastai išnyksta ar palengvėja, nors kai kuriems pacientams liko tam tikrų neurologinių pasekmių. Ar pacientams, kuriems anksčiau buvo UGES, saugu vėl skirti bevacizumabo, nežinoma.

Visų klinikinių tyrimų metu nustatyti 8 UGES atvejai. Dviems iš šių aštuonių atvejų sutrikimas nebuvo patvirtintas radiologiškai atlikus MRT tyrimą.

Proteinurija (žr. 4.4 skyrių)

Klinikinių tyrimų metu proteinurija nustatyta nuo 0,7 % iki 54,7 % pacientų, vartojusių bevacizumabo.

Proteinurijos sunkumas svyravo nuo kliniškai besimptomės, trumpalaikės proteinurijos, kai buvo tik baltymų pėdsakų, iki nefrozinio sindromo; dažniausiai buvo 1 laipsnio proteinurija (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją). Kaip pranešama, 3 laipsnio proteinurija buvo iki 10,9 % gydytų pacientų. 4 laipsnio proteinurija (nefrozinis sindromas) nustatytas iki 1,4 % gydytų pacientų. Prieš pradėdant gydyti Alymsys, rekomenduojama ištirti, ar nėra proteinurijos. Daugumos klinikinių tyrimų metu, kai baltymų kiekis šlapime buvo ≥ 2 g/24 val., bevacizumabo nebeskirta, kol baltymų kiekis šlapime sumažėjo iki < 2 g/24 val.

Kraujavimas (žr. 4.4 skyrių)

Klinikinių tyrimų metu, gydant pacientus pagal visas indikacijas, bendras 3–5 laipsnio pagal NVI-BNRTK 3 versiją kraujavimo dažnis bevacizumabu gydytiems pacientams svyravo nuo 0,4 % iki 6,9 %, palyginti su iki 4,5 % dažniu palyginamosios grupės pacientams, kuriems taikyta chemoterapija.

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-0240) duomenimis, 3–5 laipsnio kraujavimo atvejų pasireiškė iki 8,3 % pacienčių, kurioms buvo skiriama bevacizumabo kartu su paklitakseliu ir topotekanu, palyginti su iki 4,6 % pacienčių, kurioms buvo skiriama paklitakselio ir topotekano.

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

Su naviku susijęs kraujavimas (žr. 4.4. skyrių)

Stipresnis arba labai gausus kraujavimas iš plaučių/skrepliavimas krauju pastebėtas pirmiausia tiriant pacientus, kurie sirgo nesmulkiaūsteliniu plaučių vėžiu (NSLPV). Galimi rizikos veiksniai – tai plokščiųjų ląstelių histologija, gydymas antireumatinėmis arba priešūždegiminėmis medžiagomis, gydymas antikoagulantais, ankstesnė radioterapija, gydymas bevacizumabu, buvusi aterosklerozė, naviko vieta centrinėje plaučių dalyje ir kavernos susidarymas navikų vietose prieš gydymą arba jo metu. Vieninteliai kintami dydžiai, kurie statistiškai ryškiai koreliavo su kraujavimu, buvo gydymas bevacizumabu ir plokščiųjų ląstelių histologija. Pacientai, kurie sirgo nesmulkiaūsteliniu plaučių vėžiu (NSLPV) ir kuriems histologiškai buvo nustatytos plokščios ląstelės arba mišrių ląstelių tipas, vyraujant plokščiosioms ląstelėms, į tolesnius III fazės tyrimus nebuvo įtraukti, o pacientai, kurių navikų histologija buvo nežinoma – įtraukti.

Pacientams, sergantiems NSLPV, išskyrus atvejus, kai histologiškai dominavo plokščiosios ląstelės, visų laipsnių kraujavimo reiškinį buvo pastebėta iki 9,3 % bevacizumabu ir chemoterapiniais preparatais gydytų pacientų, palyginti su iki 5 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija. 3–5 laipsnio kraujavimas buvo pastebėtas iki 2,3 % pacientų, gydytų bevacizumabu ir chemoterapiniais preparatais, palyginti su < 1 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją). Stipresnis arba labai gausus kraujavimas iš plaučių/skrepliavimas krauju gali atsirasti staiga, ir iki dviejų trečdalių pacientų, kuriems buvo sunkus kraujavimas iš plaučių, mirė.

Pranešama, kad sergantiesiems gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu pasitaikęs virškinimo trakto kraujavimas, įskaitant tiesiosios žarnos kraujavimą ir meleną, vertintas kaip su naviku susijęs kraujavimas.

Su naviku susijęs kraujavimas taip pat retkarčiais pastebėtas, kai buvo kitų tipų ir kitos vietos navikų, įskaitant kraujavimo centrinėje nervų sistemoje (CNS) atvejus, kai pacientai turėjo CNS metastazių (žr. 4.4 skyrių).

Randomizuotų klinikinių tyrimų metu kraujavimo į CNS dažnis bevacizumabu gydomiems pacientams, turintiems negydytų CNS metastazių, iš anksto nebuvo įvertintas. 13 užbaigtų randomizuotų klinikinių tyrimų duomenų žvalgomoji retrospektyvi analizė parodė, kad gydant pacientus, kurie turėjo įvairių tipų navikų, 3 iš 91 (3,3 %) paciento, turėjusio metastazių smegenyse, gydymo bevacizumabu metu įvyko kraujavimas į smegenis (visais atvejais 4 laipsnio), palyginti su 1 atveju (5 laipsnio) iš 96 (1 %) pacientų, kuriems gydymas bevacizumabu netaikytas. Dviejų vėlesnių tyrimų duomenų tarpinė saugumo analizė parodė, kad vienam iš 83 (1,2 %) bevacizumabo vartojusių tiriamųjų, kuriems buvo gydytos smegenų metastazės (tokių pacientų buvo apie 800), pasireiškė 2 laipsnio CNS kraujavimas (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją).

Visuose klinikiniuose tyrimuose odos ir gleivinių kraujavimas nustatytas iki 50 % bevacizumabu gydytų pacientų. Dažniausiai tai buvo 1 laipsnio (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją) kraujavimas iš nosies, kuris truko mažiau nei 5 minutes, praėjo negydomas ir dėl jo nereikėjo kaip nors keisti gydymo bevacizumabu režimo. Atsižvelgiant į klinikinius saugumo duomenis gali būti, kad lengvo odos ir gleivinės kraujavimo (pvz., kraujavimu iš nosies) dažnis priklauso nuo dozės.

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

Tromboembolizacija (žr. 4.4 skyrių)

Arterijų tromboembolizacija.

Buvo pastebėta, kad pacientus gydant bevacizumabu pagal visas indikacijas, padažnėjo arterinių tromboembolinių reiškinį, įskaitant galvos smegenų kraujagyslių reiškinis, miokardo infarktą, praeinančius smegenų išemijos priepuolius ir kitus tromboembolinius reiškinis.

Klinikinių tyrimų metu bendras arterijų tromboembolinių reiškinių dažnis svyravo iki 3,8 %, gydant bevacizumabo turinčiu deriniu, ir iki 2,1 % palyginamąsias grupes gydant chemoterapiniais vaistais. Pranešta, kad 0,8 % pacientų, vartojusių bevacizumabo, mirė, palyginti su 0,5 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija. Galvos smegenų kraujagyslių reiškinių (įskaitant praeinančius smegenų išemijos priepuolius) atsirado iki 2,7 % pacientų, gydytų bevacizumabo ir chemoterapijos deriniu, ir iki 0,5 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija. Miokardo infarktas ištiko iki 1,4 % pacientų, gydytų bevacizumabu kartu su chemoterapija, ir iki 0,7 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija.

Į vieną klinikinį tyrimą (AVF2192g), kuriuo vertintas bevacizumabo ir 5-fluorouracilo / folino rūgšties derinys, įtraukti pacientai, sirgę metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu ir kurių nebuvo galima gydyti irinotekanu. Šio tyrimo metu arterijų tromboembolinių reiškinių pastebėta 11 % (11/100) pacientų, palyginti su 5,8 % (6/104) pacientų, kurių palyginamajai grupei taikyta chemoterapija.

Venų tromboembolizacija.

Klinikinių tyrimų metu venų tromboembolinių reiškinių dažnis pacientams, gydytiems bevacizumabo ir chemoterapijos deriniu, ir pacientams, kuriems taikyta vien chemoterapija, buvo panašus. Venų tromboemboliniai reiškiniai – tai giliųjų venų trombozė, plaučių embolija ir tromboflebitas.

Klinikinių tyrimų metu visų indikacijų atveju bendras venų tromboembolinių reiškinių dažnis gydant pacientus bevacizumabu svyravo nuo 2,8 % iki 17,3 %, palyginti su 3,2 %-15,6 % palyginamųjų grupių pacientų.

Gauta pranešimų, kad 3–5 laipsnio (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją) venų tromboembolinių reiškinių buvo iki 7,8 % pacientų, kuriems taikyta chemoterapija ir skirtas bevacizumabas, palyginti su iki 4,9 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija (visoms indikacijoms, išskyrus persistuojantį, recidyvavusį ar metastazavusį gimdos kaklelio vėžį).

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-0240) duomenimis, 3–5 laipsnio venų tromboembolinių reiškinių pasireiškė iki 15,6 % pacienčių, kurioms buvo skirta bevacizumabo kartu su paklitakseliu ir cisplatina, palyginti su iki 7,0 % pacienčių, kurioms buvo skiriama vien paklitakselio ir cisplatinos.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo venų tromboembolija, kartu su chemoterapija skiriant bevacizumabo, gali būti didesnė recidyvo rizika, negu taikant vien chemoterapiją.

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)

Klinikinių tyrimų metu vartojant bevacizumabo, stazinis širdies nepakankamumas (SŠN) pastebėtas visų iki šiol tirtų indikacijų atveju, bet dažniausiai pasitaikė pacientėms, sergančioms metastazavusiu krūties vėžiu. Keturių III fazės tyrimų (AVF2119g, E2100, BO17708 ir AVF3694g), kuriuose dalyvavo metastazavusiu krūties vėžiu sergančios pacientės, duomenimis, 3-iojo (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją) ar didesnio laipsnio SŠN pasireiškė iki 3,5 % bevacizumabo kartu su chemoterapija gydytų pacientų, palyginti su iki 0,9 % palyginamųjų grupių pacienčių. AVF3694g tyrimo, kuriame dalyvavo antraciklinų kartu su bevacizumabu vartoję pacientai, duomenimis, 3-iojo ar didesnio laipsnio SŠN atvejų dažnis atitinkamose bevacizumabo vartojusiųjų ir palyginamojoje grupėse buvo panašus kaip ir kitų tyrimų, kuriuose dalyvavo metastazavusiu krūties vėžiu sergančios pacientės, metu: 2,9 % antraciklinų ir bevacizumabo vartojusiųjų grupėje ir 0 % antraciklinų ir placebo vartojusiųjų grupėje. Be to, tyrime AVF3694g sergamumas visų laipsnių SŠN antraciklino + bevacizumabo grupėje (6,2 %) ir antraciklino + placebo grupėse (6,0 %) buvo panašus.

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo sergantieji mKV, metu daugumai pacientų, kuriems išsivystė SŠN, paskyrus tinkamą gydymą vaistais, simptomai ir (arba) kairiojo skilvelio funkcija pagerėjo.

Daugumos bevacizumabo klinikinių tyrimų metu pacientai, kurie jau sirgo II-IV laipsnio SŠN pagal NYHA (Niujorko širdies asociaciją), į tyrimus nebuvo įtraukti. Todėl apie SŠN riziką šiai populiacijai informacijos nėra.

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

Padidėjęs SŠN dažnis pastebėtas klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo difuzine didelių B ląstelių limfoma sergantys pacientai, metu, kai pacientams buvo skiriama bevacizumabo kartu su doksorubicinu, kuris buvo vartojamas didesnėmis nei 300 mg/m² kūno paviršiaus ploto kumuliacinėmis dozėmis. Šio III fazės klinikinio tyrimo metu buvo lyginamas rituksimabo / ciklofosfamido / doksorubicino / vinkristino / prednizono (R-CHOP), vartojamų kartu su bevacizumabu, poveikis ir R-CHOP be bevacizumabo poveikis. Nors abiejose šiose pacientų grupėse SŠN dažnis viršijo stebėtąjį anksčiau skiriant gydymą doksorubicinu, tačiau R-CHOP su bevacizumabu vartojusiųjų grupėje SŠN dažnis buvo didesnis. Šie rezultatai rodo, kad kartu su bevacizumabu skiriant doksorubicino didesnėmis kaip 300 mg/m² kumuliacinėmis dozėmis, reikia apsvarstyti, ar tokių pacientų nevertėtų atidžiai kliniškai stebėti ir kartu tinkamai vertinti jų kardiologinę būklę.

Padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinį šoką) ir (arba) infuzijos reakcijos (žr. 4.4 skyrių ir toliau pateiktą poskyrį *Poregistracinė patirtis*)

Kai kurių klinikinių tyrimų metu anafilaksinės ir anafilaktoidinio tipo reakcijos buvo dažniau pastebėtos pacientams, gavusiems bevacizumabo kartu su chemoterapija, nei gydytiems vien chemoterapija. Kai kurių bevacizumabo klinikinių tyrimų metu šios reakcijos buvo dažnos (iki 5 % visų bevacizumabu gydytų pacientų).

Infekcijos

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-0240) duomenimis, 3–5 laipsnio infekcijų pasireiškė iki 24 % pacienčių, kurioms buvo skirta bevacizumabo kartu su paklitakseliu ir topotekanu, palyginti su iki 13 % pacienčių, kurioms buvo skiriama vien paklitakselio ir topotekano.

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

III fazės NSABP C-08 tyrimo duomenimis, storosios žarnos vėžiu sirgusiems pacientams skiriant papildomą gydymą bevacizumabu, naujų kiaušidžių funkcijos nepakankamumo atvejų (apibūdinamų kaip 3 ar daugiau mėnesių trunkanti amenorėja, FSH koncentracija \geq 30 mTV/ml ir neigiamas serumo β HCG nėštumo testo rezultatas) pasireiškimas įvertintas 295 moterims prieš menopauzę. Naujų kiaušidžių funkcijos nepakankamumo atvejų pasireiškė 2,6 % pacienčių, vartojusių mFOLFOX6, palyginti su 39,0 % dažniu mFOLFOX6 + bevacizumabo vartojusiųjų grupėje. Nutraukus gydymą bevacizumabu, kiaušidžių funkcija atsistatė 86,2 % moterų, įtrauktų į vertinimą. Ilgalaikis gydymo bevacizumabu poveikis vaisingumui nežinomas.

Laboratorinių tyrimų rodmenų nukrypimai nuo normos

Su gydymu bevacizumabu gali būti susijęs sumažėjęs neutrofilų skaičius, sumažėjęs leukocitų skaičius ir baltymų nustatymas šlapime.

Per klinikinius tyrimus buvo pastebėta, kad, kai pacientai gydyti bevacizumabo preparatu, palyginti su atitinkamomis palyginamosiomis grupėmis, 3 ir 4 laipsnio (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją) laboratorinių tyrimų rodmenų nukrypimų nuo normos skirtumas buvo mažiausiai 2 %: tai – hiperglikemija, sumažėjusi hemoglobino koncentracija, hipokalemija, hiponatremija, sumažėjęs leukocitų skaičius ir padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis (TNS).

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad su bevacizumabo vartojimu buvo susijęs laikinas kreatinino koncentracijos serume padidėjimas (1,5–1,9 karto palyginti su klinikinių tyrimų pradžioje nustatytomis koncentracijų reikšmėmis) tiek kartu su proteinurija, tiek be jos. Pastebėtas kreatinino koncentracijos serume padidėjimas bevacizumabo vartojusiems pacientams nebuvo susijęs su dažnesniu klinikiniu inkstų veiklos sutrikimo pasireiškimu.

Kitos ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai

Randomizuotų klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad > 65 metų pacientams, palyginti su ≤ 65 metų pacientais, su bevacizumabo vartojimu buvo susijusi padidėjusi arterijų tromboembolijų rizika, įskaitant smegenų kraujotakos sutrikimus (SKS), praeinančius smegenų išemijos priepuolius (PSIP) ir miokardo infarktus (MI). Vyresniems nei 65 metų pacientams, palyginti su ≤ 65 metų pacientais, kitos dažnesnės reakcijos gydant bevacizumabu buvo 3–4 laipsnio leukopenija ir trombocitopenija (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją), visų laipsnių neutropenija, viduriavimas, pykinimas, galvos skausmas ir nuovargis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius, poskyrį *Tromboembolizacija*). Vieno klinikinio tyrimo duomenimis, ≥ 3 laipsnio hipertenzijos dažnis vyresniems kaip 65 metų pacientams buvo du kartus didesnis nei jaunesniems asmenims (< 65 metų). Tyrimu, kuriame dalyvavo platinos preparatams atsparių recidyvavusių kiaušidžių vėžiu sirgusių pacientės, nustatyta, kad CT + BV grupėje bevacizumabo vartojusioms ≥ 65 metų pacientėms, palyginti su bevacizumabo vartojusiomis < 65 metų pacientėmis, bent 5 % dažniau pasireiškė alopecija, gleivinių uždegimas, periferinė sensorinė neuropatija, proteinurija ir hipertenzija.

