

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Equidacent 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата съдържа 25 mg бевацизумаб (bevacizumab)*.

Всеки флакон с 4 ml концентрат съдържа 100 mg бевацизумаб.

Всеки флакон с 16 ml концентрат съдържа 400 mg бевацизумаб.

За разреждане и други препоръки за работа вижте точка 6.6.

*Бевацизумаб е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез ДНК технология в клетки от яйчник на китайски хамстер.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки флакон с 4 ml концентрат съдържа 191 mg сорбитол (E420).

Всеки флакон с 16 ml концентрат съдържа 764 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър до опалесцентен, безцветен до бледокафеникаво-жълтеникав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бевацизумаб в комбинация с химиотерапия на базата на флуоропиримидин е показан за лечение при възрастни пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума.

Бевацизумаб в комбинация с паклитаксел е показан за лечение от първа линия при възрастни пациенти с метастатичен рак на гърдата. За допълнителна информация относно статуса по отношение на човешкия рецептор на епидермалния растежен фактор тип 2 (HER2), моля, вижте точка 5.1.

Бевацизумаб в комбинация с капецитабин е показан за лечение от първа линия при възрастни пациенти с метастатичен рак на гърдата, при които лечението с други видове химиотерапия, включително таксани или антрациклини, не се счита за подходящо. Пациенти, получавали схеми на лечение, съдържащи таксан и антрациклин като адювантно лечение през последните 12 месеца, трябва да се изключват от лечение с Equidacent в комбинация с капецитабин. За допълнителна информация относно HER2-статуса, моля, вижте точка 5.1.

Бевацизумаб, добавен към химиотерапия на базата на платина, е показан за лечение от първа линия при възрастни пациенти с неоперабилен авансирал, метастатичен или рецидивиращ недребноклетъчен рак на белия дроб с различна от преобладаващата сквамозноклетъчна хистология.

Бевацизумаб в комбинация с ерлотиниб е показан за лечение от първа линия при възрастни пациенти с неоперабилен авансирал, метастатичен или рецидивиращ несквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб с мутации, активиращи рецептора на епидермалния растежен фактор (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) (вж. точка 5.1).

Бевацизумаб в комбинация с интерферон алфа-2а е показан за лечение от първа линия при възрастни пациенти с авансирал и/или метастатичен бъбречноклетъчен карцином.

Бевацизумаб в комбинация с карбоплатин и паклитаксел е показан за първа линия на лечение на възрастни пациентки с авансирал (стадии IIIВ, IIIС и IV на Международната федерация по акушерство и гинекология [International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO]) епителен овариален карцином (ЕОК), карцином на фалопиевите тръби (КФТ) или първичен перитонеален карцином (ППК) (вж. точка 5.1).

Бевацизумаб в комбинация с карбоплатин и гемцитабин или в комбинация с карбоплатин и паклитаксел е показан за лечение на възрастни пациентки с първи рецидив на епителен овариален карцином, карцином на фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином, чувствителен към лечение с платина, които не са получавали предшестваща терапия с бевацизумаб или други инхибитори на съдовия ендотелен растежен фактор (Vascular endothelial growth factor, VEGF) или средства, чийто таргет е рецепторът на VEGF.

Бевацизумаб в комбинация с паклитаксел и цисплатин или, като алтернатива, паклитаксел и топотекан при пациентки, които не могат да получават терапия с платина, е показан за лечение на възрастни пациентки с персистиращ, рецидивиращ или метастатичен карцином на маточната шийка (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Equidacent трябва да се прилага под наблюдение на лекар с опит в лечението с антинеопластични лекарствени продукти.

Дозировка

Метастатичен колоректален карцином (мКРК)

Препоръчителната доза Equidacent, приложен под формата на интравенозна инфузия, е 5 mg/kg/ или 10 mg/kg телесно тегло, приложени веднъж през 2 седмици, или 7,5 mg/kg или 15 mg/kg телесно тегло, приложени веднъж през 3 седмици.

Препоръчва се лечението да продължи до прогресия на основното заболяване или до неприемлива токсичност.

Метастатичен рак на гърдата (мРМЖ)

Препоръчителната доза Equidacent е 10 mg/kg телесно тегло, прилагани веднъж през 2 седмици, или 15 mg/kg телесно тегло, прилагани веднъж през 3 седмици под формата на интравенозна инфузия.

Препоръчва се лечението да продължи до прогресия на основното заболяване или до неприемлива токсичност.

Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД)

Първа линия за лечение на несквамозен НДКРБД в комбинация с химиотерапия на базата на платина

Equidacent се прилага, като се добавя към химиотерапия на базата на платина в продължение до 6 цикъла на лечение, последвани от монотерапия с Equidacent до прогресия на заболяването.

Препоръчителната доза Equidacent е 7,5 mg/kg или 15 mg/kg телесно тегло, прилагана веднъж на 3 седмици под формата на интравенозна инфузия.

Клиничната полза при пациенти с НДКРБД е доказана и при двете дози - от 7,5 mg/kg и 15 mg/kg (вж. точка 5.1).

Препоръчва се лечението да продължи до прогресия на основното заболяване или до неприемлива токсичност.

Първа линия за лечение на несквамозен НДКРБД с мутации, активирации EGFR, в комбинация с ерлотиниб

Преди започване на лечение с Equidacent в комбинация с ерлотиниб, трябва да се извърши изследване за мутации на EGFR. Важно е да се избере добре валидиран и надежден метод, за да се избегнат фалшиви отрицателни или фалшиви положителни резултати.

Препоръчителната доза Equidacent, когато се използва в допълнение към ерлотиниб, е 15 mg/kg телесно тегло, прилагана веднъж през 3 седмици като интравенозна инфузия.

Препоръчително е лечението с Equidacent в допълнение към ерлотиниб да продължи до прогресия на заболяването.

Относно дозировката и начина на приложение на ерлотиниб, моля, вижте кратката характеристика на ерлотиниб.

Авансирал и/или метастатичен бъбречноклетъчен карцином (мБКК)

Препоръчителната доза Equidacent е 10 mg/kg телесно тегло, прилагана веднъж на 2 седмици като интравенозна инфузия.

Препоръчва се лечението да продължи до прогресия на основното заболяване или до неприемлива токсичност.

Епителен овариален карцином (ЕОК), карцином на фалопиевите тръби (КФТ) и първичен перитонеален карцином (ППК)

Първа линия на лечение: Equidacent се прилага като допълнение към карбоплатин и паклитаксел до 6 цикъла на лечение, последвани от продължителна употреба на Equidacent като монотерапия до прогресия на заболяването или максимум за 15 месеца, или до неприемлива токсичност, което настъпи по-рано.

Препоръчителната доза Equidacent е 15 mg/kg телесно тегло, прилагана веднъж на 3 седмици като интравенозна инфузия.

Лечение за чувствително на платина рецидивиращо заболяване: Equidacent се прилага в комбинация с карбоплатин или гемцитабин за 6 цикъла и максимум до 10 цикъла или в комбинация с карбоплатин и паклитаксел за 6 цикъла и максимум до 8 цикъла, последвано от продължително прилагане на Equidacent като монотерапия до прогресия на заболяването.

Препоръчителната доза Equidacent е 15 mg/kg телесно тегло, прилагана веднъж на 3 седмици като интравенозна инфузия.

Рак на маточната шийка

Equidacent се прилага в комбинация с една от следните химиотерапевтични схеми: паклитаксел и цисплатин или паклитаксел и топотекан.

Препоръчителната доза Equidacent е 15 mg/kg телесно тегло, прилагана веднъж на 3 седмици като интравенозна инфузия.

Препоръчва се лечението да продължи до прогресия на основното заболяване или до неприемлива токсичност (вж. точка 5.1).

Специални популации

Старческа възраст: Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане: Безопасността и ефикасността при пациенти с бъбречно увреждане не са проучвани (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане: Безопасността и ефикасността при пациенти с чернодробно увреждане не са проучвани (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на бевацизумаб при деца под 18-годишна възраст все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Няма съответно приложение на бевацизумаб в педиатричната популация при показанията за лечение на рак на дебелото черво, ректума, гърдата, белите дробове, яйчниците, фалопиевите тръби, перитонеума, шийката на матката и бъбреците.

Начин на приложение

Equidacent е предназначен за интравенозно приложение. Началната доза трябва да се прилага в продължение на 90 минути под формата на интравенозна инфузия. Ако първата инфузия се понася добре, втората инфузия може да се приложи за 60 минути. Ако 60-минутната инфузия се понася добре, всички следващи инфузии може да се прилагат за 30 минути.

Не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус.

Не се препоръчва намаляване на дозата при нежелани реакции. Ако е показано, терапията трябва да се преустанови окончателно или временно да се прекъсне, както е описано в точка 4.4.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа с лекарствения продукт или приложението му.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6. Инфузионните разтвори на Equidacent не трябва да се смесват с разтвори на глюкоза. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към продукти от овариални клетки на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary, CHO) или други рекомбинантни човешки или хуманизирани антители.
- Бременност (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Перфорации на стомашно-чревния (СЧ) тракт и фистули (вж. точка 4.8)

Някои пациенти може да са изложени на повишен риск от развитие на перфорация на стомашно-чревния тракт и жлъчния мехур при лечение с бевацизумаб. При пациенти с метастатичен рак на дебелото черво или ректума. Интраабдоминален възпалителен процес може да бъде рисков фактор за перфорации на стомашно-чревния тракт при пациенти с метастатичен карцином на колона или ректума, поради което е необходимо повишено внимание при лечението на тези пациенти. Предшестващата лъчетерапия е рисков фактор за СЧ перфорация при пациенти, лекувани с Equidacent за персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на маточната шийка, и всички пациенти със СЧ перфорация имат анамнеза за предшестваща лъчетерапия. При пациенти, които развият перфорация на стомашно-чревния тракт, лечението трябва да се преустанови окончателно.

СЧ-вагинални фистули в проучване GOG-0240

Пациентите, лекувани с бевацизумаб за персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на маточната шийка, са с повишен риск от поява на фистули между влагалището и която и да е част от стомашно-чревния (СЧ) тракт (стомашно-чревно-вагинални фистули). Предшестващата лъчетерапия е основен рисков фактор за развитието на СЧ-вагинални фистули и всички пациенти със СЧ-вагинални фистули имат анамнеза за предшестваща лъчетерапия. Рецидивирането на рака в областта на предшестващата лъчетерапия е допълнителен важен рисков фактор за развитието на СЧ-вагинални фистули.

Фистули извън СЧ тракт (вж. точка 4.8)

Когато се лекуват с бевацизумаб, пациентите може да са изложени на повишен риск от развитие на фистули. Лечението с Equidacent при пациенти с трахеоезофагеална (ТЕ) фистула или всякаква друга фистула от степен 4 (версия 3 на Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт на САЩ - [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE v.3]) трябва окончателно да се преустанови. Информацията относно продължителното приложение на бевацизумаб при пациенти с други фистули е ограничена. В случай на вътрешна фистула извън стомашно-чревния тракт, трябва да се обмисли преустановяване на Equidacent.

Усложнения при зарастване на рани (вж. точка 4.8)

Бевацизумаб може да повлияе неблагоприятно върху процеса на зарастване на раните. Докладвани са сериозни усложнения с летален изход при зарастване на рани, включително усложнения с анастомозиране. Не трябва да се започва лечение поне 28 дни след голяма операция или до пълно зарастване на оперативната рана. При пациентите, получили усложнения при заздравяване на раните по време на лечение, лечението трябва да се прекрати до пълно зарастване на раните. Лечението трябва да се прекъсне при планова операция.

Рядко се съобщава за некротизиращ фасциит, включително летални случаи, при пациенти, лекувани с бевацизумаб. Това състояние обикновено е следствие от усложнения при зарастването на раните, стомашно-чревна перфорация или образуване на фистула. При пациентите, които развият некротизиращ фасциит, терапията с Equidacent трябва да се преустанови и незабавно да се започне подходящо лечение.

Хипертония (вж. точка 4.8)

При пациенти, лекувани с бевацизумаб, е наблюдавана повишена честота на хипертония. Клиничните данни за безопасност показват, че има вероятност честотата на хипертонията да бъде доза-зависима. Преди започване на лечение с Equidacent трябва адекватно да се контролира предшестваща хипертония. Няма информация за ефекта на бевацизумаб при пациенти с неконтролирана хипертония по времето на започване на лечението. По принцип се препоръчва мониториране на артериалното налягане по време на лечение.

В повечето случаи хипертонията се контролира адекватно, като се прилага стандартно антихипертонично лечение, подходящо за конкретното състояние на засегнатия пациент. Не се препоръчва употребата на диуретици за лечение на хипертония при пациенти, които получават химиотерапевтична схема на базата на цисплатин. Equidacent трябва окончателно да се преустанови, ако клинично значимата хипертония не може да се контролира адекватно с антихипертонично лечение, или ако пациентът развие хипертонична криза или хипертонична енцефалопатия.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) (вж. точка 4.8)

Има редки съобщения за пациенти, лекувани с бевацизумаб, развиващи признаци и симптоми, които съответстват на PRES - рядко неврологично нарушение, което, освен с друго, може да се манифестира със следните признаци и симптоми: гърчове, главоболие, променено психическо състояние, зрителни нарушения или корова слепота, със или без свързана хипертония. Диагнозата PRES е необходимо да бъде потвърдена чрез образно изследване на мозъка, за предпочитане ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). При пациенти, развиващи PRES, се препоръчва лечение на специфичните симптоми, включително контролиране на хипертонията заедно с прекратяване на Equidacent. Безопасността на възобновяване на терапията с бевацизумаб при пациенти, които са имали PRES, не е известна

Протеинурия (вж. точка 4.8)

Пациенти с анамнеза за хипертония може да са изложени на повишен риск от развитие на протеинурия при лечение с бевацизумаб. Съществуват данни, които показват, че всички степени протеинурия (NCI-CTCAE v.3) могат да бъдат свързани с дозата. Препоръчва се мониториране на протеинурията с анализ на урината чрез тест-лентички преди началото и по време на лечението. Наблюдавана е протеинурия от степен 4 (нефротичен синдром) при до 1,4% от пациентите, лекувани с бевацизумаб. Лечението трябва окончателно да се преустанови при пациенти, които развият нефротичен синдром (NCI-CTCAE v.3).

Артериален тромбоемболизъм (вж. точка 4.8)

При клинични изпитвания честотата на артериалните тромбоемболични реакции, включително мозъчно-съдови инциденти (МСИ), преходни исхемични атаки (ПИА) и инфаркт на миокарда (ИМ), е била по-висока при пациенти, получаващи бевацизумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение с тези, които са получили само химиотерапия.

При пациенти, лекувани с бевацизумаб плюс химиотерапия, с анамнеза за артериален тромбоемболизъм, диабет или на възраст над 65 години има повишен риск от развитие на артериални тромбоемболични реакции по време на лечението. Необходимо е повишено внимание при лечение на тези пациенти с Equidacent.

Лечението трябва окончателно да се преустанови при пациенти, които развият артериални тромбоемболични реакции.

Венозен тромбоемболизъм (вж. точка 4.8)

При лечение с бевацизумаб пациентите може да са изложени на риск от развитие на венозни тромбоемболични реакции, включително и белодробен емболизъм.

Пациентите, лекувани за персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на маточната шийка с бевацизумаб в комбинация с паклитаксел и цисплатин, може да са с повишен риск от поява на венозни тромбоемболични събития.

Equidacent трябва да се преустанови при пациенти с животозастрашаващи (степен 4) тромбоемболични реакции, включително белодробен емболизъм (NCI-CTCAE v.3). Пациенти с тромбоемболични реакции \leq степен 3 трябва да се наблюдават внимателно (NCI-CTCAE v.3).

Кръвоизлив

Пациенти, лекувани с бевацизумаб, са изложени на повишен риск от кръвоизливи, особено такива, свързани с тумора. Equidacent трябва да се спре окончателно при пациенти, които получат кръвене от степен 3 или 4 по време на лечение с бевацизумаб (NCI-CTCAE v.3) (вж. точка 4.8).

Пациенти с нелекувани метастази в ЦНС рутинно са изключвани от клиничните изпитвания с бевацизумаб, въз основа на образна диагностика или признаци и симптоми. Поради това рискът от кръвоизлив в ЦНС при такива пациенти не е оценяван проспективно в рандомизирани клинични изпитвания (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на кръвене в ЦНС, като лечението с Equidacent трябва да се преустанови в случаи на вътречерепно кръвене.