Senyviems pacientams (> 65 metų), palyginti su ≤ 65 metų pacientais, gydant bevacizumabu, kitų reakcijų, įskaitant virškinimo trakto perforaciją, žaizdos gijimo komplikacijas, stazinį širdies nepakankamumą bei kraujavimą, nepadažnėjo.

Vaikų populiacija

Bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų amžiaus neištirti.

Klinikinio tyrimo BO25041 metu paskyrus bevacizumabo kartu su radioterapija (RT) po operacijos bei kartu su adjuvantu temozolomidu vaikams, kuriems buvo naujai diagnozuota supratentorinė, infratentorinė, smegenėlių ar smegenėlių kojų didelio piktybiškumo laipsnio glioma, nustatytas saugumo pobūdis buvo panašus į stebėtąjį kitais navikų tipais sergantiems ir bevacizumabu gydytiems suaugusiesiems.

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

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

Poregistracinė patirtis

3 lentelė. Poregistraciniu laikotarpiu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė (OSK)	Reakcijos (dažnis*)
Infekcijos ir infestacijos	Nekrotizuojantis fascitas, kuris paprastai būna antrinis po žaizdų gijimo komplikacijų, virškinimo trakto perforacijų ar fistulių susidarymo (retai) (taip pat žr. 4.4 skyrių)

Organų sistemų klasė (OSK)	Reakcijos (dažnis*)
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjusio jautrumo reakcijos ir infuzijų sukeltos reakcijos (dažnai), kai kartu gali pasireikšti šių požymių: dusulys ar pasunkėjęs kvėpavimas, kraujo priplūdimas ar raudonis, ar išbėrimas, hipotenzija ar hipertenzija, įsotinimo deguonimi sumažėjimas, krūtinės skausmas, sustingimas bei pykinimas ar vėmimas (taip pat žr. 4.4 skyrių ir pirmiau pateiktą poskyrį <i>Padidėjusio jautrumo reakcijos ir (arba) infuzijos sukeltos reakcijos</i>) Anafilaksinis šokas (retai; taip pat žr. 4.4 skyrių)
Nervų sistemos sutrikimai	Hipertenzinė encefalopatija (labai retai) (taip pat žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyriaus poskyrį <i>Hipertenzija</i>) Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES) (retai) (taip pat žr. 4.4 skyrių)
Kraujagyslių sutrikimai	Inkstų trombinė mikroangiopatija, kuri klinikoje gali pasireikšti kaip proteinurija (dažnis nežinomas), kartu vartojant sunitinibo arba šio vaisto nevartojant. Kitos informacijos apie proteinuriją žiūrėkite 4.4 skyriuje ir 4.8 skyriaus poskyryje <i>Proteinurija</i> .
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nosies pertvaros perforacija (dažnis nežinomas) Plautinė hipertenzija (dažnis nežinomas) Disfonija (dažnas)
Virškinimo trakto sutrikimai	Skrandžio ir žarnyno opos (dažnis nežinomas)
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Tulžies pūslės perforacija (dažnis nežinomas)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Gauta pranešimų apie žandikaulio osteonekrozės (ŽON) atvejus bevacizumabu gydytiems pacientams; daugelis šių atvejų pasireiškė pacientams, kuriems buvo žinomų ŽON rizikos veiksnių, ypač tiems, kuriems buvo į veną leidžiama bisfosfonatų ir (arba) kurie anksčiau sirgo odontologinėmis ligomis ir todėl jiems reikėjo invazinių odontologinių procedūrų (taip pat žr. 4.4 skyrių) Bevacizumabo vartojusiems vaikams pastebėta ne žandikaulio srities osteonekrozės atvejų (žr. 4.8 skyrių, poskyrį „Vaikų populiacija“)
Įgimtos, šeiminės ir genetinės ligos	Pastebėta vaisiaus apsigimimų atvejų toms moterims, kurios vartojo vien bevacizumabo arba jo kartu su žinomą embriotoksinį poveikį sukeliančiais chemoterapijos preparatais (žr. 4.6 skyrių)

* Nurodytas dažnis atitinka klinikinių tyrimų duomenis

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Didžiausios žmonėms iširtos dozės (20 mg/kg į veną kas 2 savaites) vartojimas buvo susijęs su keliems pacientams pasireiškusia sunkia migrena.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai ir imunomoduliuojantys preparatai, antineoplastiniai preparatai, monokloniniai antikūnai ir antikūno-vaisto konjugatas, ATC kodas - L01FG01

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

Veikimo mechanizmas

Bevacizumabas jungiasi prie kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF), pagrindinio vaskulogenezės ir angiogenezės veiksnio, ir tokiu būdu sukliudo KEAF jungtis prie jo receptorių – Flt-1 (KEGFR-1) ir KDR (KEGFR-2), – esančių endotelio ląstelių paviršiuje. Neutralizuodamas KEAF biologinį aktyvumą, jis sukelia navikų vaskuliarizacijos regresiją, normalizuoja likusį naviko kraujagyslių tinklą ir slopina naujų naviko kraujagyslių formavimąsi, tuo pačiu slopina naviko augimą.

Farmakodinaminis poveikis

Skiriant bevacizumabo arba jo pirmtako, kuris yra pelių antikūnas prieš ksenotransplantuotus beplaukių pelių vėžio modelius, išryškėjo ekstensyvus priešnavikinis poveikis, veikiantis žmogaus vėžį, įskaitant gaubtinės žarnos, krūtis, kasos ir prostatos vėžį. Buvo slopinamas metastazuojančios ligos progresavimas ir sumažėjo mikrokraujagyslių pralaidumas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Metastazavusi gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma (mGTK)

Rekomenduojamos dozės (po 5 mg/kg kūno svorio kas dvi savaites) saugumas ir veiksmingumas sergantiesiems metastazavusia gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma buvo tiriamas trijų randomizuotų, aktyviai kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, kai vaisto vartota kartu su fluoropirimidino grupės pirmojo pasirinkimo chemoterapiniais vaistais. Bevacizumabas buvo derinamas su dviejų režimų chemoterapija:

- AVF2107g: kiekvieno 6 savaitių ciklo metu 4 savaites kartą per savaitę skiriant irinotekano / 5-fluorouracilo (suleidžiant iš karto) / folino rūgšties (IFL) (Saltz režimas);
- AVF0780g: kiekvieno 8 savaitių ciklo metu 6 savaites derinant su 5-fluorouracilu (suleidžiant iš karto) / folino rūgštimi (5-FU/FA) (Roswell Park režimas).
- AVF2192g: pacientams, kuriems pirmojo pasirinkimo gydymas irinotekanu nėra optimalus, kiekvieno 8 savaitių ciklo metu 6 savaites derinant su 5-FU/FA (suleidžiant iš karto) (Roswell Park režimas).

Atlikti trys papildomi tyrimai, kurių metu mGTK sergantiems pacientams buvo skiriama bevacizumabo kaip pirmojo pasirinkimo vaisto (NO16966), kaip antrojo pasirinkimo vaisto anksčiau bevacizumabo nevertojusiems pacientams (E3200) bei kaip antrojo pasirinkimo vaisto anksčiau bevacizumabu gydytiems pacientams, kuriems po pirmojo pasirinkimo gydymo nustatytas ligos progresavimas (ML18147). Šių tyrimų metu bevacizumabo buvo skiriama toliau nurodytais dozavimo režimais, derinant su FOLFOX-4 (5 FU / LV / oksaliplatina) ir XELOX (kapecitabinu / oksaliplatina) ir fluoropirimidinu / irinotekanu bei fluoropirimidinu / oksaliplatina:

- NO16966: kas 3 savaites buvo vartojama bevacizumabo po 7,5 mg/kg kūno svorio, derinant su geriamuoju kapecitabinu, ir į veną leidžiama oksaliplatina (XELOX) arba kas 2 savaites buvo vartojama bevacizumabo po 5 mg/kg, derinant su leukovorinu ir 5-fluorouracilu, kurie suleidžiami iš karto, paskui taikant 5-fluorouracilo infuziją ir į veną suleidžiant oksaliplatinos (FOLFOX-4).
- E3200: anksčiau nevertojusiems pacientams kas 2 savaites buvo vartojama bevacizumabo po

10 mg/kg kūno svorio, derinant su leukovorinu ir 5-fluorouracilu, kurie suleidžiami iš karto, paskui taikant 5-fluorouracilo infuziją ir į veną suleidžiant oksaliplatinos (FOLFOX-4) bevacizumabo.

- ML18147: pacientams, kuriems po pirmojo pasirinkimo gydymo bevacizumabu nustatytas ligos progresavimas, kas 2 savaites buvo vartojama bevacizumabo po 5,0 mg/kg kūno svorio arba kas 3 savaites vartojama bevacizumabo po 7,5 mg/kg kūno svorio, derinant su fluoropirimidinu / irinotekanu arba fluoropirimidinu / oksaliplatinu. Gydymo irinotekanu arba oksaliplatinu režimas buvo keičiamas priklausomai nuo to, ar pirmojo pasirinkimo gydymo metu buvo skiriama oksaliplatinos ar irinotekano.

AVF2107g

Tai buvo III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas klinikinis tyrimas, siekiant įvertinti bevacizumabo ir IFL derinį, kaip pirmojo pasirinkimo gaubtinės arba tiesiosios žarnos metastazavusios karcinomos gydymo priemonę. Aštuoni šimtai trylika pacientų buvo atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į gydomus IFL + placebo (1 grupė) arba IFL + bevacizumabu (po 5 mg/kg kas dvi savaites, 2 grupė). Trečia 110 pacientų grupė buvo gydoma iš karto suleidžiant 5-FU/FA + bevacizumabo (3 grupė). Kai tik bevacizumabo ir IFL derinio saugumas buvo nustatytas ir vertinamas kaip priimtinas, atranka į 3 grupę, kaip numatyta anksčiau, buvo nutraukta. Gydymas visais atvejais truko tol, kol liga pradėjo progresuoti. Bendras vidutinis pacientų amžius buvo 59,4 metų; 56,6 % pacientų pagal ECOG skalę įvertinta 0, 43 % įvertinta 1 ir 0,4 % – 2 balais. 15,5 % pacientų anksčiau taikyta radioterapija ir 28,4 % – chemoterapija.

Šio tyrimo metu svarbiausias efektyvumo kintamas rodmuo buvo bendras išgyvenamumas. Derinant bevacizumabą su IFL, statistiškai reikšmingai padidėjo bendras išgyvenamumas, išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir bendras atsako dažnis (žr. 4 lentelę). Klinikinė nauda, įvertinta remiantis bendro išgyvenamumo duomenimis, buvo nustatyta visų iš anksto numatytų pogrupių pacientams, įskaitant ir tuos, kurie suskirstyti į pogrupius pagal amžių, lytį, ligos sunkumą, pirminio naviko vietą, pažeistų organų skaičių ir metastazavusios ligos trukmę.

Bevacizumabo ir IFL chemoterapijos derinio veiksmingumo rezultatai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. AVF2107g tyrimu nustatyti veiksmingumo rezultatai

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

^a 5 mg/kg kas 2 savaites.

^b Palyginti su palyginamąja grupe.

110 pacientų, atsitiktinių imčių būdu priskirtų 3 grupei (5-FU/FA + bevacizumabas), iki šios grupės gydymo nutraukimo bendro išgyvenamumo mediana buvo 18,3 mėnesio, išgyvenamumo iki ligos progresavimo mediana – 8,8 mėnesio.

AVF2192g

Tai buvo II fazės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, veikliuju vaistiniu preparatu kontroliuojamas klinikinis tyrimas, siekiant įvertinti bevacizumabo ir 5-FU/FA derinio veiksmingumą ir saugumą, kai šis derinys vartojamas kaip pirmojo pasirinkimo vaistai metastazavusiam gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiui gydyti pacientams, kuriems irinotekanas nėra optimalus pirmojo pasirinkimo vaistas. Šimtas penki pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu priskirti gydomų 5-FU/FA + placebo grupei ir 104 pacientai priskirti gydomų 5-FU/FA + bevacizumabu (po 5 mg/kg kas 2 savaites) grupei. Gydytas visais atvejais truko tol, kol liga pradėjo progresuoti. Papildžius 5-FU/FA chemoterapiją bevacizumabu (po 5 mg/kg kas dvi savaites), palyginti su vien 5-FU/FA chemoterapija, dažniau gautas objektyvus atsakas, reikšmingai pailgėjo išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir pastebėta ilgiau trunkančio išgyvenamumo tendencija.

AVF0780g

Tai buvo II fazės atsitiktinių imčių, veikliuju vaistiniu preparatu kontroliuojamas, atviras klinikinis tyrimas, kuriuo buvo tiriamas bevacizumabo ir 5-FU/FA derinio, kaip pirmojo pasirinkimo vaistų, poveikis, gydant metastazavusį gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžį. Amžiaus mediana buvo 64 metai. 19 % pacientų anksčiau taikyta chemoterapija ir 14 % – radioterapija. Septyniadesimt vienas pacientas atsitiktinių imčių būdu buvo atrinktas vartoti iš karto suleidžiamo 5-FU/FA arba 5-FU/FA + bevacizumabo (po 5 mg/kg kas 2 savaites). Trečios grupės 33 pacientai gydyti iš karto suleidžiamu 5-FU/FA + bevacizumabu (po 10 mg/kg kas 2 savaites). Pacientai buvo gydyti tol, kol liga pradėjo progresuoti. Svarbiausi galutiniai tyrimo tikslai – nustatyti objektyvaus atsako dažnį ir išgyvenamumą iki ligos progresavimo. Papildžius 5-FU/FA chemoterapiją bevacizumabu (po 5 mg/kg kas dvi savaites), palyginti su vien 5-FU/FA chemoterapija, buvo dažniau gaunamas objektyvus atsakas, pailgėjo išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir pastebėta ilgiau trunkančio išgyvenamumo tendencija (žr. 5 lentelę). Šie veiksmingumo duomenys sutampa su AVF2107g tyrimo rezultatais.

AVF0780g ir AVF2192g tyrimų, kuriais buvo tiriamas bevacizumabo ir 5-FU/FA chemoterapijos derinys, veiksmingumo duomenys apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė. AVF0780g ir AVF2192g tyrimais nustatyti veiksmingumo rezultatai

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumabas ^a	5-FU/FA + bevacizumabas ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumabas
Pacientų skaičius	36	35	33	105	104
Bendras išgyvenamumas					
Laiko mediana (mėnesiai)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 % PI				10,35–16,95	13,63–19,32
Rizikos santykis ^c	-	0,52	1,01		0,79
p reikšmė		0,073	0,978		0,16
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo					
Laiko mediana (mėnesiai)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Rizikos santykis		0,44	0,69		0,5
p reikšmė	-	0,0049	0,217		0,0002
Bendras atsako dažnis					
Dažnis (procentais)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95 % PI	7,0–33,5	24,4–57,8	11,7–42,6	9,2–23,9	18,1–35,6
p reikšmė		0,029	0,43		0,055
Atsako trukmė					

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumabas ^a	5-FU/FA + bevacizumabas ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumabas
Laiko mediana (mėnesiais)	NP	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 procentilės (mėnesiais)	5,5–NR	6,1–NR	3,8–7,8	5,59–9,17	5,88–13,01

^a 5 mg/kg kas 2 savaites.

^b 10 mg/kg kas 2 savaites.

^c Palyginti su palyginamąja grupe.

NP = nepasiekta

NO16966

Tai III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas (bevacizumabo atžvilgiu) klinikinis tyrimas, kurio metu tirta, kaip veikia kas 3 savaites po 7,5 mg/kg vartojamo bevacizumabo derinys su geriamuoju kapecitabinu bei į veną leidžiama oksaliplatina (XELOX), arba kas 2 savaites po 5 mg/kg vartojamo bevacizumabo derinys su leukovorinu ir 5-fluorouracilu, kurie suleidžiami iš karto, paskui taikant 5-fluorouracilo infuziją ir į veną suleidžiant oksaliplatinos (FOLFOX-4). Tyrimas buvo dviejų dalių: pradinė nekoduota 2 tyrimo grupių dalis (I dalis), kurios metu pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į dvi skirtingai gydomas grupes (XELOX ir FOLFOX-4), ir vėlesnė 2 x 2 faktoriali 4 tyrimo grupių dalis (II dalis), kurios metu pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į keturias skirtingai gydomas grupes (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumabas, FOLFOX-4 + bevacizumabas). Tyrimo II dalyje taikytas gydymas bevacizumabu buvo dvigubai koduotas.