Няма информация относно профила на безопасност на бевацизумаб при пациенти с вродена хеморагична диатеза и придобита коагулопатия или при пациенти, получавали пълна доза антикоагуланти за лечение на тромбоемболизъм преди началото на лечение с бевацизумаб, тъй като такива пациенти са изключвани от клиничните изпитвания. Поради това е необходимо повишено внимание преди започване на лечение при такива пациенти. Пациентите, които са развили венозна тромбоза по време на лечение, обаче, изглежда нямат повишена честота на кръвене от степен 3 или по-висока, когато се лекуват съпътстващо с пълна доза варфарин и бевацизумаб (NCI-CTCAE v.3).

Белодробен кръвоизлив/хемоптиза

Пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб, лекувани с бевацизумаб, може да са изложени на риск от сериозен, а в някои случаи летален белодробен кръвоизлив/хемоптиза. Пациенти, получили наскоро белодробен кръвоизлив/хемоптиза ($> 2,5$ ml ясна кръв), не трябва да бъдат лекувани с бевацизумаб.

Аневризми и артериални дисекации

Използването на инхибитори на пътя на VEGF при пациенти със или без хипертония може да допринесе за образуването на аневризми и/или артериални дисекации. Преди започването на лечение с Equidacent трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) (вж. точка 4.8)

По време на клиничните изпитвания се съобщава за реакции, отговарящи на ЗСН. Находките варират от безсимптомно намаление на левокамерната фракция на изтласкване до симптоматична ЗСН, налагаща лечение или хоспитализация. Необходимо е внимание, когато

пациенти с клинично значимо сърдечносъдово заболяване, напр. предшестваща исхемична болест на сърцето или застойна сърдечна недостатъчност, се лекуват с бевацизумаб.

Повечето пациенти, които са получили ЗСН, са имали метастатичен рак на млечната жлеза и са се лекували преди това с антрациклини, с предшестваща лъчетерапия на лявата стена на гръдния кош или са имали други рискови фактори за ЗСН.

При пациентите в AVF3694g, които са получавали или не са получавали антрациклини преди това, не е наблюдавана увеличена честота на всички степени ЗСН в групата с антрациклин + бевацизумаб в сравнение с лечението само с антрациклини. Реакциите на ЗСН степен 3 или по-висока са били до известна степен по-чести при пациентите, получавали бевацизумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение с пациентите, лекувани само с химиотерапия. Това съответства на резултатите при пациентите в други проучвания при метастатичен рак на гърдата, които не са получавали съпътстващо лечение с антрациклини (NCI-CTCAE v.3) (вж. точка 4.8).

Неутропения и инфекции (вж. точка 4.8)

Повишена честота на тежка неутропения, фебрилна неутропения или инфекция със или без тежка неутропения (включително с летален изход) са наблюдавани при пациенти, лекувани с някои миелотоксични схеми на химиотерапия плюс бевацизумаб, в сравнение със самостоятелно приложение на химиотерапия. Това е наблюдавано предимно в комбинация с терапия на базата на платина или таксани при лечението на НДКРБД, мРМЖ и в комбинация с паклитаксел и топотекан при персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на маточната шийка.

Реакции на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.8)

Пациентите може да са изложени на риск от развитие на реакции, свързани с инфузията/реакции на свръхчувствителност. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациента по време и след приложението на бевацизумаб, както се очаква при всяка инфузия на терапевтично хуманизирано моноклонално антитяло. При възникване на реакция, инфузията трябва да се преустанови и да се започне подходящо медикаментозно лечение. Не се налага системна премедикация.

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ) (вж. точка 4.8)

Съобщава се за случаи на ОНЧ при пациенти с рак, лекувани с бевацизумаб, повечето от които са получавали предшестващо или съпътстващо интравенозно лечение с бифосфонати, при което ОНЧ е идентифициран риск. Необходимо е повишено внимание, когато бевацизумаб и интравенозни бифосфонати се прилагат едновременно или последователно.

Инвазивните стоматологични процедури също са идентифициран рисков фактор. Преди началото на лечение с Equidacent трябва да се обмислят стоматологичен преглед и подходящо профилактично зъболечение. Ако е възможно, при пациенти, които преди са лекувани или се лекуват с бифосфонати интравенозно, трябва да се избягват инвазивни стоматологични процедури.

Интравитреално приложение

Equidacent не е разработен за интравитреално приложение.

Нарушения на очите

Има съобщения за индивидуални случаи на сериозни очни нежелани реакции при интравитреално приложение на бевацизумаб извън одобрените показания, от флакони, одобрени за интравенозно приложение, при пациенти с рак. Тези реакции включват инфекциозен енд офталмит, вътреочно възпаление, като стерилен енд офталмит, увеит и витреит, отлепване на ретината, разкъсване на пигментния епител на ретината, увеличено

вътреочно налягане, вътреочен кръвоизлив, като кръвоизлив в стъкловидното тяло или ретината, кръвоизлив в конюнктивата. Някои от тези реакции са довели до различна степен на загуба на зрението, включително трайна слепота.

Системни ефекти след интравитреално приложение

Доказано е намаление на концентрацията на VEGF в циркулацията след интравитреално анти-VEGF лечение. Има съобщения за системни нежелани реакции, включително кръвоизливи, които не са локализирани в очите и артериални тромбоемболични реакции след интравитреално приложение на инхибитори на VEGF.

Овариална недостатъчност/фертилитет

Бевацизумаб може да увреди фертилитета при жени (вж. точки 4.6 и 4.8). Поради това стратегиите за запазване на фертилитета трябва да бъдат обсъдени с жените с детероден потенциал преди започване на лечение с бевацизумаб.

Помощни вещества с известно действие

Сорбитол

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол (E420) При пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ) не трябва да се прилага този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на антинеопластичните продукти върху фармакокинетиката на бевацизумаб

Въз основа на резултатите от популационни фармакокинетични анализи не е наблюдавано клинично значимо взаимодействие на съпътстващото приложение с химиотерапия върху фармакокинетиката на бевацизумаб. Не са наблюдавани нито статистически значими, нито клинично значими разлики в клирънса на бевацизумаб при пациенти, лекувани с монотерапия с бевацизумаб, в сравнение с пациенти, получавали бевацизумаб в комбинация с интерферон алфа-2а, ерлотиниб или химиотерапия (IFL, 5-FU/LV, карбоплатин/паклитаксел, капецитабин, доксорубицин или цисплатин/гемцитабин).

Ефект на бевацизумаб върху фармакокинетиката на други антинеопластични продукти

Не е наблюдавано клинично значим ефект на бевацизумаб върху фармакокинетиката на съпътстващо прилаган интерферон-алфа 2а, ерлотиниб (и неговия активен метаболит OSI-420) или химиотерапии с иринотекан (и неговия активен метаболит SN38), капецитабин, оксалиплатин (определен чрез измерване на несвързаната и общата платина) и цисплатин. Не могат да се направят заключения относно влиянието на бевацизумаб върху фармакокинетиката на гемцитабин.

Комбинация на бевацизумаб и сунитиниб малат

В две клинични изпитвания при метастатичен бъбречноклетъчен карцином се съобщава за микроангиопатична хемолитична анемия (МАХА) при 7 от 19 пациенти, лекувани с комбинация от бевацизумаб (10 mg/kg през две седмици) и сунитиниб малат (50 mg дневно).

МАХА е хемолитично нарушение, което може да се прояви с фрагментиране на червените кръвни клетки, анемия и тромбоцитопения. Освен това при някои от тези пациенти се наблюдава хипертония (включително хипертонични кризи), повишен креатинин и неврологични симптоми. Всички тези находки са обратими след преустановяване на лечението с бевацизумаб и сунитиниб малат (вж. *Хипертония, Протеинурия, PRES* в точка 4.4).

Комбинация с терапия на базата на платина или таксани (вж. точки 4.4 и 4.8)

Повишена честота на тежка неутропения, фебрилна неутропения или инфекция със или без тежка неутропения (включително някои летални случаи) е наблюдавана предимно при пациенти, лекувани с терапия на базата на платина или таксани, по време на лечение на НДКРБД и мРМЖ.

Лъчетерапия

Безопасността и ефикасността на съпътстващото приложение на лъчетерапия и бевацизумаб не са установени.

Моноклонални антитела срещу рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) в комбинация с химиотерапевтични схеми с бевацизумаб

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Анти-EGFR моноклонални антитела не трябва да се прилагат за лечение на мКРК в комбинация с химиотерапия, съдържаща бевацизумаб. Резултатите от рандомизираните изпитвания фаза III, PACCE и CAIRO-2, при пациенти с мКРК предполагат, че употребата на анти-EGFR моноклоналните антитела панитумумаб и цетуксимаб, съответно, в комбинация с бевацизумаб плюс химиотерапия, се свързва с понижена преживяемост без прогресия (ПБП) и/или обща преживяемост (ОП) и с повишена токсичност, в сравнение само с бевацизумаб плюс химиотерапия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на (и до 6 месеца след) лечението.

Бременност

Липсват данни от клинични изпитвания относно употребата на бевацизумаб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. точка 5.3). Известно е, че IgG преминават през плацентата и се очаква бевацизумаб да потисне ангиогенезата на фетуса, като съответно се предполага, че може да причинят тежки малформации на новороденото, ако се прилагат по време на бременност. При постмаркетинговата употреба са наблюдавани случаи на фетални аномалии при жени, лекувани с бевацизумаб самостоятелно или в комбинация с известни ембриотоксични химиотерапевтични средства (вж. точка 4.8). Equidacent е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали бевацизумаб се екскретира в кърмата. Тъй като майчините IgG се екскретират в кърмата и бевацизумаб може да увреди растежа и развитието на детето (вж. точка 5.3), жените трябва да преустановят кърменето по време на лечение и да не кърмят поне шест месеца след последното приложение на бевацизумаб.

Фертилитет

Проучванията за токсичност при многократно приложение при животни са показали, че бевацизумаб може да има нежелан ефект върху фертилитета на женските (вж. точка 5.3). В едно клинично изпитване фаза III с адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво, подпроучване при подгрупа жени в предменопауза показва по-висока честота на нови случаи на овариална недостатъчност в групата с бевацизумаб, в сравнение с контролната група. След преустановяване на лечението с бевацизумаб, овариалната функция се възстановява при

повечето пациентки. Дългосрочните ефекти от лечението с бевацизумаб върху фертилитета не са известни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бевацизумаб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Съобщава се обаче за сънливост и синкоп при употреба на бевацизумаб (вж. Таблица 1 в точка 4.8). Ако пациентите получат симптоми, които засягат зрението, концентрацията, или способността им за реагиране, те трябва да се посъветват да не шофират или работят с машини до отзвучаване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на бевацизумаб се основава на данни от над 5 700 пациенти с различни злокачествени заболявания, лекувани предимно с бевацизумаб в комбинация с химиотерапия по време на клиничните изпитвания.

Най-сериозните нежелани реакции са:

- Перфорации на стомашно-чревния тракт (вж. точка 4.4).
- Кръвоизлив, включително белодробен кръвоизлив/хемоптиза, които се наблюдават по-често при пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб (вж. точка 4.4).
- Артериален тромбоемболизъм (вж. точка 4.4).

Най-често наблюдаваните нежелани реакции от клинични изпитвания при пациенти, получавали бевацизумаб, са хипертония, умора или астения, диария и коремна болка.

Анализите на клиничните данни за безопасност показват, че има вероятност появата на хипертония и протеинурия при лечение с бевацизумаб да е доза-зависима.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, изброени в тази точка, спадат към следните категории по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В Таблицы 1 и 2 са посочени нежеланите реакции, свързани с употребата на бевацизумаб в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания.

Таблица 1 представя всички нежелани реакции по честота, за които е установено, че имат причинно-следствена връзка с бевацизумаб, чрез:

- сравнителна честота между групите на лечение в клиничните изпитвания (с най-малко 10% разлика в сравнение с контролната група за реакциите от степен 1-5 според NCI-CTCAE, или най-малко 2% разлика в сравнение с контролната група за реакциите от степен 3-5 според NCI-CTCAE),
- постмаркетингови проучвания за безопасност,
- спонтанни съобщения,
- епидемиологични проучвания/неинтервенционални или обсервационни проучвания,
- или чрез оценка на индивидуални съобщения.

Таблица 2 представя честотата на тежките нежелани реакции. Тежките реакции се определят като нежелани реакции с най-малко 2% разлика в сравнение с контролната група в клиничните изпитвания за реакциите от степен 3-5 според NCI-CTCAE. Таблица 2 включва също и нежеланите реакции, които се считат от ПРУ за клинично значими или тежки.

Постмаркетинговите нежелани реакции са включени в Таблицы 1 и 2, където е приложимо. Подробна информация за тези постмаркетингови реакции е дадена в Таблица 3.

Нежеланите реакции са представени в съответната категория по честота в таблиците по-долу според най-високата честота, наблюдавана при всяко показание.

Във всяка категория по честота, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Някои от нежеланите реакции се наблюдават често по време на химиотерапия; бевацизумаб обаче може да обостри тези реакции, когато се комбинира с химиотерапевтици. Примерите включват синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия с пегилиран липозомен доксорубицин или капецитабин, периферна сензорна невропатия с паклитаксел или оксалиплатин, нарушения на ноктите или алоpecia с паклитаксел и паронихия с ерлотиниб.

Таблица 1. Нежелани реакции по честота

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Сепсис, Абсцес ^{б,г} , Целулит, Инфекция, Инфекция на пикочните пътища		Некротиращ фасциит ^а		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Фебрилна неутропения, Левкопения, Неутропения ^б Тромбоцитопения	Анемия, Лимфопения				
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност, Реакции, свързани с инфузията ^{а,б,г}				
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия, Хипомагнемия Хипонатриемия	Дехидратация				
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия ^б , Дисартрия, Главоболие, Дисгуезия	Мозъчно-съдови инциденти, Синкоп, Сънливост		Синдром на постериорна обратима енцефалопатия ^{а,б,г}	Хипертонична на енцефалопатия ^а	
Нарушения на очите	Нарушения на очите,					

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
	Повишено сълзене					
Сърдечни нарушения		Застойна сърдечна недостатъчност ^{б,г} , Надкамерна тахикардия				
Съдови нарушения	Хипертония ^{б,г} , Тромбоемболизъм (артериален) ^{б,г} , Кръвоизлив ^{б,г} , Дълбока венозна тромбоза	Тромбоемболизъм (артериален) ^{б,г} , Кръвоизлив ^{б,г} , Дълбока венозна тромбоза				Бъбречна тромботична микроангиопатия ^{а,б} Аневризми и артериални дисекции
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея, Ринит, Кървене от носа, кашлица	Белодробен кръвоизлив/ хемоптиза ^{б,г} , Белодробен емболизъм, Хипоксия, Дисфония ^а				Белодробна хипертония ^а , Перфорация на носната преграда ^а
Стомашно-чревни нарушения	Ректално кървене, Стоматит, Запек, Диария, Гадене, Повръщане, Коремна болка	Стомашно-чревна перфорация ^{б,г} , Чревна перфорация, Илеус, Чревна обструкция, Ректо-вагинална фистула ^{г,д} , Стомашно-чревно нарушение, Прокталгия				Стомашно-чревна язва ^а
Хепатобилиарни нарушения						Перфорация на жлъчния мехур ^{а,б}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Усложнения при зарастване на рани ^{б,г} , Ексфолиати вен дерматит, Суха кожа, Обезцветяване на кожата	Синдром на палмаро-плантарна еритродизестезия				
Нарушения на	Артралгия, Миалгия	Фистули ^{б,г} ,				Остеонекроза на

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулна слабост, Болка в гърба				челюстта ^{а,б} , Остеонекроз а извън долната челюст ^{а,с}
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Протеинурия ^{а,б}					
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Овариална недостатъчност ^{б,в,г}	Болка в таза				
Вродени, фамилни и генетични нарушения						Фетални аномалии ^{а,б}
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения, Умора, Пирексия, Болка, Мускулно възпаление	Летаргия				
Изследвания	Намалено телло					

Когато събитията са отбелязани едновременно като нежелани лекарствени реакции от всички степени и от степен 3-5 в клиничните изпитвания, се съобщава най-високата честота, наблюдавана при пациентите. Данните не са коригирани според различната продължителност на лечението.

^а За допълнителна информация, моля вижте Таблица 3 „Нежелани реакции, съобщени при постмаркетинговата употреба“.

^б Термините представляват група събития, които описват по-скоро медицинското понятие, а не отделното състояние или предпочитан термин по Медицинския речник за регулаторните дейности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). Тази група медицински термини може да включва същата подлежаща патофизиология (напр. артериалните тромбоемболични реакции включват мозъчно-съдови инциденти, инфаркт на миокарда, преходен исхемичен пристъп и други артериални тромбоемболични реакции).