Šio tyrimo II dalyje kiekvienai iš 4 tiriamųjų grupių atsitiktinių imčių būdu buvo priskirta maždaug po 350 pacientų.

6 lentelė. Gydomo režimai, taikyti tyrime NO16966 (mGTK)

	Gydymas	Pradinė dozė	Vartojimo planas
FOLFOX-4 arba FOLFOX-4 + bevacizumabas	Oksaliplatina	85 mg/m ² į veną per 2 val.	Oksaliplatina 1-ą dieną
	Leukovorinas	200 mg/m ² į veną per 2 val.	Leukovorinas 1-ą ir 2-ą dieną
	5-fluorouracilas	400 mg/m ² į veną (suleidžiant iš karto), 600 mg/m ² į veną per 22 val.	5-fluorouracilas į veną suleidžiant iš karto / infuzija; abiem būdais 1-ą ir 2-ą dieną
	Placebas arba bevacizumabas	5 mg/kg į veną per 30–90 min.	1-ą dieną prieš FOLFOX-4, kas 2 savaites
XELOX arba XELOX + bevacizumabas	Oksaliplatina	130 mg/m ² į veną per 2 val.	Oksaliplatina 1-ą dieną
	Kapecitabinas	1 000 mg/m ² vartoti per burną 2 k./p.	Kapecitabinas vartoti per burną 2 k./p. 2 savaites (paskui daryti 1 savaitės pertrauką)
	Placebas arba bevacizumabas	7,5 mg/kg į veną per 30–90 min.	1-ą dieną prieš XELOX kas 3 savaites
5-fluorouracilas: suleidžiamas iš karto į veną tuoj pat po leukovorino			

Šio tyrimo metu svarbiausias veiksmingumo parametras buvo išgyvenamumo iki ligos progresavimo trukmė. Svarbiausi tyrimo tikslai buvo du: įrodyti, kad XELOX nėra prastesnis už FOLFOX-4 ir kad bevacizumabo derinys su FOLFOX-4 arba XELOX chemoterapija, palyginti su vien chemoterapija, yra pranašesnis. Abu svarbiausi tikslai buvo pasiekti.

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

Antrinės IILP analizės, paremtos atsako gydymo metu vertinimu, duomenys patvirtino reikšmingai pranašesnę klinikinę gydymo bevacizumabu naudą (analizės duomenys pateikti 7 lentelėje), atitinkančią statistiškai reikšmingą naudą, nustatytą atlikus jungtinę analizę.

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

Vertinamoji baigtis (mėnesiais)	FOLFOX-4 arba XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 arba XELOX + bevacizumabas (n = 699)	p reikšmė
Pagrindinė vertinamoji baigtis			
IILP mediana **	8,0	9,4	0,0023
Rizikos santykis (97,5 % PI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Antrinės vertinamosios baigtys			
IILP mediana (gydant)**	7,9	10,4	< 0,0001
Rizikos santykis (97,5 % PI)	0,63 (0,52–0,75)		
Bendras atsako dažnis (tyrėjų vertinimu)**	49,2 %	46,5 %	
Bendro išgyvenamumo mediana*	19,9	21,2	0,0769
Rizikos santykis (97,5 % PI)	0,89 (0,76–1,03)		

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

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

^a Palyginti su palyginamąja grupe

FOLFOX gydymų pacientų, kurie vartojo placebo, IILP mediana buvo 8,6 mėnesio, kurie bevacizumabo – 9,4 mėnesio, RS = 0,89, 97,5 % PI = [0,73; 1,08]; p reikšmė = 0,1871, XELOX gydymų pacientų, kurie vartojo placebo arba bevacizumabo, – atitinkamai 7,4 ir 9,3 mėnesio, RS = 0,77, 97,5 % PI = [0,63; 0,94]; p reikšmė = 0,0026.

XELOX gydymų pacientų, kurie vartojo placebo, bendro išgyvenamumo mediana buvo 20,3 mėnesio, kurie vartojo bevacizumabo – 21,2 mėnesio, RS = 0,94, 97,5 % PI = [0,75; 1,61]; p reikšmė = 0,4937, XELOX gydymų pacientų, kurie vartojo placebo arba bevacizumabo, – atitinkamai 19,2 mėnesio ir 21,4 mėnesio, RS = 0,84, 97,5 % PI = [0,68; 1,04]; p reikšmė = 0,0698.

ECOG E3200

Tai III fazės atsitiktinių imčių, veikliu ju vaistiniu preparatu kontroliuojamas, atviras tyrimas, kurio metu tirta, kaip veikia bevacizumabo po 10 mg/kg derinys su leukovorinu ir 5-fluorouracilu (leidžiant iš karto), paskui infuzuojant 5-fluorouracilo ir į veną leidžiant oksaliplatiną (FOLFOX-4). Šis derinys kas 2 savaites buvo skiriamas jau anksčiau gydytiems pacientams (kaip antrojo pasirinkimo priemonė), sergantiems progresavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu. Chemoterapijai FOLFOX-4 režimu vartotos tokios pačios dozės ir tokiu pačiu būdu, kaip 6 lentelėje nurodyto NO16966 tyrimo metu.

Svarbiausias šio tyrimo veiksmingumo parametras buvo bendras išgyvenamumas, apibūdinimas kaip laikas nuo atrankos atsitiktinių imčių būdu iki mirties dėl bet kokios priežasties. Atsitiktinių imčių

būdu buvo suskirstyti aštuoni šimtai dvidešimt devyni pacientai (292 buvo gydyti FOLFOX-4, 293 – bevacizumabu + FOLFOX-4, o 244 buvo taikyta bevacizumabo monoterapija). FOLFOX-4 papildžius bevacizumabu, statistiškai reikšmingai pailgėjo išgyvenamumas. Be to, nustatytas statistiškai patikimai geresnis išgyvenamumo iki ligos progresavimo ir objektyvaus atsako dažnis (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. Tyrimo E3200 veiksmingumo rezultatai

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

^a 10 mg/kg kas 2 savaites.

^b Palyginti su palyginamąja grupe.

Pacientų, kuriems taikyta bevacizumabo monoterapija, ir pacientų, gydytų FOLFOX-4, bendras išgyvenamumas reikšmingai nesiskyrė. Pacientų, kuriems buvo taikyta bevacizumabo monoterapija, išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir objektyvaus atsako dažnis buvo prastesni, negu pacientų, gydytų taikant FOLFOX-4 režimą.

ML18147

Tai III fazės, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, atvirasis tyrimas, kurio metu buvo lyginamas kas 2 savaites vartojamo bevacizumabo po 5,0 mg/kg arba kas 3 savaites vartojamo bevacizumabo po 7,5 mg/kg poveikis derinant su chemoterapija, kurios pagrindas buvo fluoropirimidinas, ir vien chemoterapijos, kurios pagrindas buvo fluoropirimidinas, poveikis mGTK sergantiems pacientams, kuriems po pirmojo pasirinkimo gydymo bevacizumabu nustatytas ligos progresavimas.

Pacientai, kuriems buvo histologiškai patvirtinta mGTK bei nustatytas ligos progresavimas, per 3 mėnesius nuo pirmojo pasirinkimo gydymo bevacizumabu pabaigos atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo suskirstyti į dvi grupes ir jiems buvo paskirta fluoropirimidino / oksaliplatinos arba fluoropirimidino / irinotekano chemoterapija (chemoterapija buvo keičiama priklausomai nuo pirmojo pasirinkimo chemoterapijos) kartu su bevacizumabu arba be jo. Tiriamųjų preparatų buvo skiriama iki ligos progresavimo nustatymo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Pagrindinės vertinamosios baigties matas buvo bendrasis išgyvenamumas, kuris buvo apibrėžiamas kaip išgyvenimo laikas nuo randomizacijos dienos iki mirties dėl bet kokios priežasties.

Tyrimo iš viso buvo randomizuota 820 pacientų. Pacientams, kurie sirgo mGTK bei kuriems nustatytas ligos progresavimas po pirmojo pasirinkimo gydymo bevacizumabo turinčiu deriniu, prie chemoterapijos, kurios pagrindas buvo fluoropirimidinas, pridėjus bevacizumabo, nustatytas statistiškai patikimai ilgesnis išgyvenamumas (NGP populiacija = 819) (žr. 9 lentelę).

9 lentelė. Tyrimo ML18147 veiksmingumo rezultatai (NGP populiacija)

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

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

Be to, nustatytas statistiškai patikimai geresnis išgyvenamumas iki ligos progresavimo. Objektyvaus atsako dažnis abiejose tiriamųjų preparatų grupėse buvo nedidelis ir skirtumas buvo nereikšmingas.

E3200 tyrimo metu buvo skiriama dozė, ekvivalentiška 5 mg/kg kūno svorio per savaitę bevacizumabo, šio vaisto anksčiau nevartojusiems pacientams, tuo tarpu ML18147 tyrimo metu buvo skiriama dozė, ekvivalentiška 2,5 mg/kg kūno svorio per savaitę bevacizumabo, šio vaisto anksčiau vartojusiems pacientams. Dėl šių tyrimų skirtumų (daugiausia skiriasi pacientų populiacijos, anksčiau taikyta ekspozicija bevacizumabu ir chemoterapijos deriniai) jų metu gautų veiksmingumo ir saugumo duomenų tarpusavio palyginimo galimybė ribota. Tiek skiriant bevacizumabo dozę, ekvivalentišką 5 mg/kg per savaitę, tiek 2,5 mg/kg per savaitę, nustatytas statistiškai reikšmingas palankus poveikis pagal bendrą išgyvenamumą (BI) (RS 0,751 tyrimu E3200; RS 0,81 tyrimu ML18147) ir išgyvenamumą iki ligos progresavimo (IILP) (RS 0,518 tyrimu E3200; RS 0,68 tyrimu ML18147). Vertinant saugumo duomenis, tyrimu E3200 nustatytas didesnis bendras 3–5-ojo sunkumo laipsnių nepageidaujamų reiškinių dažnis, palyginti su tyrimu ML18147.

Metastazavęs krūties vėžys (mKV)

Atlikti du didelės apimties III fazės klinikiniai tyrimai, siekiant iširti gydymo bevacizumabu, skiriamo kartu su dviem skirtingais chemoterapijos preparatais, poveikį, įvertinus IILP, kuris yra pagrindinė vertinamoji baigtis. Abiejų tyrimų metu nustatytas kliniškai reikšmingai ir statistiškai patikimai pagerėjęs IILP rodiklis.

Toliau pateikiami apibendrinti IILP rezultatai, vartojant atskirus šiai indikacijai skirtus chemoterapijos preparatus:

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

Papildomi duomenys apie kiekvieną tyrimą ir gautus rezultatus pateikti toliau.

ECOG E2100

Tyrimas E2100 buvo atviras, atsitiktinių imčių, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas daugiacentris klinikinis tyrimas, kurio metu vertintas bevacizumabo ir paklitakselio derinio poveikis lokaliai recidyvuojančiam arba metastazavusiam krūties vėžiui ir kuriame dalyvavo pacientės, anksčiau negydytos chemoterapija nuo lokaliai recidyvuojančios ir metastazavusios ligos. Pacientės buvo atsitiktinių imčių būdu suskirstytos į gydomas vien paklitakseliu (po 90 mg/m² į veną per 1 valandą kartą per savaitę tris savaites iš keturių) ir gydomas paklitakseliu kartu su bevacizumabu (po 10 mg/kg infuzuoti į veną kas dvi savaites). Metastazavusi liga anksčiau galėjo būti gydyta hormonais. Papildomas gydymas taksanu buvo leidžiamas tik tuomet, jeigu jis buvo užbaigtas mažiausiai 12 mėnesių prieš paciento įtraukimą į tyrimą. Iš 722 pacienčių, įtrauktų į tyrimą, daugumai (90 %) HER2 ligos rodmuo buvo neigiamas ir nedideliame pacienčių skaičiui nežinomas (8 %) arba HER2 rodmuo nustatytas teigiamas (2 %); pacientės anksčiau buvo gydytos trastuzumabu arba, kaip manyta, joms gydymas trastuzumabu netiko. Be to, 65 % pacienčių taikyta papildoma chemoterapija, įskaitant 19 % anksčiau gydytų taksanais ir 49 % – antraciklinais. Pacientės, kurioms buvo metastazių centrinėje nervų sistemoje, įskaitant anksčiau gydytas arba turinčias smegenų pažeidimų po metastazių rezekcijos, nebuvo įtrauktos į tyrimą.

Tyrimo E2100 metu pacientės gydytos tol, kol liga pradėjo progresuoti. Kai dėl esančių aplinkybių chemoterapiją reikėjo nutraukti pirma laiko, iki ligos progresavimo buvo gydoma vien bevacizumabu. Visų tiriamų pacienčių grupių charakteristikos buvo panašios. Pagrindinė šio klinikinio tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP), remiantis tyrėjų atliktais ligos progresavimo vertinimais. Taip pat atliktas nepriklausomas pirminės vertinamosios baigties įvertinimas. Šio tyrimo rezultatai pateikti 10 lentelėje.

10 lentelė. Tyrimo E2100 veiksmingumo rezultatai

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

* pirminė analizė

Bendras išgyvenamumas		
	Paklitakselis (n = 354)	Paklitakselis / bevacizumabas (n = 368)
BI mediana (mėnesiais)	24,8	26,5
RS (95 % PI)		0,869 (0,722; 1,046)
p reikšmė		0,1374

Bevacizumabo vartojimo klinikinė nauda, sprendžiant pagal išgyvenamumą iki ligos progresavimo (įskaitant laikotarpį iki ligos progresavimo, metastazių vietų skaičių, ankstesnę papildomą chemoterapiją ir estrogenų receptorių [ER] būklę), buvo akivaizdi visų tyrimo pogrupių pacientams.

AVF3694g

Tyrimas AVF3694g buvo III fazės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas tyrimas, atliktas siekiant ištirti kartu su chemoterapija skiriamo bevacizumabo veiksmingumą ir saugumą, palyginti su chemoterapija ir placebo, skiriant šių preparatų kaip pirmojo pasirinkimo gydymą pacientėms, sergančioms HER2 neigiamu metastazavusiu ar vietiškai recidyvavusiu krūties vėžiu.

Chemoterapijos būdas buvo pasirenkamas tyrėjų nuožiūra, prieš atsitiktinių imčių būdu suskirstant pacientės santykiu 2:1, kad jos vartotų arba chemoterapiją ir bevacizumabą, arba chemoterapiją ir placebo. Pacientėms galėjo būti skiriama chemoterapija kapecitabinu, taksanais (su baltymais sujungtu paklitakseliu, docetakseliu), antraciklinų preparatais (doksorubicinu / ciklofosfamidu, epirubicinu / ciklofosfamidu, 5-fluorouracilu / doksorubicinu / ciklofosfamidu, 5-fluorouracilu / epirubicinu / ciklofosfamidu), jų skiriant kas tris savaites (q3w). Buvo skiriama bevacizumabo po 15 mg/kg arba placenta q3w.

Šį tyrimą sudarė koduoto gydymo laikotarpis, neprivalomas atviras etapas po ligos progresavimo ir išgyvenamumo stebėjimo laikotarpis. Koduoto gydymo laikotarpiu pacientėms buvo skiriama chemoterapija ir tiriamojo vaistinio preparato (bevacizumabo arba placebo) kas 3 savaites iki ligos progresavimo arba gydymo pasirinkimą ribojančio toksinio poveikio pasireiškimo, arba iki mirties. Dokumentais patvirtinus ligos progresavimą, neprivalomame atvirame etape dalyvaujančioms pacientėms nekodavus galėjo būti skiriama bevacizumabo kartu su įvairiais antrojo pasirinkimo gydymo būdais.

Buvo atliktos nepriklausomos statistinės 1) pacienčių, kurios vartojo kapecitabino kartu su bevacizumabu arba placebo; 2) pacienčių, kurios vartojo taksanų arba antraciklinų darinių chemoterapiją kartu su bevacizumabu arba placebo, grupių analizės. Pagrindinė vertinamoji tyrimo baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP), remiantis tyrėjų vertinimu. Be to, pagrindinė vertinamoji baigtis buvo įvertinta nepriklausomo priežiūros komiteto.

Šio tyrimo rezultatai atlikus galutines išgyvenamumo iki ligos progresavimo ir atsako dažnio analizės pagal protokole apibrėžtus kriterijus atskirai kapecitabino vartojusiųjų kohortai pateikti 11 lentelėje. Be to, pateikti žvalgomosios bendrojo išgyvenamumo analizės, naudojant papildomo 7 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpio duomenis, rezultatai (maždaug 46 % pacienčių mirė). Pacienčių, kurios atvirame tyrimo etape vartojo bevacizumabo, procentinė dalis kapecitabino ir placebo grupėje buvo 62,1 %, o kapecitabino ir bevacizumabo grupėje 49,9 %.