^в Въз основа на подпроучване C-08 от Националния проект за гръдно и чревно хирургично адювантно лечение (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP) с 295 пациенти.

^г За допълнителна информация вижте по-долу в точка „Описание на избрани сериозни нежелани реакции“.

^д Ректовагиналните фистули са най-честите фистули в категорията СЧ-вагинални фистули.

^е Наблюдавани са само при педиатричната популация.

Таблица 2. Тежки нежелани реакции, представени по честота

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Сепсис, Целулит, Абсцес ^{а,б} , Инфекция, Инфекция на пикочните пътища				Некротизиращ фасциит ^б
Нарушения на кръвта и лимфната система	Фебрилната неутропения, Левкопения, Неутропения ^а , Тромбоцитопения	Анемия, Лимфопения				
Нарушения на имунната система						Свърхчувствителност, Реакции към инфузията ^{а,б} , ^в
Нарушения на метаболизма и храненето		Дехидратация, Хипонатриемия				
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия ^а	Мозъчно-съдови инциденти, Синкоп, Безсъние, Главоболие				Синдром на постериорна обратима енцефалопатия ^{а,б,в} , Хипертонична енцефалопатия ^б
Сърдечни нарушения		Застойна сърдечна недостатъчност ^{а,б} , Надкамерна тахикардия				
Съдови нарушения	Хипертония ^{а,б}	Тромбоемболизъм (артериален) ^{а,б} , Кръвоизлив ^{а,б} , Тромбоемб				Бъбречна тромботична микроангиопатия ^{б,в} Аневризми и

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
		олизъм (венозен) ^{а,б} , Дълбока венозна тромбоза				артериални дисекации
Респиратор ни, гръдни и медиастина лни нарушения		Белодробен кръвоизлив/ хемоптиза ^{а,б} , Белодробен емболизъм, Кървене от носа, Диспнея, Хипоксия				Белодробна хипертония ^б , Перфорация на носната преграда ^б
Стомашно- чревни нарушения	Диария, Гадене, Повръщане, Коремна болка	Чревна перфорация , Илеус, Чревна обструкция, Ректо- вагинална фистула ^{б,г} , Стомашно- чревни нарушения, Стоматит, Прокталгия				Стомашно- чревна перфорация ^{а,б} , Стомашно- чревна язва ^б Ректално кървене
Хепатобили арни нарушения						Перфорация на жлъчния мехур ^{б,в}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Усложнени я при зарастване на рани ^{а,б} , Синдром на палмарна- плантарна еритро- дизестезия				
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединител ната тъкан		Фистули ^{а,б} , Миалгия, Артралгия, Мускулна слабост, Болка в гърба				Остеонекро за на челюстта ^{б,в}
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Протеинури я ^{а,б}				

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Болка в таза				Овариална недостатъчност ^{а,б}
Вродени, фамилни и генетични нарушения						Фетални аномалии ^{а,в}
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения, Умора	Болка, Летаргия, Мускулно възпаление				

Таблица 2 представя честотата на тежките нежелани реакции. Тежките реакции се определят като нежелани реакции с най-малко 2% разлика в сравнение с контролната група в клиничните изпитвания по отношение на реакциите от степен 3-5 според NCI-CTCAE. Таблица 2 включва също и нежеланите реакции, които са считат от ПРУ за клинично значими или тежки. За тези клинично значими нежелани реакции се съобщава в клиничните изпитвания, но реакциите от степен 3-5 не отговарят на прага от най-малко 2% разлика в сравнение с контролната група. Таблица 2 включва също клинично значими нежелани реакции, наблюдавани единствено в постмаркетингова употреба, поради което честотата и степента по NCI-CTCAE е неизвестна. Ето защо тези клинично значими реакции са включени в Таблица 2 в колоната, озаглавена „С неизвестна честота“.

- ^а Термините представляват група събития, които описват по-скоро медицинското понятие, а не отделното състояние или предпочитан термин по Медицинския речник за регулаторните дейности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). Тази група медицински термини може да има една и съща подлежаща патофизиология (напр. артериални тромбоемболични реакции, включващи мозъчно-съдов инцидент, инфаркт на миокарда, преходен исхемичен пристъп и други артериални тромбоемболични реакции).
- ^б За допълнителна информация вижте по-долу в точка „Допълнителна информация относно избрани сериозни нежелани реакции“.
- ^в За допълнителна информация, моля, вижте Таблица 3 „Нежелани реакции, съобщени при постмаркетинговата употреба“.
- ^г Ректо-вагиналните фистули са най-честите фистули в категорията СЧ-вагинални фистули.

Описание на избрани сериозни нежелани реакции

Перфорации на стомашно-чревния (СЧ) тракт и фистули (вж. точка 4.4)

Бевацизумаб се свързва със сериозни случаи на перфорация на стомашно-чревния тракт.

Съобщава се за перфорации на стомашно-чревния тракт по време на клиничните изпитвания с честота под 1% при пациенти с несквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб, до 1,3% при пациенти с метастатичен рак на млечната жлеза, до 2,0% при пациенти с метастатичен бъбречноклетъчен рак или при пациентки с рак на яйчниците и до 2,7% (включително стомашно-чревна фистула и абсцес) при пациенти с метастатичен колоректален карцином. От клинично изпитване при пациенти с персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на маточната шийка (проучване GOG- 0240), за СЧ перфорации (всички степени) се съобщава при 3,2% от пациентите, като всички са с анамнеза за предшестваща лъчетерапия на таза.

Честотата на тези събития варира по вид и тежест от наблюдаване на свободен газ при нативна рентгенография на корема, което е преминало без лечение, до перфорация на червата с абдоминален абсцес и летален изход. В някои случаи има съпътстващо интраабдоминално възпаление от язвена болест на стомаха, туморна некроза, дивертикулит или колит, свързан с химиотерапията.

За летален изход е съобщено при приблизително една трета от сериозните случаи на стомашно-чревни перфорации, което представлява между 0,2%-1% от всички пациенти, лекувани с бевацизумаб.

При клиничните изпитвания с бевацизумаб, стомашно-чревни фистули (всички степени) са съобщавани с честота до 2% при пациенти с метастатичен колоректален карцином и рак на яйчника, но са съобщавани по-рядко и при пациенти с други видове рак.

СЧ-вагинални фистули в проучването GOG-0240

В изпитване при пациенти с персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на маточната шийка, честотата на СЧ-вагинални фистули е 8,3% при пациентите, лекувани с бевацизумаб, и 0,9% при контролната група пациенти, като всички са с анамнеза за предшестваща лъчетерапия на таза. Честотата на СЧ-вагинални фистули в групата, лекувана с бевацизумаб + химиотерапия, е по-висока при пациенти с рецидив в областта на предшестваща лъчетерапия (16,7%), в сравнение с пациенти без предшестваща лъчетерапия и/или без рецидив в областта на предшестваща лъчетерапия (3,6%). Съответните честоти при контролната група, получаваща само химиотерапия, са съответно 1,1% спрямо 0,8%. Пациентите, които развиват СЧ-вагинални фистули, може също да имат чревни обструкции и да се нуждаят от хирургична интервенция, както и от отклоняващи остомии.

Фистули извън СЧ тракт (вж. точка 4.4)

Употребата на бевацизумаб е свързана със сериозни случаи на фистули, включително реакции, завършили със смърт.

От клинично изпитване при пациенти с персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на маточната шийка (GOG-240), се съобщава, че 1,8% от пациентите, лекувани с бевацизумаб, и 1,4% от контролната група пациенти имат фистули извън стомашно-чревния тракт - вагинални, на пикочния мехур или на женската полова система.

Нечесто ($\geq 0,1\%$ до $< 1\%$) се съобщава за фистули, които засягат области в организма извън стомашно-чревния тракт (напр. бронхоплеврални и билиарни фистули), наблюдавани при различни показания. Съобщава се за фистули и по време на постмаркетинговото приложение.

Реакции се съобщават по различно време на лечението, вариращо от една седмица до над 1 година след началото на приложението на бевацизумаб, като повечето реакции възникват през първите 6 месеца от терапията.

Зарастване на рани (вж. точка 4.4)

Тъй като бевацизумаб може да повлияе неблагоприятно на зарастването на раните, пациенти, при които е проведена голяма операция през последните 28 дни, са били изключени от участие в клиничните изпитвания фаза III.

По време на клиничните изпитвания на метастатичен рак на дебелото черво или ректума не е наблюдаван повишен риск от постоперативно кървене или усложнения при зарастване на раната при пациенти, които са били подложени на голяма операция 28-60 дни преди началото на прилагане на бевацизумаб. Повишена честота на постоперативно кървене или усложнение при зарастване на раната, които са се проявили до 60 дни след голяма операция, е наблюдавана,

ако пациентът е бил лекуван с бевацизумаб към времето на операцията. Честотата варира между 10% (4/40) и 20% (3/15).

Докладвани са сериозни усложнения при зарастването на рани, включително и усложнения на анастомози, някои от които са завършили фатално.

При изпитвания при локално рецидивиращ и метастатичен рак на млечната жлеза са наблюдавани усложнения при зарастване на рани от степен 3-5 при до 1,1% от пациентите, получавали бевацизумаб, в сравнение с до 0,9% от пациентите в контролните групи (NCI-CTCAE v.3).

При клиничните изпитвания при карцином на яйчниците са наблюдавани усложнения при зарастване на раната от степен 3-5 при до 1,8% от пациентките в групата с бевацизумаб, спрямо 0,1% в контролната група (NCI-CTCAE v.3).

Хипертония (вж. точка 4.4)

В клиничните изпитвания, с изключение на проучването JO25567, общата честота на хипертония (всички степени) достига до 42,1% в групите, лекувани с бевацизумаб, в сравнение с до 14% при контролните групи. Общата честота на хипертония степен 3 и 4 по NCI-CTC при пациентите, лекувани с бевацизумаб, варира от 0,4% до 17,9%. Хипертония от степен 4 (хипертонична криза) е наблюдавана при до 1,0% от пациентите, лекувани с бевацизумаб и химиотерапия, в сравнение с до 0,2% от пациентите, лекувани със същата химиотерапия самостоятелно.

В проучването JO25567, хипертония от всички степени е наблюдавана при 77,3% от пациентите, получавали бевацизумаб в комбинация с ерлотиниб като лечение от първа линия на несквамозен НДКРБД с активиращи EGFR мутации, в сравнение с 14,3% от пациентите, лекувани с ерлотиниб самостоятелно. Хипертония степен 3 е наблюдавана при 60,0% от пациентите, лекувани с бевацизумаб в комбинация с ерлотиниб, в сравнение с 11,7% при пациентите, лекувани с ерлотиниб самостоятелно. Не са наблюдавани случаи на хипертония степен 4 или 5.

Хипертонията обикновено е адекватно контролирана с перорални антихипертензивни средства като инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, диуретици и калциеви антагонисти. В редки случаи тя довежда до преустановяване на лечението с бевацизумаб или хоспитализация.

Има много редки съобщения за случаи на хипертонична енцефалопатия, някои от които са с летален изход.

Рискът от хипертония, свързана с бевацизумаб, не корелира с характеристиките на пациента при изходното ниво, с основното заболяване или съпътстващата терапия.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (вж. точка 4.4)

При пациенти, лекувани с бевацизумаб, има редки съобщения за развитие на признаци и симптоми, съответстващи на PRES, което е рядко неврологично нарушение. Проявите може да включват гърчове, главоболие, променен психичен статус, зрителни нарушения или корова слепота, с или без съпътстваща хипертония. Клиничните прояви на PRES често са неспецифични и поради това за диагностициране на PRES е необходимо потвърждение чрез образна диагностика на мозъка, за предпочитане посредством ядрено-магнитен резонанс (ЯМР).

При пациенти, развиващи PRES, се препоръчва ранно разпознаване на симптомите с незабавно лечение на специфичните симптоми, включително контрол на хипертонията (ако заболяването е свързано с тежка неконтролирана хипертония), както и преустановяване на терапията с бевацизумаб. Симптомите обикновено отзвучават или се подобряват до дни след спиране на

лечението, въпреки че някои от пациентите са имали неврологични последици. Безопасността при подновяване на терапията с бевацизумаб при пациенти, които са имали PRES, не е известна.

По време на клиничните изпитвания са съобщени 8 случая на PRES. В два от осемте случая няма радиологично потвърждение посредством ЯМР.

Протеинурия (вж. точка 4.4)

По време на клиничните изпитвания се съобщава за протеинурия в границите на 0,7 до 54,7% от пациентите, получаващи бевацизумаб.

Протеинурията варира по тежест от клинично безсимптомна, преходна, следи от протеинурия до нефротичен синдром, като в голямото мнозинство от случаите е протеинурия от степен 1 (NCI-CTCAE v.3). За протеинурия от степен 3 се съобщава при 10,9% от лекуваните пациенти. Протеинурия от степен 4 (нефротичен синдром) е наблюдавана при до 1,4% от лекуваните пациенти. Препоръчва се изследване за протеинурия, преди да се започне лечение с Equidacent. При повечето клинични изпитвания, нива на протеин в урината от $\geq 2\text{g}/24$ часа водят до спиране на лечението с бевацизумаб, докато се възстановят стойностите от $< 2\text{g}/24$ часа.

Кръвоизлив (вж. точка 4.4)

По време на клиничните изпитвания, при всички показания общата честота на реакциите с кървене от степен 3-5 според NCI-CTCAE v.3 варират от 0,4% до 6,9% при пациентите, лекувани с бевацизумаб, в сравнение с до 4,5% от пациентите на химиотерапия в контролната група.

От клинично изпитване при пациенти с персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на маточната шийка (изпитване GOG-0240), има съобщения за реакции с кървене от степен 3-5 при до 8,3% от пациентите, лекувани с бевацизумаб в комбинация с паклитаксел и топотекан в сравнение с не повече от 4,6% от пациентите, лекувани с паклитаксел и топотекан.

Хеморагичните реакции, които са наблюдавани по време на клиничните изпитвания, са предимно кръвоизливи, свързани с тумора (вж. по-долу), и малки кожно-лигавични кръвоизливи (напр. епистаксис).

Кръвоизлив, свързан с тумора (вж. точка 4.4)

Голям или масивен белодробен кръвоизлив/хемоптиза е наблюдаван предимно при изпитванията при пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД). Възможните рискови фактори включват сквамозноклетъчна хистология, лечение с антиревматични/противовъзпалителни вещества, лечение с антикоагуланти, предшестваща лъчетерапия, терапия с бевацизумаб, предишна анамнеза за атеросклероза, централна локализация на тумора и кавитация на туморите преди или по време на лечението. Единствените променливи, които показват статистически значима корелация с кървенето, са терапията с бевацизумаб и сквамозноклетъчната хистология. Пациенти с НДКРБД с известна сквамозноклетъчна хистология или със смесен клетъчен тип с преобладаваща сквамозноклетъчна хистология са изключени от последващите изпитвания във фаза III, а са включвани пациенти с неизвестна туморна хистология.

При пациенти с НДКРБД, при които е изключена преобладаваща сквамозноклетъчна хистология, са наблюдавани реакции от всички степени с честота до 9,3% при лечение с бевацизумаб плюс химиотерапия в сравнение с до 5% при пациентите, лекувани само с химиотерапия. Наблюдавани са реакции от степен 3-5 при до 2,3% от пациентите, лекувани с бевацизумаб плюс химиотерапия, в сравнение с $< 1\%$ при тези само с химиотерапия (NCI-CTCAE v.3). Голям или масивен белодробен кръвоизлив/хемоптиза може да възникне внезапно, като до две трети от сериозните белодробни кръвоизливи са завършили летално.

Има съобщения за кръвоизливи от стомашно-чревния тракт, включително кървене от ректума и мелена, при пациенти с колоректален карцином, като те са оценени като кръвоизливи, свързани с наличието на тумор.

Тумор-свързан кръвоизлив е бил рядко наблюдаван и при други видове тумори и локализации, включително и случаи на кървене в централната нервна система (ЦНС) при пациенти с метастази в ЦНС (вж. точка 4.4).

Честотата на кървене в ЦНС при пациенти с нелекувани метастази в ЦНС, получаващи бевацизумаб, не е оценявана проспективно в рандомизирани клинични изпитвания. При един експлораторен ретроспективен анализ на данни от 13 завършени рандомизирани изпитвания на пациенти с различен вид тумори, 3 от 91 пациенти (3,3%) с метастази в мозъка получават кървене в ЦНС (всичките от степен 4) при лечение с бевацизумаб, в сравнение с 1 случай (степен 5) от 96 пациенти (1%), които не са експонирани на бевацизумаб. При две последователни изпитвания (които включват около 800 пациенти), при пациенти с лекувани метастази в мозъка, по време на междинния анализ на безопасността се съобщава за 1 случай при пациент с кръвоизлив в ЦНС степен 2 от общо 83 лица, лекувани с бевацизумаб (1,2%) (NCI-CTCAE v.3).