11 lentelė. Tyrimo AVF3694g veiksmingumo rezultatai: kapecitabinas^a ir bevacizumabas / placebas (Cap + bevacizumabas / Pl)

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo ^b				
	Tyrėjų vertinimas		Nepriklausomo priežiūros komiteto vertinimas	
	Cap + Pl	Cap + bevacizumabas	Cap + Pl	Cap + bevacizumabas

	(n = 206)	(n = 409)	(n = 206)	(n = 409)
IILP mediana (mėnesiais)	5,7	8,6	6,2	9,8
Rizikos santykis, palyginti su placebo grupe (95 % PI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p reikšmė	0,0002		0,0011	
Atsako dažnis (pacienčių, kurių ligą galima įvertinti) ^b				
	Cap + Pl (n = 161)		Cap + bevacizumabas (n = 325)	
Pacienčių dalis (%), kurioms nustatytas objektyvus atsakas	23,6		35,4	
p reikšmė	0,0097			
Bendrasis išgyvenamumas ^b				
RS (95 % PI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p reikšmė (žvalgomoji)	0,33			

^a Po 1 000 mg/m² kūno paviršiaus ploto du kartus per parą, vartojant per burną 14 dienų ir skiriant kas 3 savaites

^b Stratifikuota analizė, kuri apėmė visus progresavimo ir mirties atvejus, išskyrus tuos, kai buvo pradėtas gydymas ne pagal protokolą (GNP) prieš dokumentuotą progresavimą; po paskutinio naviko vertinimo prieš pradėdant GNP šios pacientės nebebuvo įtrauktos į analizę.

Buvo atlikta nestratifikuota IILP duomenų (tyrėjo vertinimu) analizė, į kurią įtraukti visi atvejai nepriklausomai nuo to, ar buvo pradėtas gydymas ne pagal protokolą iki ligos progresavimo. Šios analizės rezultatai buvo labai panašūs į pirminės IILP analizės rezultatus.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (NSLPV)

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

Tyrimų E4599 ir BO17704 metu buvo tirtas bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas, papildomai jo vartojant kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos darinių, pacientų, sergančių neplokščialąstelinis nesmulkialąstelinis plaučių vėžiu (NSLPV), pirmojo pasirinkimo gydymui. Palankus poveikis bendram išgyvenamumui įrodytas tyrimu E4599, kai bevacizumabo vartota po 15 mg/kg kas 3 savaites. Tyrimas BO17704 parodė, kad ir 7,5 mg/kg kas 3 savaites, ir 15 mg/kg kas 3 savaites bevacizumabo dozės pailgina išgyvenamumą iki ligos progresavimo ir pagerina atsako dažnį.

E4599

E4599 tyrimas buvo atviras, atsitiktinių imčių, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas daugiacentris klinikinis tyrimas, siekiant įvertinti bevacizumabą kaip pirmojo pasirinkimo vaistą pacientams, sergantiems lokaliai progresavusiu (IIIB stadijos su piktybine eksudacija į pleuros ertmę), metastazavusiu ar recidyvuojančiu NSLPV, kai histologiškai yra daugiausia kitų nei plokščiųjų ląstelių.

Pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į gydomus chemoterapiniais platinos dariniais (į veną infuzuojamu paklitakseliu po 200 mg/m² ir karboplatina AUC = 6,0 (PK) 1-ą kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną (iki 6 ciklų) arba PK derinant su bevacizumabu po 15 mg/kg infuzuoti į veną 1-ą kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną. Baigus šešių savaičių karboplatiną ir paklitakselio chemoterapiją arba pirma laiko nutraukus chemoterapiją, pacientai, kurie gydyti bevacizumabu + karboplatina ir paklitakseliu, toliau buvo gydomi vien bevacizumabu kas 3 savaites, kol liga pradėjo progresuoti. Į šias dvi grupes randomizuoti 878 pacientai.

Tyrimo metu 32,2 % (136/422) pacientų, kurie gavo tiriamąjį gydymą, bevacizumabą vartojo po 7–12 kartų ir 21,1 % (89/422) pacientų – po 13 arba daugiau kartų.

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

12 lentelė. Tyrimo E4599 veiksmingumo rezultatai

	1 grupė Karboplatina / paklitakselis	2 grupė Karboplatina / paklitakselis + bevacizumabas 15 mg/kg kas 3 savaites
Pacientų skaičius	444	434
Bendras išgyvenamumas		
Mediana (mėnesiai)	10,3	12,3
Rizikos santykis	0,80 (p = 0,003) 95 % PI (0,69; 0,93)	
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Mediana (mėnesiai)	4,8	6,4
Rizikos santykis	0,65 (p < 0,0001) 95 % PI (0,56; 0,76)	
Bendras atsako dažnis		
Dažnis (procentais)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

Tyrimo analizės duomenimis bevacizumabo naudos bendram išgyvenamumui laipsnis buvo mažiau ryškus to pogrupio pacientams, kuriems histologiškai buvo ne adenokarcinoma.

BO17704

Tyrimas BO17704 buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas III fazės tyrimas, kurio metu palygintas cisplatinos ir gemcitabino + bevacizumabo derinio poveikis su cisplatinos ir gemcitabino + placebo poveikiu pacientams, sergantiems lokaliai progresavusiu (IIIB stadija, yra antraktikaulinių limfmazgių metastazių arba piktybinė eksudacija į krūtinplėvės ar širdiplėvės ertmę), metastazavusiu ar recidyvuojančiu neplokščialąstelinu NSLPV, kai pacientams anksčiau netaikyta chemoterapija. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo, antrinė vertinamoji baigtis – bendro išgyvenamumo trukmė.

Pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į gydomus chemoterapiniais platinos dariniais – cisplatiną po 80 mg/m² infuzuoti į veną 1-ą ciklo dieną ir gemcitabinu po 1 250 mg/m² į veną 1-ą ir 8-ą kiekvieno 3 savaitių ciklo dieną (CG) iki 6 ciklų kartu su placebo arba CG + bevacizumabu po 7,5 mg/kg ar 15 mg/kg infuzuoti į veną 1-ą kiekvieno 3 savaitių ciklo dieną. Bevacizumabo vartojusių grupių pacientai galėjo gauti bevacizumabo kaip vienintelio preparato kas 3 savaites iki ligos progresavimo arba iki nepriimtino toksinio poveikio. Tyrimo rezultatai rodo, kad 94 % (277 / 296) iš tyrimui tinkamų pacientų 7 ciklo metu vartojo vien bevacizumabą. Didelei daliai pacientų (maždaug 62 %) toliau taikytas įvairus protokole nenurodytas priešnavikinis gydymas, kuris galėjo turėti įtakos bendro išgyvenamumo analizės rezultatams.

Veiksmingumo rezultatai pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. Tyrimo BO17704 veiksmingumo rezultatai

	Cisplatiną / gemcitabinas + placebo	Cisplatiną / gemcitabinas + bevacizumabas 7,5 mg/kg kas 3 savaites	Cisplatiną / gemcitabinas + bevacizumabas 15 mg/kg kas 3 savaites
Pacientų skaičius	347	345	351
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo			

Mediana (mėnesiais)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Rizikos santykis		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Geriausias bendras atsako dažnis ^a	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)

^a pacientai, kurių ligą buvo galima įvertinti tyrimo pradžioje

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

Pirmaeilis gydymas neplokščialąsteliniais NSLPV sergantiems pacientams kartu su erlotinibu, kai nustatyta aktyvinančių EGFR mutacijų

JO25567

Tyrimas JO25567 buvo atsitiktinių imčių, atvirasis, daugiacentris, II fazės, Japonijoje atliktas tyrimas, skirtas įvertinti kartu su erlotinibu vartojamo bevacizumabo veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems neplokščialąsteliniais NSLPV, kuriems nustatyta EGFR aktyvinančių mutacijų (19 egzono delecija arba 21 egzono L858R mutacija) ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas sisteminio poveikio gydymas nuo IIIB / IV stadijos ar recidyvavusios ligos.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP), remiantis nepriklausomu vertinimu. Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas, atsako dažnis, ligos kontroliavimo dažnis, atsako trukmė ir saugumas.

Prieš pradėdant atranką visiems pacientams buvo nustatyta, ar jiems yra EGFR mutacijų; į tyrimą buvo įtraukti 154 pacientai, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta arba erlotinibo + bevacizumabo (erlotinibo po 150 mg per parą per burną + bevacizumabo [15 mg/kg į veną kas 3 savaites]), arba erlotinibo monoterapija (po 150 mg per parą per burną) iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Nenustačius ligos progresavimo, pagal tyrimo protokole numatytas sąlygas erlotinibo + bevacizumabo vartojusiems pacientams dėl vieno iš tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo nereikėjo nutraukti kito tiriamojo vaistinio preparato vartojimo.

Tyrimo veiksmingumo rezultatai pateikti 14 lentelėje.

14 lentelė. Tyrimo JO25567 veiksmingumo rezultatai

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

Iš viso atsitiktinių imčių būdu buvo įtraukti į tyrimą 154 pacientai (pagal ECOG PS skalę įvertinti 0 arba 1 balu). Tačiau du iš šių atrinktų pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime prieš pradėdami vartoti kurį nors iš tiriamųjų vaistinių preparatų.

^ Koduotas nepriklausomas vertinimas (protokole apibrėžta pagrindinė duomenų analizė).

* Žvalgomoji analizė: galutinė bendrojo išgyvenamumo analizė atlikta vertinant klinikinius duomenis, gautus iki 2017 m. spalio 31 d.; maždaug 59 % pacientų mirė.

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis, nustatytas atlikus nestratifikuotą Cox regresijos analizę;

NP – nepasiektas.

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

Bevacizumabas, derinamas su interferonu alfa-2a, pirmojo pasirinkimo progresavusio ir (arba) metastazavusio inkstų ląstelių vėžiui gydyti (BO17705)

Tai III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotas tyrimas, atliktas siekiant įvertinti bevacizumabo, derinamo su interferonu (IFN) alfa-2a, kaip pirmojo pasirinkimo gydymo nuo mILV, veiksmingumą ir saugumą, palyginti su vien IFN alfa-2a veikimu. 649 atsitiktinių imčių būdu suskirstyti (641 gydyti) pacientai pagal Karnofsky vertinimo skalę įvertinti ≥ 70 %, jie neturėjo metastazių CNS ir jų organo funkcija buvo adekvati. Dėl pirminės inkstų ląstelių karcinomos pacientams buvo atlikta nefrektomija. Bevacizumabo buvo duodama po 10 mg/kg kas 2 savaites tol, kol liga pradėjo progresuoti. IFN alfa-2a buvo duodama iki 52 savaičių arba iki ligos progresavimo po rekomenduojamą pradinę 9 MTV dozę tris kartus per savaitę, numatant per 2 pakopas dozę mažinti iki 3 MTV tris kartus per savaitę. Pacientai buvo suskirstyti pagal šalį ir Motzer balą, taip pat gydomos grupės buvo gerai subalansuotos pagal prognozės veiksnius.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas, antrinė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas iki ligos progresavimo. Gydymą IFN alfa-2a papildžius bevacizumabu, reikšmingai pailgėjo išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir objektyvus naviko atsako dažnis. Šiuos rezultatus patvirtino nepriklausomas radiologinis ištyrimas. Vis dėlto svarbiausi vertinamoji baigtis – bendro išgyvenamumo pailgėjimas 2 mėnesiais – buvo nereikšminga (RS = 0,91). Didelei daliai pacientų (maždaug 63 % gydytų IFN / placebo ir 55 % – bevacizumabu / IFN) po tyrimo buvo taikytas įvairus nespecifinis priešvėžinis gydymas, įskaitant gydymą priešnavikiniais preparatais, kurie galėjo turėti įtakos bendro išgyvenamumo rezultatams.

Veiksmingumo rezultatai pateikti 15 lentelėje.

15 lentelė. Tyrimo BO17705 veiksmingumo rezultatai

	BO17705	
	Placebas + IFN^a	BV^b+ IFN^a
Pacientų skaičius	322	327
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Mediana (mėnesiais)	5,4	10,2
Rizikos santykis 95 % PI	0,63 0,52; 0,75 (p reikšmė < 0,0001)	
Pacientų, kurių ligą galima įvertinti, objektyvaus atsako dažnis (%)		
n	289	306
Atsako dažnis	12,8 %	31,4 %
	(p reikšmė < 0,0001)	

^a Interferonas alfa-2a 9 MTV 3 kartus per savaitę.

^b Bevacizumabas 10 mg/kg kartą per 2 savaites.

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

Žvalgomas daugiavariantis Cox regresijos modelis, taikantis atgalinę selekciją, parodė, kad su išgyvenamumu, nepriklausomai nuo gydymo, buvo stipriai susiję toliau nurodyti prognozuojantys veiksniai: lytis, leukocitų skaičius, trombocitai, sumažėjimas per 6 mėnesius prieš įtraukimą į tyrimą, metastazių vietų skaičius, norimų paveikti pažeidimų ilgiausių diametrų suma, Motzer balas. Patikslintas pagal šiuos pradinis veiksnis gautas gydymo rizikos santykis yra 0,78 (95 % PI [0,63; 0,96], $p = 0,0219$), rodantis, kad palyginti su gydytų IFN alfa-2a pacientų grupe, pacientų, kurie gydyti bevacizumabu + IFN alfa-2a, mirties rizika sumažėjo 22 %.

Kaip iš anksto nurodyta protokole, devyniasdešimt septyniems (97) IFN alfa-2a grupės pacientams ir 131 bevacizumabo grupės pacientui IFN alfa-2a dozė sumažinta nuo 9 MTV iki 6 MTV arba 3 MTV tris kartus per savaitę. Kaip parodė pogrupių duomenų analizė, sprendžiant pagal išgyvenamumo iki ligos progresavimo (IILP) trukmę, IFN alfa-2a dozės sumažinimas, atrodo, nepaveikė bevacizumabo ir IFN alfa-2a derinio veiksmingumo. Šio tyrimo metu iš 131 bevacizumabu + IFN alfa-2a gydomos grupės paciento, kuriam IFN alfa-2a dozės buvo sumažintos ir palaikomos skiriant po 6 arba 3 MTV, 6-ą, 12-ą ir 18-ą mėnesį atitinkamai 73, 52 ir 21 % nebuvo pasireiškę ligos progresavimo reiškiniai, palyginti su 61, 43 ir 17 % bendrosios pacientų populiacijos, vartojančios bevacizumabo + IFN alfa-2a.

AVF2938

Tai atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, II fazės klinikinis tyrimas, kurio metu buvo tiriamas bevacizumabo po 10 mg/kg kas 2 savaites poveikis pacientams, sergantiems metastazavusiu šviesių inksto ląstelių ILV, palyginti su tokios pat bevacizumabo dozės ir erlotinibo po 150 mg per parą derinio poveikiu. Šio tyrimo metu iš viso atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti 104 pacientai: 53 gydyti bevacizumabu po 10 mg/kg kas 2 savaites + placebo ir 51 pacientas – bevacizumabu po 10 mg/kg kas 2 savaites + erlotinibu po 150 mg per parą. Tyrimo pagrindinės vertinamosios baigties analizė parodė, kad bevacizumabu + placebo ir bevacizumabu + erlotinibu gydytų grupių rezultatai nesiskyrė (išgyvenamumo iki ligos progresavimo mediana 8,5, palyginti su 9,9 mėnesio). Kiekvienos grupės septyniems pacientams gautas objektyvus atsakas. Gydymą bevacizumabu papildžius erlotinibu, BI (rizikos santykis (RS) = 1,764 ; $p = 0,1789$), objektyvaus atsako trukmė (6,7, palyginti su 9,1 mėnesio) arba laikas iki simptomų progresavimo (RS = 1,172; $p = 0,5076$) nepagerėjo.

AVF0890

Tai buvo atsitiktinių imčių II fazės tyrimas, siekiant palyginti bevacizumabo ir placebo veiksmingumą bei saugumą. 116 pacientų atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti bevacizumabą po 3 mg/kg kas 2 savaites ($n = 39$), po 10 mg/kg kas 2 savaites ($n = 37$) arba placebo ($n = 40$). Tarpinė analizė parodė, kad pacientų, kuriems buvo duodama po 10 mg/kg, palyginti su gavusiais placebo, laikotarpis iki ligos progresavimo reikšmingai pailgėjo (rizikos santykis – 2,55; $p < 0,001$). Pacientų, kuriems buvo skiriama po 3 mg/kg, palyginti su placebo gavusiųjų grupe, laikotarpis iki ligos progresavimo skyrėsi nežymiai, skirtumas abejotinas (rizikos santykis – 1,26; $p = 0,053$). Keturiems pacientams nustatytas objektyvus (dalinis) atsakas – visi jie vartojo po 10 mg/kg bevacizumabo dozę; vartojusiems po 10 mg/kg dozę objektyvaus atsako dažnis (OAD) buvo 10 %.

Epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ir pirminis pilvaplėvės vėžys

Pirmojo pasirinkimo kiaušidžių vėžio gydymas

Bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas, jo vartojant kaip pirmojo pasirinkimo vaisto pacientams, sergančioms epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplėvės vėžiu, gydyti, buvo tirtas atliekant du III fazės klinikinius tyrimus (GOG-0218 ir BO17707); jų metu buvo įvertintas bevacizumabo, paskirto kartu su karboplatina ir paklitakseliu, poveikis, palyginti su vien šios chemoterapijos poveikiu.

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

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

Iš viso 1 873 pacientės atsitiktinių imčių būdu lygiomis dalimis buvo suskirstytos į tris toliau nurodytas gydymo grupes:

- CPP grupė: skirti penki placebo ciklai (pradedant nuo 2-ojo ciklo) kartu su 6 karboplatinės (AUC 6) ir paklitakselio (175 mg/m²) vartojimo ciklais, paskui skiriant vien placebo iki bendros 15 mėnesių gydymo trukmės;
- CPB15 grupė: skirti penki bevacizumabo ciklai (po 15 mg/kg dozę kartą kas 3 savaites pradedant nuo 2-ojo ciklo) kartu su 6 karboplatinės (AUC 6) ir paklitakselio (175 mg/m²) vartojimo ciklais, paskui skiriant vien placebo iki bendros 15 mėnesių gydymo trukmės;
- CPB15+ grupė: skirti penki bevacizumabo ciklai (po 15 mg/kg dozę kartą kas 3 savaites pradedant nuo 2-ojo ciklo) kartu su 6 karboplatinės (AUC 6) ir paklitakselio (175 mg/m²) vartojimo ciklais, paskui skiriant vien bevacizumabo (po 15 mg/kg dozę kartą kas 3 savaites) iki bendros 15 mėnesių gydymo trukmės.

Dauguma į tyrimą įtrauktų pacienčių buvo baltųjų rasės (87 % visose trijose grupėse); jų amžiaus mediana CPP ir CPB15 grupėse buvo 60 metų, CPB15+ grupėje 59 metai; o 29 % pacienčių CPP ir CPB15 grupėse bei 26 % pacienčių CPB15+ grupėje buvo vyresnės kaip 65 metų. Iš viso maždaug 50 % pacienčių būklė pagal GOG PS skalę buvo įvertinta 0 balų tyrimo pradžioje, 43 % pacienčių būklė pagal GOG PS skalę buvo 1 balas, o 7 % – 2 balai. Daugumai pacienčių buvo nustatytas epitelinis kiaušidžių vėžys (82 % pacienčių CPP ir CPB15 grupėse, 85 % CPB15+ grupėje), mažesnei daliai – pirminis pilvaplėvės ertmės vėžys (16 % pacienčių CPP grupėje, 15 % CPB15 grupėje ir 13 % CPB15+ grupėje) bei kiaušintakių vėžys (1 % pacienčių CPP grupėje, 3 % CPB15 grupėje ir 2 % CPB15+ grupėje). Daugumai pacienčių nustatytas histologinis serozinės adenokarcinomos tipas (85 % pacienčių CPP ir CPB15 grupėse, 86 % CPB15+ grupėje). Iš viso maždaug 34 % pacienčių nustatytas III stadijos pagal FIGO klasifikaciją vėžys, kuris buvo optimaliai rezekuotas, tačiau nustatytas didelis išlikęs auglys, 40 % pacienčių nustatytas III stadijos vėžys, kuris buvo suboptimaliai rezekuotas, o 26 % pacienčių nustatytas IV stadijos vėžys.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo IILP trukmė, ligos progresavimą pagrindžiant tyrėjo vertinimu, remiantis radiologiniais skenavimo tyrimais, CA-125 koncentracija arba protokole apibrėžtu simptominiu būklės pablogėjimu. Be to, buvo atlikta iš anksto numatyta duomenų analizė koreguojant pagal CA-125 nustatytus ligos progresavimo atvejus, be to, nepriklausomi vertintojai peržiūrėjo radiologiniais tyrimais nustatytus ligos progresavimo atvejus.

Šio tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis tikslas, t. y. IILP pagerėjimas. Palyginti su pacientėmis, kurios buvo gydomos vien pirmojo pasirinkimo chemoterapijos deriniu (karboplatina ir paklitakseliu), pacientėms, vartojusioms bevacizumabo (po 15 mg/kg dozę kartą kas 3 savaites) kartu su chemoterapija ir vėliau gydytoms vien bevacizumabu (CPB15+ grupė), nustatyta kliniškai reikšmingai ir statistiškai patikimai pailgėjusi IILP trukmė.

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

Šio tyrimo rezultatų santrauka pateikta 16 lentelėje.

16 lentelė. Tyrimo GOG-0218 veiksmingumo rezultatai

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

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

² Palyginti su palyginamąja grupe; stratifikuotas rizikos santykis.

³ p reikšmė pagal vienakryptę log-rank analizę.

⁴ p reikšmės riba 0,0116.

⁵ Pacientės, kurių ligą buvo įmanoma įvertinti tyrimo pradžioje.

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

Buvo atlikta iš anksto numatyta IILP trukmės analizė; visais atvejais galutinė duomenų įtraukimo data buvo 2009 m. rugsėjo 29 d. Šios iš anksto numatytos analizės rezultatai išvardyti toliau:

- Pagal protokolą numatyta tyrėjo atlikta IILP vertinimo analizė (neatmetus duomenų dėl CA-125 progresavimo ir ne pagal protokolą skirtos terapijos [NPT]) rodo, kad, CPB15+ palyginus su CPP, stratifikuotas rizikos santykis yra 0,71 (95 % PI: 0,61–0,83, vienakryptė log-rank p reikšmė < 0,0001), IILP mediana CPP grupėje yra 10,4 mėnesio, o CPB15+ grupėje – 14,1 mėnesio.
- Svarbiausia tyrėjo atlikta IILP vertinimo analizė (atmetus duomenis dėl CA-125 progresavimo ir NPT) rodo, kad CPB15+ palyginus su CPP stratifikuotas rizikos santykis yra 0,62 (95 % PI: 0,52–0,75, vienakryptė log-rank p reikšmė < 0,0001), IILP mediana CPP grupėje yra 12,0 mėnesio, o CPB15+ grupėje – 18,2 mėnesio.
- IILP analizė, kaip numatyta nepriklausomo priežiūros komiteto (atmetus NPT) rodo, kad CPB15+ palyginus su CPP stratifikuotas rizikos santykis yra 0,62 (95 % PI: 0,50–0,77, vienakryptė log-rank p reikšmė < 0,0001), IILP mediana CPP grupėje yra 13,1 mėnesio, o CPB15+ grupėje – 19,1 mėnesio.

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

17 lentelė. Tyrimu GOG-0218 gauti IILP¹ rezultatai pagal ligos stadiją ir naviko rezekcijos pobūdį

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

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

² Kai nustatytas didelis išlikęs navikas.

³ IIIB stadijos vėžys nustatytas 3,7 % visų atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacienčių.

⁴ Palyginti su palyginamąja grupe.

BO17707 (ICON7)

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

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

Iš viso 1 528 pacientės atsitiktinių imčių būdu lygiomis dalimis buvo suskirstytos į dvi toliau nurodytas gydymo grupes:

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

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

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo IILP trukmė, remiantis tyrėjo vertinimu pagal RECIST.

Šio tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis tikslas, t. y. IILP pagerėjimas. Palyginti su pacientėmis, kurios buvo gydomos vien pirmojo pasirinkimo chemoterapijos deriniu (karboplatina ir paklitakseliu), pacientėms, vartojusioms bevacizumabo (po 7,5 mg/kg kartą kas 3 savaites) kartu su chemoterapija ir vėliau gydytoms bevacizumabu iki 18 ciklų, nustatyta statistiškai patikimai pailgėjusi IILP trukmė.

Šio tyrimo rezultatų santrauka pateikta 18 lentelėje.

18 lentelė. Tyrimo BO17707 (ICON7) veiksmingumo rezultatai

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

¹ Pacientėms, kurių ligą buvo galima įvertinti tyrimo pradžioje.

² Tyrėjo vertinimu IILP trukmės analizė; galutinė duomenų įtraukimo data – 2010 m. lapkričio 30 d.

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

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

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

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

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

¹ Tyrėjo vertinimu IILP trukmės analizė; galutinė duomenų įtraukimo data – 2010 m. lapkričio 30 d.

² Kai nustatytas didelis išlikęs navikas arba jo nenustatyta.

³ IIIB stadijos vėžys nustatytas 5,8 % visų atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacienčių.

⁴ Palyginti su palyginamąja grupe.

Recidyvavęs kiaušidžių vėžys

Bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas, jo skiriant pacientėms, sergančioms recidyvavusiu epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplėvės vėžiu, gydyti, buvo tirti trimis III fazės tyrimais (AVF4095g, MO22224 ir GOG-0213), kuriuose dalyvavo skirtingos pacienčių populiacijos ir buvo skiriami skirtingi chemoterapijos deriniai.

- Tyrimo AVF4095g metu buvo vertinamas bevacizumabo, derinamo su karboplatina ir gemcitabinu ir vėliau vartojamo vieno, veiksmingumas ir saugumas, gydant pacientes, sirgusias platinos preparatams jautriu recidyvavusiu epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplėvės vėžiu.
- Tyrimo GOG-0213 metu buvo vertinamas bevacizumabo, derinamo su karboplatina ir paklitakseliu ir vėliau vartojamo vieno, veiksmingumas ir saugumas, gydant pacientes, sirgusias platinos preparatams jautriu recidyvavusiu epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplėvės vėžiu.
- Tyrimo MO22224 metu buvo vertinamas bevacizumabo, derinamo su paklitakseliu, topotekanu arba pegiliuotu liposominiu doksorubicinu, veiksmingumas ir saugumas, gydant pacientes, sirgusias platinos preparatams atspariu recidyvavusiu epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplėvės vėžiu.

AVF4095g

Bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas, jo skiriant pacientėms, kurioms nustatytas platinos preparatams jautrus recidyvavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminis pilvaplėvės vėžys ir kurioms prieš tai nebuvo skirtas chemoterapijos režimas dėl recidyvavusios ligos arba gydymas bevacizumabu, buvo vertinami atliekant III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą (AVF4095g). Tyrimo metu buvo vertinamas karboplatinos ir gemcitabino chemoterapijos papildymo bevacizumabu (vėliau skiriant vien bevacizumabą) poveikis ligos progresavimui, palyginti su vien karboplatinos ir gemcitabino poveikiu.

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

Iš viso 484 pacientės, kurių ligą galima įvertinti, atsitiktiniu būdu buvo suskirstytos į grupes santykiu 1:1 ir joms buvo skiriama:

- karboplatinos (AUC 4, 1-ąją dieną) ir gemcitabino (po 1 000 mg/m² 1-ąją ir 8-ąją dienomis) bei kartu vartojamo placebo kas 3 savaites nuo 6 iki 10 ciklų, vėliau skiriant tik placebo (kas 3 savaites) iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo;
- karboplatinos (AUC 4, 1-ąją dieną) ir gemcitabino (po 1 000 mg/m² 1-ąją ir 8-ąją dienomis) bei kartu vartojamo bevacizumabo (po 15 mg/kg 1-ąją dieną) kas 3 savaites nuo 6 iki 10 ciklų, vėliau skiriant tik bevacizumabo (po 15 mg/kg kas 3 savaites) iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

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

Šio tyrimo rezultatų santrauka pateikta 20 lentelėje.

20 lentelė. Tyrimo AVF4095g veiksmingumo rezultatai

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo				
	Tyrėjų vertinimas		Nepriklausomo priežiūros komiteto vertinimas	
	Placebas + C/G (n = 242)	Bevacizumabas + C/G (n = 242)	Placebas + C/G (n = 242)	Bevacizumabas + C/G (n = 242)
<i>Neatmesti ne pagal protokolą skirtą gydymo duomenys</i>				
IILP mediana (mėnesiai)	8,4	12,4	8,6	12,3
Rizikos santykis (95 % PI)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p reikšmė	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Atmesti ne pagal protokolą skirtą gydymo duomenys</i>				
IILP mediana (mėnesiai)	8,4	12,4	8,6	12,3
Rizikos santykis (95 % PI)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p reikšmė	< 0,0001		< 0,0001	
Objektyvaus atsako dažnis				
	Tyrėjų vertinimas		Nepriklausomo priežiūros komiteto vertinimas	
	Placebas + C/G (n = 242)	Bevacizumabas + C/G (n = 242)	Placebas + C/G (n = 242)	Bevacizumabas + C/G (n = 242)

Pacientai (%), kuriems nustatytas objektyvus atsakas	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
p reikšmė	< 0,0001		< 0,0001	
Bendras išgyvenamumas				
	Placebas + C/G (n = 242)		Bevacizumabas + C/G (n = 242)	
BI mediana (mėnesiais)	32,9		33,6	
Rizikos santykis (95 % PI)	0,952 [0,771; 1,176]			
p reikšmė	0,6479			

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

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

Laikas nuo paskutiniojo gydymo platinos preparatais iki ligos recidyvo	Tyrėjų vertinimas	
	Placebas + C/G (n = 242)	Bevacizumabas + C/G (n = 242)
6–12 mėnesių (n = 202)		
Mediana	8,0	11,9
Rizikos santykis (95 % PI)	0,41 (0,29–0,58)	
> 12 mėnesių (n = 282)		
Mediana	9,7	12,4
Rizikos santykis (95 % PI)	0,55 (0,41–0,73)	

GOG-0213

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

Tyrimo metu iš viso 673 pacientės atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstytos į dvi lygias toliau nurodytas tiriamąsias grupes:

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

Daugelis pacienčių tiek CP grupėje (80,4 %), tiek ir CPB grupėje (78,9 %) buvo baltųjų rasės. Pacienčių amžiaus mediana CP grupėje buvo 60,0 metų, o CPB grupėje – 59,0 metai. Dauguma pacienčių (CP: 64,6 %; CPB: 68,8 %) priklausė < 65 metų amžiaus grupei. Tyrimo pradžioje daugelio abiejų grupių pacienčių funkcinė būklė pagal GOG skalę buvo 0 balų (CP grupėje: 82,4 %; CPB:

80,7 %) arba 1 (CP: 16,7 %; CPB: 18,1 %). Funkcinė būklė pagal GOG skalę 2 balais tyrimo pradžioje buvo įvertinta 0,9 % pacienčių CP grupėje ir 1,2 % pacienčių CPB grupėje.

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

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

Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Bendrasis išgyvenamumas (BI)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
BI mediana (mėnesiais)	37,3	42,6
Rizikos santykis (95 % PI) (eDAF) ^a	0,823 [PI: 0,680; 0,996]	
p reikšmė	0,0447	
Rizikos santykis (95 % PI) (registracijos forma) ^b	0,838 [PI: 0,693; 1,014]	
p reikšmė	0,0683	
Antrinė vertinamoji baigtis		
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP)	CP CP (n = 336)	CPB (n = 337)
IILP mediana (mėnesiais)	10,2	13,8
Rizikos santykis (95 % PI)	0,613 [PI: 0,521; 0,721]	
p reikšmė	< 0,0001	

¹ Galutinė analizė

² Tyrėjai ištyrė naviką ir įvertino atsaką, taikydami GOG RECIST kriterijus (peržiūrėtos RECIST gairės (1.1 versija). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

^a Rizikos santykis buvo apskaičiuotas naudojant Cox proporcinės rizikos analizės modelį, stratifikuojant pagal gydymo be platinos preparatų trukmę iki įtraukimo į šį klinikinį tyrimą, nustatytą remiantis eDAF (elektroninės duomenų anketos formos) duomenimis, ir antrinės naviko rezekcijos atlikimą (TAIP arba NE; TAIP = atsitiktinių imčių būdu atrinktos atlikti citoredukcinę operaciją arba atsitiktinių imčių būdu atrinktos neatlikti citoredukcinės operacijos; NE = nebuvo tinkamos atlikti citoredukcinei operacijai arba jos atsisakė).