Във всички клинични изпитвания, кожно-лигавични кръвоизливи са наблюдавани при до 50% от пациентите, лекувани с бевацизумаб. Те са най-често епистаксис от степен 1 според NCI-CTCAE v.3, който е продължил по-малко от 5 минути, отзвучал е без лекарска намеса и не е изисквал промени в схемата на лечение с бевацизумаб. Клиничните данни за безопасност показват, че честотата на малките кожно-лигавични кръвоизливи (напр. епистаксис) може да зависи от дозата.

Наблюдавани са и по-редки реакции на малки кожно-лигавични кръвоизливи с друга локализация, като кървене от венците или вагинално кървене.

Тромбоемболизъм (вж. точка 4.4)

Артериален тромбоемболизъм: Наблюдавана е повишена честота на артериални тромбоемболични реакции при пациенти, лекувани с бевацизумаб, при показания, включващи мозъчно-съдови инциденти, инфаркт на миокарда, преходни исхемични пристъпи и други артериални тромбоемболични реакции.

По време на клиничните изпитвания общата честота на артериалните тромбоемболични реакции варира до 3,8% при групите, лекувани с бевацизумаб, в сравнение с до 2,1% в контролните групи, получавали химиотерапия. Има съобщения за летален изход при 0,8% от пациентите, лекувани с бевацизумаб, в сравнение с 0,5% от пациентите, получавали самостоятелно химиотерапия. Мозъчно-съдови инциденти (включително преходни исхемични пристъпи) се съобщават при до 2,7% от пациентите, лекувани с бевацизумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение с до 0,5% от пациентите, получавали химиотерапия самостоятелно. Инфаркт на миокарда се съобщава при до 1,4% от пациентите, лекувани с бевацизумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение с до 0,7% от пациентите, получавали химиотерапия самостоятелно.

В рамките на едно клинично изпитване, оценяващо бевацизумаб в комбинация с 5-флуороурацил/фолинова киселина, AVF2192g, са включени пациенти с метастатичен колоректален карцином, които не са били кандидати за лечение с иринотекан. В това изпитване са наблюдавани артериални тромбоемболични реакции при 11% (11/100) от пациентите, в сравнение с 5,8% (6/104) в контролната група с химиотерапия.

Венозен тромбоемболизъм: Честотата на венозни тромбоемболични реакции при клиничните изпитвания при пациентите, получаващи бевацизумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение с тези в контролната група, лекувани само с химиотерапия. Венозните

тромбоемболични реакции включват тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм и тромбофлебит.

По време на клиничните изпитвания при показанията, общата честота на венозни тромбоемболични реакции варира от 2,8% до 17,3% при пациентите, лекувани с бевацизумаб, в сравнение с 3,2% до 15,6% при контролните рамена.

Има съобщения за венозни тромбоемболични реакции от степен 3-5 (NCI CTCAE v.3) при до 7,8% от пациентите, лекувани с химиотерапия плюс бевацизумаб, в сравнение с до 4,9% от пациентите, лекувани само с химиотерапия (за всички показания, с изключение на персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на маточната шийка).

От клинично изпитване при пациенти с персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на маточната шийка (изпитване GOG-0240), венозни тромбоемболични събития от степен 3 се съобщават при не повече от 15.6% от пациентите, лекувани с бевацизумаб в комбинация с паклитаксел и цисплатин, в сравнение с не повече от 7.0% от пациентите, лекувани с паклитаксел и цисплатин.

Пациенти, които са получили венозна тромбоемболична реакция, може да са изложени на по-висок риск от рецидив, ако получават бевацизумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение със самостоятелното приложение на химиотерапия.

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

В клиничните изпитвания с бевацизумаб е наблюдавана застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) при всички показания с рак, изследвани досега, но е възниквала предимно при пациенти с метастатичен рак на млечната жлеза. В четири изпитвания фаза III (AVF2119g, E2100, BO17708 и AVF3694g) при пациенти с метастатичен рак на млечната жлеза се отбелязва ЗСН от степен 3 (NCI-CTCAE v.3) или по-голяма при до 3,5% от пациентите, лекувани с бевацизумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение с до 0,9% в контролните групи. При пациенти в изпитването AVF3694g, получавали антрациклини съпътстващо с бевацизумаб, честотата на ЗСН от степен 3 или по-висока, съответно в рамената с бевацизумаб и контролните рамена, е подобна на тази в другите изпитвания при метастатичен рак на млечната жлеза: 2.9% в рамото на антрациклин + бевацизумаб и 0% в рамото на антрациклин и плацебо. Освен това, в проучването AVF3694g честотата на ЗСН от всички степени е подобна в рамената с антрациклин + бевацизумаб (6,2%) и антрациклин + плацебо (6,0%).

Повечето от пациентите, които развиват ЗСН по време на клиничните изпитвания за мРМЖ, показват подобрение на симптомите и/или на левокамерната функция след подходяща медикаментозна терапия.

При повечето клинични изпитвания с бевацизумаб, пациентите с предшестваща ЗСН от степени II - IV по критериите на Ню Йоркската сърдечна асоциация (New York Heart Association, NYHA) са изключвани, поради което няма информация относно риска от ЗСН при тази популация.

Възможно е предшестващо лечение с антрациклини и/или предшестващо облъчване на стената на гръдния кош да са рискови фактори за развитие на ЗСН.

В клинично изпитване при пациенти с дифузен В-едроклетъчен лимфом е наблюдавана повишена честота на ЗСН, когато е получаван бевацизумаб с кумулативна доза доксорубицин, по-голяма от 300 mg/m². Това клинично изпитване фаза III сравнява ритуксимаб/циклофосфамид/доксорубицин/винкристин/преднизон (R-CHOP) плюс бевацизумаб с R-CHOP без бевацизумаб. Въпреки че честотата на ЗСН в двете групи е по-висока от наблюдаваната преди това при терапия с доксорубицин, честотата е по-висока в групата R-CHOP плюс бевацизумаб. Тези резултати предполагат внимателно наблюдение и прецизна оценка на сърдечния статус на пациенти с кумулативни дози доксорубицин над 300 mg/m², когато е комбиниран с бевацизумаб.

Реакции на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.4 и Постмаркетингов опит по-долу)

При някои клинични изпитвания, анафилактични реакции и реакции от анафилактоиден тип се съобщават по-често при пациенти, получаващи бевацизумаб в комбинация с химиотерапия, отколкото при самостоятелно прилагане на химиотерапия. Тези реакции в някои клинични изпитвания на бевацизумаб са чести (до 5% при пациентите, лекувани с бевацизумаб).

Инфекции

От клинично изпитване при пациенти с персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на маточната шийка (проучване GOG-0240), инфекции степен 3-5 се съобщават при не повече от 24 % от пациентите, лекувани с бевацизумаб в комбинация с паклитаксел и топотекан, в сравнение с не повече 13% от пациентите, лекувани с паклитаксел и топотекан.

Овариална недостатъчност/фертилитет (вж. точки 4.4 и 4.6)

В NSABP C-08, клинично изпитване фаза III на бевацизумаб при адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво, честотата на нови случаи на овариална недостатъчност, определена като аменорея с продължителност 3 или повече месеца, ниво на FSH ≥ 30 mIU/ml и отрицателен тест за бременност при измерване на β -HCG в серума, е оценявана при 295 жени в предменопауза. Нови случаи на овариална недостатъчност се съобщават при 2,6% от пациентките в групата на mFOLFOX-6, в сравнение с 39% в групата на mFOLFOX-6 + бевацизумаб. След преустановяване на лечението с бевацизумаб, овариалната функция се е възстановила при 86,2% от тези оценявани жени. Дългосрочните ефекти от лечението с бевацизумаб върху фертилитета не са известни.

Лабораторни отклонения

Терапията с Equidacent може да се свърже с намаление на броя на неутрофилите, намален брой на белите кръвни клетки и наличие на протеин в урината.