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

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

MO22224

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

Į šį tyrimą iš viso buvo įtraukta 361 pacientė, o jo metu buvo skiriama arba vien chemoterapija (paklitakselio, topotekano ar pegiliuoto liposominio doksorubicino (PLD), arba jos derinys su bevacizumabu:

CT grupė (vien chemoterapija):

- Paklitakselio po 80 mg/m², skiriant 1 valandos trukmės infuziją į veną 1-ąją, 8-ąją, 15-ąją ir 22-ąją dieną kas 4 savaites;

- Topotekano po 4 mg/m², skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dieną kas 4 savaites. Alternatyviai galima skirti 1,25 mg/m² dozę per 30 minučių 1–5-ąją dienomis kas 3 savaites.
- PLD po 40 mg/m², skiriant 1 mg/min. greičiu infuziją į veną tik 1-ąją dieną kas 4 savaites. Po 1-ojo ciklo vaisto buvo galima skirti infuzijos būdu per 1 valandą.

CT + BV grupė (chemoterapija ir bevacizumabas):

- Pasirinkta chemoterapija buvo derinama su bevacizumabu, pastarojo skiriant po 10 mg/kg dozę į veną kas 2 savaites (arba po 15 mg/kg dozę kas 3 savaites, jei vartota kartu su topotekano 1,25 mg/m² doze 1–5-ąją dienomis kas 3 savaites).

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

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

23 lentelė. Tyrimo MO22224 veiksmingumo rezultatai

Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo*		
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
Mediana (mėnesiais)	3,4	6,7
Rizikos santykis (95 % PI)	0,379 [0,296; 0,485]	
p reikšmė	< 0,0001	
Antrinės vertinamosios baigtys		
Objektyvaus atsako dažnis**		
	CT (n = 144)	CT + BV (n = 142)
Pacienčių dalis (%), kurioms nustatytas objektyvus atsakas	18 (12,5 %)	40 (28,2 %)
p reikšmė	0,0007	
Bendrasis išgyvenamumas (galutinė analizė)***		
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
BI mediana (mėnesiais)	13,3	16,6
Rizikos santykis (95 % PI)	0,870 [0,678; 1,116]	

p reikšmė	0,2711
-----------	--------

Visos šioje lentelėje pateikiamos analizės yra stratifikuotos analizės.

* Pagrindinės analizės duomenų galutinė įtraukimo data – 2011 m. lapkričio 14 d.

** Atsitiktinių imčių būdu atrinktos pacientės, kurių ligą buvo įmanoma įvertinti tyrimo pradžioje.

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

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

24 lentelė. Žvalgomoji IILP ir BI rodiklių analizė chemoterapijos kohortose

	CT	CT + BV
Paklitakselis	n = 115	
IILP mediana (mėnesiais)	3,9	9,2
Rizikos santykis (95 % PI)	0,47 [0,31; 0,72]	
BI mediana (mėnesiais)	13,2	22,4
Rizikos santykis (95 % PI)	0,64 [0,41; 0,99]	
Topotekanas	n = 120	
IILP mediana (mėnesiais)	2,1	6,2
Rizikos santykis (95 % PI)	0,28 [0,18; 0,44]	
BI mediana (mėnesiais)	13,3	13,8
Rizikos santykis (95 % PI)	1,07 [0,70; 1,63]	
PLD	n = 126	
IILP mediana (mėnesiais)	3,5	5,1
Rizikos santykis (95 % PI)	0,53 [0,36; 0,77]	
BI mediana (mėnesiais)	14,1	13,7
Rizikos santykis (95 % PI)	0,91 [0,61; 1,35]	

Gimdos kaklelio vėžys

GOG-0240

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

Iš viso atsitiktinių imčių būdu į tyrimą buvo įtrauktos 452 pacientės ir joms buvo paskirta:

- paklitakselio po 135 mg/m², skiriant 24 valandų trukmės infuziją į veną 1-ąją dieną, ir cisplatinos po 50 mg/m², skiriant į veną 2-ąją dieną, kas 3 savaites (q3w); arba paklitakselio po 175 mg/m², skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ąją dieną, ir cisplatinos po 50 mg/m², skiriant į veną 2-ąją dieną, kas 3 savaites (q3w); arba paklitakselio po 175 mg/m², skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ąją dieną, ir cisplatinos po 50 mg/m², skiriant į veną 1-ąją dieną kas 3 savaites (q3w).
- paklitakselio po 135 mg/m², skiriant 24 valandų trukmės infuziją į veną 1-ąją dieną, ir cisplatinos po 50 mg/m², skiriant į veną 2-ąją dieną kartu su bevacizumabu po 15 mg/kg, skiriant į veną 2-ąją dieną kas 3 savaites (q3w); arba

paklitakselio po 175 mg/m², skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ąją dieną, ir cisplatinos po 50 mg/m², skiriant į veną 2-ąją dieną kartu su bevacizumabu po 15 mg/kg, skiriant į veną 2-ąją dieną kas 3 savaites (q3w); arba paklitakselio po 175 mg/m², skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ąją dieną, ir cisplatinos po 50 mg/m² skiriant į veną 1-ąją dieną kartu su bevacizumabu po 15 mg/kg, skiriant į veną 1-ąją dieną kas 3 savaites (q3w);

- paklitakselio po 175 mg/m², skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ąją dieną, ir topotekano po 0,75 mg/m² 30 minučių trukmės infuziją į veną 1–3 dienomis kas 3 savaites (q3w);
- paklitakselio po 175 mg/m², skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ąją dieną, ir topotekano po 0,75 mg/m² 30 minučių trukmės infuziją į veną 1–3 dienomis kartu su bevacizumabu po 15 mg/kg, skiriant į veną 1-ąją dieną kas 3 savaites (q3w).

Tyrimė galėjo dalyvauti pacientės, sirgusios persistuojančia, recidyvavusia ar metastazavusia gimdos kaklelio plokščialąsteline karcinoma, adenoplokščialąsteline karcinoma arba adenokarcinoma, kai vėžys negalėjo būti išgydomas chirurginiu būdu ir (arba) radioterapija bei kai anksčiau nebuvo skirtas gydymas bevacizumabu arba kitais KEAF inhibitoriais ar į KEAF receptorių veikiančiais preparatais.

Vien chemoterapiją gavusiųjų grupės amžiaus mediana buvo 46,0 metai (svyravo nuo 20 iki 83 metų), o chemoterapiją kartu su bevacizumabu vartojusiųjų grupės – 48,0 metai (svyravo nuo 22 iki 85 metų); 9,3 % pacienčių vien chemoterapiją gavusiųjų grupėje ir 7,5 % pacienčių chemoterapiją kartu su bevacizumabą vartojusiųjų grupėje buvo vyresnės kaip 65 metų.

Tarp 452 pacienčių, kurios tyrimo pradžioje buvo atrinktos atsitiktinių imčių būdu, daugelis buvo baltųjų rasės (80,0 % vien chemoterapiją gavusiųjų grupėje ir 75,3 % chemoterapiją kartu su bevacizumabu vartojusiųjų grupėje), daugumai buvo nustatyta plokščialąstelinė karcinoma (67,1 % vien chemoterapiją gavusiųjų grupėje ir 69,6 % chemoterapiją kartu su bevacizumabu vartojusiųjų grupėje), nustatyta persistuojanti ar recidyvavusi liga (83,6 % vien chemoterapiją gavusiųjų grupėje ir 82,8 % chemoterapiją kartu su bevacizumabu vartojusiųjų grupėje), nustatytos 1-2 metastazių sritys (72,0 % vien chemoterapiją gavusiųjų grupėje ir 76,2 % chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojusiųjų grupėje), nustatytas ligos išplitimas į limfmazgius (50,2 % vien chemoterapiją gavusiųjų grupėje ir 56,4 % chemoterapiją kartu su bevacizumabu vartojusiųjų grupėje) ir ≥ 6 mėnesius nebuvo skirta platinos preparatų (72,5 % vien chemoterapiją gavusiųjų grupėje ir 64,4 % chemoterapiją kartu su bevacizumabu vartojusiųjų grupėje).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir objektyvaus atsako dažnis. Tyrimo pirminės analizės ir stebėjimo laikotarpio analizės rezultatai pagal gydymą bevacizumabu ir pagal tiriamuosius vaistinius preparatus pateikiami atitinkamai 25 ir 26 lentelėse.

25 lentelė. Tyrimo GOG-0240 veiksmingumo rezultatai pagal gydymą bevacizumabu

	Chemoterapija (n = 225)	Chemoterapija + bevacizumabas (n = 227)
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Bendras išgyvenamumas – pirminė analizė⁶		
Mediana (mėnesiai) ¹	12,9	16,8
Rizikos santykis [95 % PI]		0,74 [0,58; 0,94] (p reikšmė ⁵ = 0,0132)
Bendras išgyvenamumas – stebėjimo laikotarpio analizė⁷		
Mediana (mėnesiai) ¹	13,3	16,8
Rizikos santykis [95 % PI]		0,76 [0,62; 0,94] (p reikšmė ^{5,8} = 0,0126)
Antrinės vertinamosios baigtys		
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo – pirminė analizė⁶		
IILP mediana (mėnesiai) ¹	6,0	8,3

Rizikos santykis [95 % PI]	0,66 [0,54; 0,81] (p reikšmė < 0,0001)	
Geriausias bendrasis atsakas – pirminė analizė ⁶		
Pacientės, kurioms nustatytas atsakas (atsako dažnis ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
Atsako dažnių 95 % PI ³	[27,6 %, 40,4 %]	[38,8 %, 52,1 %]
Atsako dažnių skirtumas	11,60 %	
Atsako dažnių skirtumų 95 % PI ⁴	[2,4 %, 20,8 %]	
p reikšmė (Chi kvadrato testas)	0,0117	

¹ Apskaičiuota pagal Kaplan-Meier.

² Pacientės ir procentinė pacienčių dalis, kurioms patvirtinus visišką ar dalinį atsaką gautas geriausias bendrasis atsako dažnis; procentinė dalis apskaičiuota pagal pacientes, kurių ligą buvo galima įvertinti tyrimo pradžioje.

³ 95 % PI vienai dvinarei reikšmei, naudojant Pearson-Clopper metodą.

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

⁵ log-rank testas (stratifikuotas).

⁶ Pagrindinės analizės duomenų galutinė įtraukimo data – 2012 m. gruodžio 12 d., ir tai laikoma galutine analize.

⁷ Stebėjimo laikotarpio analizės galutinė duomenų įtraukimo data – 2014 m. kovo 7 d.

⁸ p reikšmė pateikta tik aprašomuoju tikslu.

26 lentelė. Tyrimu GOG-0240 gauti bendrojo išgyvenamumo rezultatai pagal tyrimo metu taikytą gydymą

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

¹ Pirminės analizės duomenų galutinė įtraukimo data – 2012 m. gruodžio 12 d., ir ji laikoma galutine analize.

² Stebėjimo laikotarpio analizės duomenų galutinė įtraukimo data – 2014 m. kovo 7 d.; visos p reikšmės pateiktos tik aprašomuoju tikslu.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti tyrimų su visais vaikų, sergančių krūties karcinoma, gaubtinės ir tiesiosios žarnos adenokarcinoma, plaučių karcinoma (smulkialąsteline ir nesulkialąsteline karcinoma), inkstų ir inksto geldelės karcinoma (išskyrus nefroblastomą, nefroblastomatozę, šviesių ląstelių sarkomą, mezoblastinę nefromą, inkstų šerdies karcinomą ir inkstų rabdoidinį naviką), kiaušidžių karcinoma (išskyrus rabdomyosarkomą ir germinogeninių ląstelių navikus), kiaušintakių karcinoma (išskyrus rabdomyosarkomą ir germinogeninių ląstelių navikus), pilvaplovės karcinoma (išskyrus blastomas ir sarkomas), gimdos kaklelio bei gimdos karcinoma, populiacijos pogrupiais duomenis.

Didelio piktybiškumo laipsnio glioma

Anksčiau atlikus du tyrimus, kuriuose iš viso dalyvavo 30 vyresnių kaip 3 metų vaikų, kurie sirgo recidyvuojančia ar progresuojančia didelio piktybiškumo laipsnio glioma ir kuriems buvo skiriamas gydymas bevacizumabu ir irinotekanu (CPT-11), priešnavikinio preparato poveikio nenustatyta. Gydant pirmą kartą diagnozuota didelio piktybiškumo laipsnio glioma sergančius vaikus, nepakanka duomenų nustatyti bevacizumabo saugumą ir veiksmingumą.

- Vienos grupės tyrimo (PBTC-022) metu 18 vaikų, kurie sirgo recidyvuojančia ar progresuojančia ne tilto srities didelio piktybiškumo laipsnio glioma (įskaitant 8 pacientus, kuriems nustatyta glioblastoma [IV laipsnio pagal PSO klasifikaciją], 9 pacientams, kuriems nustatyta anaplastinė astrocitoma [III laipsnio], ir 1 pacientui, kuriam nustatyta anaplastinė oligodendroglioma [III laipsnio]), 2 savaites buvo skiriama tik bevacizumabo (10 mg/kg), o vėliau iki ligos progresavimo kartą kas dvi savaites buvo skiriama bevacizumabo ir CPT-11 (125–350 mg/m²) derinio. Objektyvaus (dalinio ar visiško) radiologinio atsako (pagal Macdonald kriterijus) nenustatyta. Pasireiškė šis toksinis ir nepageidaujamas poveikis: arterinė hipertenzija ir nuovargis, CNS išemija su ūminiu neurologiniu deficitu.
- Analizuojant retrospektyvinius viename centre surinktus duomenis nustatyta, kad 12 vaikų, kurie sirgo recidyvuojančia ar progresuojančia didelio piktybiškumo laipsnio glioma (3 pacientams nustatytas IV laipsnio pagal PSO klasifikaciją auglys, o 9 pacientams – III laipsnio auglys), paeiliui (nuo 2005 m. iki 2008 m.) buvo skiriama bevacizumabo (po 10 mg/kg) ir irinotekano (po 125 mg/m²) kas 2 savaites. Visiško gydymo atsako nenustatyta, 2 atvejais nustatytas dalinis atsakas (pagal MacDonal kriterijus).

Atsitiktinių imčių II fazės klinikinio tyrimo (BO25041) metu iš viso 121 pacientui, kurio amžius buvo nuo ≥ 3 metų iki < 18 metų ir kuriam buvo naujai diagnozuota supratentorinė arba infratentorinė smegenėlių ar smegenėlių kojyčių didelio piktybiškumo laipsnio glioma (DLG), po operacijos buvo paskirta radioterapija (RT) ir papildomas gydymas temozolomidu (T) kartu su bevacizumabu (į veną leidžiant po 10 mg/kg dozę kas 2 savaites) arba be jo.

Tyrimo rezultatai neatitiko pagrindinės jo vertinamosios baigties, t. y. nebuvo įrodytas reikšmingas išgyvenamumo be reiškinų (IbR) (įvertinto Centralizuoto radiologinių vaizdų peržiūros komiteto) pagerėjimas, kai bevacizumabo buvo skiriama kartu su RT/T, palyginti su vien RT/T gydytų pacientų grupe (RS = 1,44; 95 % PI: 0,90; 2,30). Šie rezultatai atitiko ir įvairaus jautrumo analizės bei įvairių kliniškai reikšmingų pacientų pogrupių analizės rezultatus. Visų antrinių vertinamųjų baigčių (tyrėjo įvertinto IbR, objektyvaus atsako dažnio ir bendrojo išgyvenamumo) rezultatai buvo panašūs ir nerodė jokio pagerėjimo, susijusio su bevacizumabo vartojimu kartu su RT/T, palyginti su vien RT/T gydytų pacientų grupe.

Klinikinio tyrimo BO25041 metu kartu su RT/T paskyrus bevacizumabo, vertinant 60 vaikų, kuriems buvo naujai diagnozuota supratentorinė arba infratentorinė smegenėlių ar smegenėlių kojyčių didelio piktybiškumo laipsnio glioma ir kurių duomenis buvo įmanoma įvertinti, rezultatus klinikinės naudos nenustatyta (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Minkštųjų audinių sarkoma

Atsitiktinių imčių II fazės klinikiniam tyrimo (BO20924) iš viso dalyvavo 154 pacientai, kurių amžius buvo nuo ≥ 6 mėnesių iki < 18 metų ir kuriems buvo naujai diagnozuota metastazavusi rabdomiosarkoma ar ne rabdomiosarkomos tipo minkštųjų audinių sarkoma; šio tyrimo metu pacientams buvo skiriamas įprastinis gydymas (indukcija IVADO/IVA +/- vietinis gydymas, vėliau skiriant palaikomąjį gydymą vinorelbinu ir ciklofosfamidu) kartu su bevacizumabu (po 2,5 mg/kg per savaitę) arba be jo; bendra gydymo trukmė buvo maždaug 18 mėnesių. Atlikus galutinę pagrindinę analizę, kai nepriklausomas centralizuotas duomenų vertintojas išanalizavo IbR pagrindinę vertinamąją baigtį, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp dviejų tiriamųjų grupių nenustatyta, RS siekė 0,93 (95 % PI: 0,61; 1,41; p reikšmė = 0,72). Nepriklausomo centralizuoto duomenų vertintojo nustatytas objektyvaus atsako dažnio skirtumas tarp dviejų tiriamųjų grupių tiems keliems pacientams,

kuriems buvo įmanoma įvertinti naviką tyrimo pradžioje ir kuriems buvo patvirtintas atsakas prieš paskiriant koki nors vietinio poveikio gydymą, buvo 18 % (PI: 0,6 %, 35,3 %): 27/75 chemoterapijos grupės pacientų (36,0 %, 95 % PI: 25,2 %, 47,9 %) ir 34/63 bevacizumabo + chemoterapijos grupės pacientų (54,0 %, 95 % PI: 40,9 %, 66,6 %). Galutinė bendrojo išgyvenamumo (BI) rodmens analizė neparodė reikšmingos klinikinės naudos, kai šios populiacijos pacientams kartu su chemoterapija buvo paskirta bevacizumabo.

Klinikinio tyrimo BO20924 metu bevacizumabo paskyrus kartu su įprastiniu gydymu 71 pacientui (nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus), kurio duomenis buvo įmanoma įvertinti ir kuris sirgo metastazavusia rabdomiosarkoma ar ne rabdomiosarkomos tipo minkštųjų audinių sarkoma, klinikinės naudos nenustatyta (informacija apie vaisto vartojimą vaikams pateikiama 4.2 skyriuje).

Nepageidaujamų reiškinių dažnis, įskaitant ≥ 3 laipsnio nepageidaujamus reiškinius ir sunkius nepageidaujamus reiškinius, dviejose gydymo grupėse buvo panašūs. Nė vienos grupės pacientams nepasireiškė mirtį lėmusių nepageidaujamų reiškinių; visos mirtys buvo susijusios su ligos progresavimu. Šiai vaikų populiacijai skiriant bevacizumabo kartu su įvairaus pobūdžio įprastiniu gydymu, vaistas buvo gerai toleruojamas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bevacizumabo farmakokinetikos duomenys gauti dešimties klinikinių tyrimų metu, gydant solidiniais navikais sergančius pacientus. Visų klinikinių tyrimų metu bevacizumabo buvo vartojama infuzija į veną. Infuzijos greitis priklausė nuo toleravimo, pradinės infuzijos trukmė buvo 90 minučių. Kai buvo skiriamos bevacizumabo dozės nuo 1 iki 10 mg/kg, farmakokinetika buvo tiesinė.

Pasiskirstymas

Centrinio tūrio (Vc) tipinė reikšmė buvo tokia: moterims – 2,73 l, o vyrams – 3,28 l, ir šie duomenys atitinka IgG ir kitiems monokloniniams antikūnams būdingas ribas. Kai bevacizumabo buvo vartojama kartu su priešnavikiniais preparatais, periferinio tūrio (Vp) tipinė reikšmė moterims buvo 1,69 l, vyrams – 2,35 l. Pakoregavus pagal kūno svorį, vyrų Vc buvo (+ 20 %) didesnis nei moterų.

Biotransformacija

Bevacizumabo metabolizmo vertinimas, suleidus triušiams į veną vienkartinę 125I-bevacizumabo dozę, parodė, kad jo apykaitos pobūdis panašus į tikėtiną gamtinio IgG molekulės, kuri nesijungia prie KEAF, metabolizmą. Bevacizumabo metabolizmas ir eliminacija yra panašūs kaip endogeninio IgG, t. y. pirmiausia visame organizme, įskaitant epitelio ląsteles, vyksta proteolizinis katabolizmas ir iš pradžių nuo eliminacijos per inkstus bei kepenis nepriklauso. IgG jungiasi prie FcRn receptorių, dėl to apsaugomas nuo ląstelinio metabolizmo ir pasižymi ilgu galutiniu pusinės eliminacijos periodu.

Eliminacija

Moterų ir vyrų klirensas vidutiniškai yra atitinkamai 0,188 l ir 0,220 l per parą. Pakoregavus pagal kūno svorį, vyrų bevacizumabo klirensas buvo greitesnis (+ 17 %) negu moterų. Pagal dviejų kamerų modelį tipinės pacientės moters pusinės eliminacijos periodas yra 18 dienų, o tipinio paciento vyro – 20 dienų.

Mažas albumino kiekis ir didelis naviko ląstelių skaičius paprastai rodo ligos sunkumą. Pacientų, kurių serume yra mažai albuminų, bevacizumabo klirensas buvo apytikriai 30 % greitesnis, o žmonių, turinčių daugiau naviko ląstelių, 7 % greitesnis negu tipinio paciento, kurio albumino kiekis ir naviko ląstelių skaičius buvo vidutiniai.

Farmakokinetika ypatingų pacientų grupėse

Buvo analizuojama farmakokinetika suaugusių pacientų ir vaikų organizme, siekiant įvertinti demografinių charakteristikų poveikį. Suaugusiųjų rezultatai parodė, kad reikšmingų nuo amžiaus priklausančių bevacizumabo farmakokinetikos skirtumų nėra.

Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, bevacizumabo farmakokinetika neištirta, nes inkstai nėra pagrindinis bevacizumabo metabolizmo ar ekskrecijos organas.

Pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, bevacizumabo farmakokinetika neištirta, nes kepenys nėra pagrindinis bevacizumabo metabolizmo ar ekskrecijos organas.

Vaikų populiacija

Bevacizumabo farmakokinetika naudojant populiacijos farmakokinetikos modelį buvo tiriama 4 klinikiniais tyrimais 152 vaikams, paaugliams ir jauniems suaugusiesiems (pacientai buvo nuo 7 mėnesių iki 21 metų ir svėrė nuo 5,9 kg iki 125 kg). Gauti farmakokinetikos duomenys, normalizuoti pagal kūno svorį, rodo, kad bevacizumabo klirensas ir pasiskirstymo tūris buvo panašūs vaikams ir jauniems suaugusiesiems, tačiau nustatyta mažesnės ekspozicijos tendencija mažėjant kūno svoriui. Perskaičiavus pagal kūno svorį, amžius nebuvo susijęs su bevacizumabo farmakokinetikos pokyčiais.

Bevacizumabo farmakokinetika buvo gerai iširta naudojant vaikų populiacijos farmakokinetikos modelį klinikiniu tyrimu BO20924, kuriame dalyvavo 70 pacientų (vaikai buvo 1,4–17,6 metų amžiaus ir svėrė 11,6–77,5 kg) bei klinikiniu tyrimu BO25041, kuriame dalyvavo 59 pacientai (vaikai buvo 1–17 metų amžiaus ir svėrė 11,2–82,3 kg). Tyrimo BO20924 metu bevacizumabo ekspozicija paprastai buvo mažesnė, palyginti su tipinio suaugusio paciento duomenimis, kai buvo skiriama tokia pati dozė. Tyrimo BO25041 metu bevacizumabo ekspozicija buvo panaši, palyginti su tipinio suaugusio paciento duomenimis, kai buvo skiriama tokia pati dozė. Abiem tyrimais nustatyta mažesnės bevacizumabo ekspozicijos tendencija mažėjant kūno svoriui.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant iki 26 savaičių trukusius tyrimus su cynomolgus beždžionėmis, nustatyta fizinė displazija jauniems gyvūnams, turintiems atvirų augimo plokštelių, kai vidutinė bevacizumabo koncentracija serume buvo mažesnė, negu numatoma vidutinė gydomoji koncentracija žmogaus serume. Duodant bevacizumabo triušiams nustatyta, kad mažesnės negu kliniškai rekomenduojamos jo dozės slopina žaizdų gijimą. Nustatyta, kad poveikis žaizdų gijimui yra visiškai grįžtamas.

Bevacizumabo mutageninio ir kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Specifinių tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti bevacizumabo poveikį dauginimosi funkcijai, neatlikta. Vis dėlto yra tikėtinas nepageidaujamas poveikis patelių vaisingumui, nes kartotinių dozių toksiškumo gyvūnams tyrimai parodė, kad buvo slopinamas kiaušidžių folikulų subrendimas, sumažėjo geltonųjų kūnelių skaičius arba išvis jų nebuvo ir su tuo siejosi sumažėjęs kiaušidžių bei gimdos svoris bei sumažėjęs mėnesinių ciklų skaičius.

Nustatyta, kad duodant bevacizumabo triušiams, jis buvo embriotoksiškas ir teratogeniškas. Pastebėta, kad sumažėjo vaikingos patelės ir vaisiaus kūno svoris, padidėjo vaisiaus rezorbcijų skaičius, dažniau atsirado specifinių vaisiaus stambiųjų bei skeleto kaulų apsigimimų. Vartojant visas tiriamas dozes, nustatyta nepageidajamų pasekmių vaisiui; duodant mažiausią šių dozių, vidutinė koncentracija serume buvo maždaug 3 kartus didesnė, negu susidaranti žmonėms, kurie vartoja bevacizumabo po

5 mg/kg kas 2 savaites. Informacija apie vaistinį preparatą pateikus į rinką nustatytus vaisiaus apsigimimų atvejus pateikiama 4.6 ir 4.8 skyriuose.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Trehalozė dihidratas
Natrio divandenilio fosfatas monohidratas
Dinatrio fosfatas
Polisorbatas 20
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

Praskiedus gliukozės tirpalu (5 %), pastebėtos nuo koncentracijos priklausomos bevacizumabo irimo savybės.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

36 mėnesių

Praskiestas vaistinis preparatas

Nustatyta, kad praskiestas 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu natrio chlorido tirpalu vaistinis preparatas chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka 30 dienų, laikant 2–8 °C temperatūroje, ir dar 48 valandas, laikant ne aukštesnėje nei 30 °C temperatūroje. Vertinant mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu paruoštas vaistinis preparatas nedelsiant nesuvaldomas, už jo laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas, ir šis laikas neturi viršyti 24 valandų, laikant 2–8 °C temperatūroje, nebent vaistinis preparatas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

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

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stikliniame flakone, užkimštame (chlorobutilo gumos) kamščiu, yra 4 ml tirpalo, kuriame yra 100 mg bevacizumabo.

I tipo stikliniame flakone, užkimštame (chlorobutilo gumos) kamščiu, yra 16 ml tirpalo, kuriame yra 400 mg bevacizumabo.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nepurtykite flakono.

Alymsys turi paruošti vartoti sveikatos apsaugos specialistas, naudodamas aseptinę techniką, kad būtų garantuotas paruošto tirpalo sterilumas. Alymsys paruošimui reikia naudoti sterilią adatą ir švirkštą.

Iš flakono reikia ištraukti reikiamą bevacizumabo kiekį ir praskiesti injekciniu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu iki reikiamo vartoti tūrio. Galutinė bevacizumabo tirpalo koncentracija turi būti nuo 1,4 mg/ml iki 16,5 mg/ml. Daugeliu atvejų reikiamą Alymsys kiekį galima praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu iki bendrojo 100 ml tūrio.

Nesuderinamumo tarp Alymsys ir polivinilchlorido ar poliolefino maišelių bei lašinimo sistemų nepastebėta.

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

Alymsys yra skirtas naudoti vieną kartą, nes vaistiniame preparate nėra konservantų. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Ispanija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1509/001 – 100 mg/4 ml
EU/1/20/1509/002 – 400 mg/16 ml

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. kovo 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

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

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

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Ispanija

mAbxience S.A.U.
Calle Jose Zabala 1040
Garin, B1619JNA
Buenos Aires, Argentina

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Ispanija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigyjamas pagal specialų receptą (žr. I priedo „preparato charakteristikų santraukos“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė) ir vėlesniuose jo atnaujinimuose, kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alymsys 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
bevacizumabum

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

Kiekviename koncentrato flakone yra 100 mg bevacizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Trehalozė dihidratas, natrio divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas, polisorbatas 20, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas (4 ml)
100 mg/4 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1509/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

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

Alymsys 25 mg/ml sterilus koncentratas
bevacizumabum
i. v. praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg/4 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alymsys 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
bevacizumabum

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

Kiekviename koncentrato flakone yra 400 mg bevacizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Trehalozė dihidratas, natrio divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas, polisorbatas 20, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas (16 ml)
400 mg/16 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1509/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

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

Alymsys 25 mg/ml sterilus koncentratas
bevacizumabum
i. v. praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

400 mg/16 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Alymsys 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui bevacizumabas (*bevacizumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Alymsys ir kam jis vartojamas

Veiklioji Alymsys medžiaga yra bevacizumabas, kuris yra humanizuotas monokloninis antikūnas (monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kuriuos įprastai gamina imuninė sistema ir kurie padeda apsaugoti organizmą nuo infekcijų bei vėžio). Bevacizumabas išskirtinai jungiasi tik prie baltymo, vadinamojo žmogaus kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF), esančio ant vidinio kraujagyslių ir limfagyslių paviršiaus. KEAF baltymas skatina kraujagysles įaugti į naviko vidų – per šias kraujagysles į naviką patenka mitybinių medžiagų ir deguonies. Kai tik bevacizumabas prisijungia prie KEAF, sutrikdomas naviko augimas, nes kraujagyslių, aprūpinančių naviką mitybinėmis medžiagomis ir deguonimi, nebedaugėja.

Alymsys – tai vaistas, kuriuo gydomi suaugę pacientai, sergantys progresavusiu storosios, t. y. gaubtinės arba tiesiosios, žarnos vėžiu. Alymsys bus gydoma kartu su chemoterapiniais vaistais, turinčiais fluoropirimidino darinių.

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

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

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

Alymsys taip pat vartojama suaugusiems pacientams progresavusiam inkstų vėžiui gydyti. Pacientams, kurie serga inkstų vėžiu, gydyti jo bus vartojama kartu su kito tipo vaistu, vadinamuoju interferonu.

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

Jeigu vaisto skiriama suaugusioms pacientėms, kurioms nustatytas progresavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminis pilvaplėvės vėžys ir kurioms liga atsinaujino praėjus ne mažiau kaip 6 mėnesiams po paskutiniojo gydymo chemoterapiniais vaistais, įskaitant platinos darinį, Alymsys bus skiriamas kartu su karboplatina ir gemcitabinu arba kartu su karboplatina ir paklitakseliu.

Jeigu vaisto skiriama suaugusioms pacientėms, kurioms nustatytas progresavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminis pilvaplėvės vėžys ir kurioms liga atsinaujino praėjus mažiau nei 6 mėnesiams po paskutiniojo gydymo chemoterapiniais vaistais, įskaitant platinos darinį, Alymsys bus skiriamas kartu su paklitakseliu, topotekanu arba pegiliuotu liposominiu doksorubicinu.

Alymsys taip pat vartojama persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms suaugusioms pacientėms gydyti. Pacientėms, kurioms negalima vartoti platinos darinį, Alymsys bus skiriamas kartu su paklitakseliu ir cisplatina arba alternatyviai kartu su paklitakseliu ir topotekanu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Alymsys

Alymsys vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija bevacizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelių produktams arba kitiems rekombinantiniams žmogaus arba humanizuotiems antikūnams;
- jeigu esate nėščia.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Alymsys.

- Alymsys gali didinti pavojų prakiurti žarnų sienelėms. Jeigu Jūs sergate ligomis, sukeliančiomis pilvo ertmės organų uždegimą (pvz., yra divertikulitas, skrandžio opos, su chemoterapija susijęs storosios žarnos uždegimas), aptarkite tai su gydytoju.
- Alymsys vartojimas gali didinti pavojų susidaryti nenormalioms jungtims ar kanalams tarp dviejų organų ar kraujagyslių. Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms gali padidėti nenormalių jungčių tarp makšties ir kurios nors žarnyno dalies atsiradimo rizika.
- Alymsys gali didinti pooperacinio kraujavimo pavojų arba trikdyti žaizdos gijimą po operacijos. Šio vaisto turite nevartoti, jeigu Jus rengiamasi operuoti, jeigu Jūs per pastarąsias 28 dienas turėjote didesnę operaciją arba Jums po operacijos dar neužgijo žaizda.
- Alymsys gali didinti sunkių odos ir poodinio audinio infekcijų išsivystymo pavojų, ypač jeigu buvo prakiurusi žarnų sienelė ar sutrikęs žaizdų gijimas;
- Alymsys vartojimas gali didinti pavojų, kad padidės kraujospūdis. Jeigu yra padidėjęs kraujospūdis, kuris nepakankamai kontroliuojamas padidėjusį kraujospūdį mažinančiais vaistais, pasitarkite su gydytoju, nes svarbu įsitikinti, kad prieš pradėdant vartoti Alymsys kraujospūdis yra kontroliuojamas;
- Jeigu Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas.

- Alymsys gali didinti baltymų išsiskyrimo su šlapimu pavojų, ypač tuomet, jeigu jau turite padidėjusį kraujospūdį.
- Jeigu esate vyresni kaip 65 metų, sergate cukriniu diabetu arba anksčiau arterijose (kraujagyslių tipas) Jums buvo susidarę kraujo krešulių, gali padidėti kraujo krešulių susidarymo arterijose pavojus. Pasitarkite su gydytoju, nes kraujo krešuliai gali sukelti širdies smūgį ar insultą.
- Alymsys vartojimas taip pat gali didinti pavojų susidaryti kraujo krešuliams venose (kita kraujagyslių rūšis).
- Alymsys gali sukelti kraujavimą, ypač su augliu susijusį kraujavimą. Pasikonsultuokite su gydytoju, jeigu Jus ar Jūsų šeimą kamuoja polinkis kraujuoti arba Jūs dėl bet kokios priežasties vartojate kraują skystinančių vaistų.
- Alymsys gali sukelti kraujavimą į galvos smegenis ir aplink jas. Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra į smegenis metastazavęs vėžys.
- Alymsys vartojimas gali didinti pavojų pasireikšti kraujavimui iš plaučių, įskaitant atsikosėjimą ar skrepliavimą krauju. Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums anksčiau yra buvę šių reiškinių.
- Alymsys vartojimas gali didinti pavojų pasireikšti širdies veiklos silpnumui. Svarbu kad gydytojas žinotų, jeigu Jūs kada nors vartojote antraciklinų (pavyzdžiui, dokсорubicino, specifinės rūšies vaistų, vartojamų kai kurių vėžio formų chemoterapijai) arba Jūsų krūtinės ląstai taikyta radioterapija, arba jeigu sergate širdies liga.
- Alymsys gali skatinti infekcinių ligų pasireiškimą ir mažinti neutrofilų (tam tikrų su bakterijomis kovojančių kraujo ląstelių) skaičių kraujyje.
- Alymsys gali sukelti padidėjusio jautrumo (įskaitant anafilaksinį šoką) ir (arba) su šio vaisto infuzija (leidimu į veną) susijusių reakcijų. Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu anksčiau po vaisto leidimo į veną Jums yra pasireiškę tokių sutrikimų, kaip galvos svaigimas ar alpimo pojūtis, dusulys, odos patinimas ar bėrimas.
- Su Alymsys vartojimu yra susijęs reto nervų sistemos sutrikimo, vadinamo užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromu (UGES), pasireiškimas. Jeigu Jums skauda galvą, yra regos pokyčių, minčių susipainiojimas arba ištiko traukuliai, esant arba nesant padidėjusiam kraujospūdžiui, prašytume kreiptis į gydytoją.
- Alymsys vartojimo metu jaunesniems kaip 18 metų pacientams kituose nei žandikaulis kauluose nustatyta kaulinio audinio irimo (osteonekrozės) atvejų. Žandikaulio kaulinio audinio pažeidimo (osteonekrozės) požymiai bei simptomai gali būti burnos ertmės, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos ertmės patinimas ar žaizdų atsiradimas, žandikaulio nutirpimo ar sunkumo pojūtis arba danties iškritimas. Jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš minėtų požymių, nedelsdami pasakykite savo gydytojui ir odontologui.

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

Prieš Jums skiriant Alymsys arba Alymsys vartojimo metu:

- jeigu Jums yra arba anksčiau pasireiškę burnos ertmės, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos ertmės patinimas ar žaizdos, žandikaulio nutirpimo ar sunkumo pojūtis arba iškrito dantis, nedelsdami pasakykite savo gydytojui ir odontologui;
- jeigu Jums reikia invazinio ar chirurginio dantų gydymo, pasakykite odontologui, kad vartojate Alymsys, ypač tuomet, kai kartu vartojate ar anksčiau vartojote į veną švirksčiamų bisfosfonatų.

Prieš pradėdant skirti Alymsys, Jums gali būti rekomenduota pasitikrinti pas odontologą.

Alymsys buvo sukurtas ir pagamintas vėžiu sergantiems pacientams gydyti, vaisto leidžiant į kraujagysles. Vaistas nėra sukurtas ir pagamintas leisti į akį. Todėl pastarasis vaisto vartojimo būdas yra neįteisintas. Kai Alymsys leidžiama tiesiai į akį (neįteisintas vartojimas), gali pasireikšti toliau išvardytų šalutinių poveikių:

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

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Alymsys

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

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

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums plaučių vėžiui ar metastazavusiam krūties vėžiui skiriamas gydymas, kurio sudėtyje yra platinos ar taksanų grupių preparatų. Šių preparatų derinys su Alymsys gali didinti sunkių šalutinių reiškinių pasireiškimo pavojų.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums neseniai taikyta arba dabar taikoma radioterapija.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, šio vaisto vartoti negalima. Alymsys gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui, nes jis gali stabdyti naujų kraujagyslių susidarymą. Gydytojas turi Jums patarti, kad gydymo Alymsys metu ir mažiausiai 6 mėnesius po paskutinės Alymsys dozės reikia naudoti kontraceptines priemones.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

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

Alymsys gali sutrikdyti moterų vaisingumą. Kreipkitės į gydytoją, kuris suteiks išsamios informacijos.

Moterys prieš menopauzę (t. y., kurioms yra mėnesinių ciklai) gali pastebėti, kad mėnesinės tampa nereguliarios arba išnyksta, taip pat joms gali sutrikti vaisingumas. Jeigu ketinate susilaukti vaikų, turite tai aptarti su savo gydytoju prieš prasidedant Jūsų gydymui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tai, kad Alymsys pablogintų gebėjimą vairuoti arba valdyti bet kokius įrengimus ar mechanizmus, nenustatyta. Tačiau gauta pranešimų, kad vartojant Alymsys pasireiškia mieguistumas ir alpimas. Jeigu Jums pasireikštų simptomų, kurie blogintų Jūsų regėjimą, koncentraciją arba gebėjimą laiku reaguoti, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol šie simptomai neišnyks.

Alymsys sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Alymsys

Dozavimas ir vartojimo dažnis

Reikiama Alymsys dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio ir numatomo gydyti vėžio rūšies. Rekomenduojama dozė yra 5 mg, 7,5 mg, 10 mg arba 15 mg kilogramui kūno svorio. Gydytojas paskirs Jums tinkamą Alymsys dozę. Alymsys Jums skirs kartą kas 2 arba 3 savaites. Jums skiriamų infuzijų skaičius priklausys nuo Jūsų organizmo atsako į gydymą; Alymsys vartojimas turėtų būti tęsiamas, kol šis vaistas nustos stabdyti naviko augimą. Gydytojas tai su Jumis aptars.

Vartojimo metodas

Nepurtykite flakono. Alymsys yra koncentratas infuziniam tirpalui. Atsižvelgiant į Jums paskirtą dozę, prieš vartojimą dalis Alymsys flakono turinio arba visas turinys bus skiedžiamas natrio chlorido tirpalu. Gydytojas arba medicinos sesuo šį praskiestą Alymsys tirpalą sulašins Jums į veną, t. y. atliks infuziją. Pirmą kartą vaistas bus sulašintas per 90 minučių. Jei tai gerai toleruosite, antrą kartą vaistas gali būti sulašintas per 60 minučių. Vėliau vaistas Jums gali būti sulašinamas per 30 minučių.

Alymsys reikia laikinai nevartoti:

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

Alymsys reikia išvis nebevartoti, jeigu paaiškėja, kad:

- yra labai padidėjęs kraujospūdis, kurio negalima sunorminti kraujospūdį mažinančiais vaistais; arba kraujospūdis labai padidėja staiga,
- šlapime yra baltymų ir atsirado patinimų,
- prakiuro žarnos sienelė,
- susidarė nenormalus, į vamzdelį panašus kanalas ar jungtis (fistulė) tarp trachėjos ir stemplės, tarp vidaus organų ir odos, tarp makšties ir kurios nors žarnyno dalies arba tarp kitų audinių, kurie normaliai nesijungia, ir Jūsų gydytojo nuomone tai yra pavojinga,
- išsivystė sunki odos ir poodinio audinio infekcija,
- arterijose yra kraujo krešulys,
- susidarė krešulys plaučių kraujagyslėse,
- atsirado bet koks gausus kraujavimas.

Ką daryti pavartojus per didelę Alymsys dozę?

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

Pamiršus pavartoti Alymsys

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

Nustojus vartoti Alymsys

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

Alerginės reakcijos

Jeigu Jums pasireiškė alerginė reakcija, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ar kitą sveikatos priežiūros specialistą. Tokios reakcijos požymiai gali būti pasunkėjęs kvėpavimas ar krūtinės skausmas. Be to, Jums gali atsirasti odos raudonis ar išbėrimas, šiuurpulys ir drebulys, pasireikšti pykinimas ar vėmimas, patinimas, galvos sukimasis (alpimo pojūtis), greitas širdies plakimas ar sąmonės netekimas.

Jeigu Jus kamuoja bet kuris toliau paminėtas šalutinis poveikis, turite nedelsdami ieškoti gydytojo pagalbos.

Sunkus šalutinis poveikis, kuris gali būti **labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), yra:

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

Sunkus šalutinis poveikis, kuris gali būti **dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), yra:

- žarnos prakiurimas,
- kraujavimas, įskaitant kraujavimą iš plaučių, kai pacientai serga nesmulkiąsteliniu plaučių vėžiu,
- arterijų užsikimšimas kraujo krešuliu,
- venų užsikimšimas kraujo krešuliu,
- plaučių kraujagyslių užsikimšimas kraujo krešuliu,
- kojų venų užsikimšimas kraujo krešuliu,
- širdies nepakankamumas,
- žaizdos po operacijos nesėkmingas gijimas,
- pirštų ar pėdų paraudimas, odos lupimasis, jautrumas, skausmas ar pūslių susidarymas,
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius,
- energijos stoka,
- skrandžio ir žarnyno veiklos sutrikimas,
- raumenų ir sąnarių skausmas, raumenų silpnumas,
- burnos džiūvimas, taip pat troškulys ir (arba) sumažėjęs šlapimo kiekis arba patamsėjęs šlapimas,
- burnos ir žarnų, plaučių ir kvėpavimo takų, lytinės sistemos ir šlapimo takų gleivinių uždegimas,
- opų susidarymas burnoje ar burną su skrandžiu jungiančioje stemplėje, kurios gali būti skausmingos ir sunkinti rijimą,
- skausmas, įskaitant galvos skausmą, nugaros skausmą ir dubens ar išeinamosios angos srities skausmą,
- pūlių susikaupimas vienoje vietoje,
- infekcija, ypač kraujo arba šlapimo pūslės infekcija,
- sumažėjęs kraujo pritekėjimas į smegenis ar insultas,
- mieguistumas,
- kraujavimas iš nosies,
- padažnėjęs širdies plakimas (pulsas),
- vidurių arba žarnų nepraeinamumas,
- nenormalus šlapimo tyrimas (baltymas šlapime),
- dusulys arba maža deguonies koncentracija kraujyje,
- odos ar po oda esančių gilesnių sluoksnių infekcijos,

- fistulės: nenormalios į vamzdelį panašios jungtys tarp vidaus organų ir odos arba kitų audinių, kurie normaliai nesijungia, įskaitant jungtis tarp makšties ir žarnyno gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms.
- alerginės reakcijos (jų požymiais gali būti apsunkintas kvėpavimas, veido paraudimas, bėrimas, sumažėjęs ar padidėjęs kraujospūdis, sumažėjęs deguonies kiekis kraujyje, krūtinės ląstos skausmas, pykinimas ar vėmimas),

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

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

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

- sunki odos ir poodinio audinio infekcija, ypač jeigu buvo prakiurusi žarnų sienelė ar sutrikęs žaizdų gijimas,
- neigiamas poveikis moterų gebėjimui pastoti (išsamios rekomendacijos pateikiamos toliau po šalutinių reiškinių sąrašo esančiose pastraipose),
- galvos smegenų sutrikimas, kurio požymiai gali būti traukuliai (priepuoliai), galvos skausmas, minčių susipainiojimas ir regos pokyčiai (užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas arba UGES),
- įprastos galvos smegenų veiklos pokyčius rodantys simptomai (galvos skausmas, pakitusi rega, sumišimas ar traukuliai) ir padidėjęs kraujospūdis,
- kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos),
- labai smulkių inkstų kraujagyslių užsikimšimas,
- nenormaliai padidėjęs kraujospūdis plaučių kraujagyslėse, dėl ko dešinioji širdies pusė priversta dirbti sunkiau nei įprastai,
- nosies pertvaros (šnerves atskiriančios kremzlės sienelės) prakiurimas,
- skrandžio ar žarnų prakiurimas,
- skrandžio ar plonųjų žarnų gleivinių opa ar prakiurimas (jų požymiais gali būti pilvo skausmas ar pūtimo pojūtis, juodos deguto spalvos išmatos ar kraujas išmatose, vėmimas su krauju),
- kraujavimas iš storosios žarnos apatinės dalies,
- dantenų pažeidimas, kuris išplinta į žandikaulį, negyja ir gali būti susijęs su aplinkinių audinių skausmu bei uždegimu (išsamios rekomendacijos pateikiamos toliau po šalutinių reiškinių sąrašo esančiose pastraipose),
- tulžies pūslės prakiurimas (jo simptomai ir požymiai gali būti pilvo skausmas, karščiavimas, pykinimas ir vėmimas).

Jeigu Jums atsirado bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis, nedelsdami kreipkitės pagalbos.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), bet nesunkus šalutinis poveikis yra:

- vidurių užkietėjimas,
- apetito netekimas,
- karščiavimas,
- akių sutrikimai (įskaitant padidėjusį ašarų išsiskyrimą),
- pakitusi kalba,
- pakitęs skonio pojūtis,
- sloga,
- odos sausėjimas, odos pleiskanojimas ir uždegimas, pakitusi odos spalva,
- sumažėjęs kūno svoris,
- kraujavimas iš nosies.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), bet nesunkus šalutinis poveikis yra:

- balso pakitimas ir užkimimas.

Vyresniems kaip 65 metų pacientams yra didesnė toliau nurodyto šalutinio poveikio rizika:

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

Alymsys taip pat gali sukelti laboratorinių tyrimų, kuriuos atlieka Jūsų gydytojas, rodmenų pokyčių. Tai – sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių, ypač neutrofilų (vienos baltųjų kraujo kūnelių, kurie padeda kovoti prieš infekcijas, rūšies) skaičius; baltymas šlapime; sumažėjusi kalio, natrio ar fosforo (mineralinių medžiagų) koncentracija kraujyje; padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje; padidėjęs kraujo šarminės fosfatazės (vieno iš fermentų) aktyvumas; padidėjusi kreatinino (kraujo tyrimo metu nustatomo baltymo, kuris parodo Jūsų inkstų veiklą) koncentracija serume; sumažėjusi hemoglobino (esančio raudonuose kraujo kūneliuose, kurie perneša deguonį) koncentracija, kurie gali būti sunkūs.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Alymsys

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

Prieš vartojimą pastebėjus matomų dalelių ar pakitusią spalvą, Alymsys vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Alymsys sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bevacizumabas. Kiekviename koncentrato mililitre yra 25 mg bevacizumabo; praskiedus, kaip rekomenduojama, tai atitinka 1,4–16,5 mg/ml.
- Kiekviename 4 ml tūrio flakone yra 100 mg bevacizumabo; praskiedus, kaip rekomenduojama,

- tai atitinka 1,4 mg/ml.
- Kiekviename 16 ml tūrio flakone yra 400 mg bevacizumabo; praskiedus, kaip rekomenduojama, tai atitinka 16,5 mg/ml.
 - Pagalbinės medžiagos yra trehalozė dihidratas, natrio divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas, polisorbatas 20 ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Alymsys sudėtyje yra natrio“).

Alymsys išvaizda ir kiekis pakuotėje

Alymsys yra koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas). Koncentratas yra bespalvis, gelsvas arba rusvas opalescuojantis skystis stikliniame flakone, užkimštame guminiu kamščiu. Kiekviename flakone yra 100 mg bevacizumabo / 4 ml tirpalo arba 400 mg bevacizumabo / 16 ml tirpalo. Kiekvienoje Alymsys pakuotėje yra vienas flakonai.

Registruotojas

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Ispanija

Gamintojas

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Ispanija

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

België/Belgique/Belgien

Mabxience Research SL
Tél/Tel: +34 917 711 500

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел.: +35924417136

Luxembourg/Luxemburg

Mabxience Research SL
Tél/Tel: +34 917 711 500

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tel.: +46 40 122131

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308

Norge

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Ελλάδα

Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

Österreich

G.L. Pharma GmbH
Tel: +43 3136 82577

España

Cípla Europe NV sucursal en España
Tel: +34 91 534 16 73

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631

Κύπρος

Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 375 92 00

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010

Suomi/Finland

Medical Valley Invest AB
Puh/Tel: +46 40 122131

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>.

Kiti informacijos šaltiniai

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