В клиничните изпитвания при пациентите, лекувани с бевацизумаб, са настъпили следните лабораторни отклонения от степен 3 и 4 (NCI-CTCAE v.3) с най-малко 2% разлика в сравнение със съответните контролни групи: хипергликемия, понижен хемоглобин, хипокалиемия, хипонатриемия, намален брой на белите кръвни клетки, повишено международно нормализирано съотношение (INR).

Клиничните изпитвания показват, че преходните повишения на серумния креатинин (вариращи между 1,5-1,9 пъти над изходното ниво), със или без протеинурия, са свързани с употребата на бевацизумаб. Наблюдаваното повишение на серумния креатинин не е свързано с по-високата честота на клиничните прояви на бъбречно увреждане при пациентите, лекувани с бевацизумаб.

Други специални популации

Пациенти в напреднала възраст

При рандомизирани клинични изпитвания възрастта > 65 години се свързва с повишен риск от развитие на артериални тромбоемболични реакции, включително мозъчно-съдови инциденти (МСИ), преходни исхемични пристъпи (ПИП) и инфаркт на миокарда (ИМ). Други реакции, наблюдавани с по-висока честота при пациенти над 65 години, са левкопения степен 3-4 и тромбоцитопения (NCI-CTCAE v.3); и всички степени на неутропения, диария, гадене, главоболие и умора, в сравнение с пациентите на възраст ≤ 65 години, лекувани с Equidacent (вж. точки 4.4 и 4.8, Тромбоемболизъм). В едно клинично изпитване честотата на хипертония степен ≥ 3 е два пъти по-висока при пациентите на възраст > 65 години, отколкото в по-младата възрастова група (< 65 години). В проучване при пациентки с резистентен на платина

рецидивиращ рак на яйчниците се съобщава също и за алопеция, възпаление на лигавиците, периферна сензорна невропатия, протеинурия и хипертензия, които възникват с най-малко с 5% по-висока честота в групата с СТ + BV при пациентките лекувани с бевацизумаб на възраст \geq 65 години, в сравнение с болните на възраст $<$ 65 години, лекувани с бевацизумаб.

Не е наблюдавано повишение в честотата на други реакции, включително перфорация на стомашно-чревния тракт, усложнения при заздравяване на раните, застойна сърдечна недостатъчност и кръвоизлив при пациенти в напреднала възраст ($>$ 65 години), получаващи бевацизумаб, в сравнение с пациентите на възраст $<$ 65 години, лекувани с бевацизумаб.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на бевацизумаб при деца под 18-годишна възраст не са установени.

В проучването BO25041 на Equidacent, който е добавен към постоперативна лъчетерапия (ЛТ) съпътстващо с адювантно приложение на темозоломид при педиатрични пациенти с новодиагностициран супратенториален, инфратенториален, церебеларен или педункуларен високостепенен глиом, профилът на безопасност е сравним с този, наблюдаван при други видове тумори при възрастни, лекувани с Equidacent.

В проучването BO20924 на бевацизумаб с настоящото стандартно лечение при метастатичен рабдомиосарком и сарком на меките тъкани, различен от рабдомиосарком, профилът на безопасност при деца, лекувани с бевацизумаб, е сравним с профила, наблюдаван при възрастни, лекувани с бевацизумаб.

Equidacent не е одобрен за употреба при пациенти на възраст под 18 години. В публикувани литературни съобщения са наблюдавани случаи на остеонекроза, която не засяга долната челюст, при пациенти на възраст под 18 години, лекувани с бевацизумаб.

Постмаркетингова употреба

Таблица 3. Нежелани реакции, съобщени при постмаркетинговата употреба

Системо-органен клас (СОК)	Реакции (честота*)
Инфекции и инфестации	Некротизиращ фасциит, обикновено като вторична проява на усложнения при заздравяване на рани, стомашно-чревна перфорация или образуване на фистула (редки) (вж. също точка 4.4)
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност и реакции, свързани с инфузията (с неизвестна честота) със следните възможни съпътстващи прояви: диспнея/затруднено дишане, зачервяване/червенина/обрив, хипотония или хипертония, кислородна десатурация, болка в гърдите, тръпки и гадене/повръщане (вж. също точка 4.4 и <i>Реакции на свръхчувствителност/реакции към инфузията по-горе</i>)
Нарушения на нервната система	Хипертонична енцефалопатия (много редки) (вж. също точка 4.4 и <i>Хипертония</i> в точка 4.8) Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES), (редки) (вж. също точка 4.4).
Съдови нарушения	Бъбречна тромботична микроангиопатия, която може клинично да се прояви като протеинурия (с неизвестна честота), с или без съпътстващо приложение на сунитиниб. За допълнителна информация за протеинурията, вижте точка 4.4 и <i>Протеинурия</i> в точка 4.8.

Системо-органен клас (СОК)	Реакции (честота*)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Перфорация на назалната преграда (с неизвестна честота), Белодробна хипертония (с неизвестна честота), Дисфония (чести)
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревна язва (с неизвестна честота)
Хепатобилиарни нарушения	Перфорация на жлъчния мехур (с неизвестна честота)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Съобщават се за случаи на остеонекроза на челюстта (ОНЧ) при пациенти, лекувани с бевацизумаб, повечето от които са възникнали при пациенти с идентифицирани рискови фактори за ОНЧ, по-специално експозиция на интравенозни бифосфонати и/или анамнеза за заболяване на зъбите, налагащо инвазивни стоматологични процедури (вж. също точка 4.4)
	Наблюдавани са случаи на остеонекроза, която не засяга долната челюст, при педиатрични пациенти, лекувани с Equidacent (вж. точка 4.8, Педиатрична популация)
Вродени, фамилни и генетични нарушения	Наблюдавани са случаи на фетални аномалии при жени, лекувани с бевацизумаб самостоятелно или в комбинация с известни ембриотоксични химиотерапевтични средства (вж. точка 4.6)

* ако е определена честотата, тя е получена от данни от клиничните изпитвания.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Приложението на най-високата доза, изпитвана върху хора (20 mg/kg телесно тегло, интравенозно през 2 седмици), е свързано с тежка мигрена при няколко пациенти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични и имуномодулиращи средства, антинеопластични средства, други антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01XC07.

Equidacent е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Бевацизумаб се свързва със съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), основен стимулатор на васкулогенезата и ангиогенезата, и по този начин инхибира свързването на VEGF с неговите рецептори - Flt-1 (VEGFR-1) и KDR (VEGFR-2), намиращи се на повърхността на ендотелните клетки. Неутрализирането на биологичната активност на VEGF води до регресия на васкуларизацията на туморите, нормализира останалите туморни кръвоносни съдове и инхибира образуването на нови съдове в тумора, като по този начин инхибира туморния растеж.

Фармакодинамични ефекти

Приложението на бевацизумаб или сродното му мише антитяло на ксенотрансплантирани модели на рак при голи мишки довежда до екстензивна антитуморна активност при рак при човека, включително на дебелото черво, гърдата, панкреаса и простатата. Прогресията на метастатичното заболяване бива потисната и микроваскуларният пермеабилитет - намален.

Клинична ефикасност

Метастатичен колоректален карцином (мКРК)

Безопасността и ефикасността на препоръчителната доза (5 mg/kg телесно тегло през две седмици) при метастатичен карцином на дебелото черво или ректума са проучвани в три рандомизирани, активно контролирани клинични изпитвания в комбинация с първа линия химиотерапия, основана на флуоропиримидини. Бевацизумаб е комбиниран с две схеми на химиотерапия:

- AVF2107g: Схема на седмично приложение на иринотекан/болус 5-флуороурацил/фолинова киселина (IFL) в продължение на общо 4 седмици от всеки 6 седмичен цикъл (схема на Saltz).
- AVF0780g: В комбинация с болус 5-флуороурацил/фолинова киселина (5-FU/FA) в продължение на общо 6 седмици от всеки 8-седмичен цикъл (схема на Roswell Park).
- AVF2192g: В комбинация с болус 5-FU/FA в продължение на общо 6 седмици от всеки 8-седмичен цикъл (схема на Roswell Park) при пациенти, които не са оптималните кандидати за първа линия на лечение с иринотекан.

Проведени са три допълнителни проучвания с бевацизумаб при пациенти с мКРК: първа линия (NO16966), втора линия без предшестващо лечение с бевацизумаб (E3200) и втора линия с предшестващо лечение с бевацизумаб след прогресия на заболяването при първа линия (ML18147). При тези проучвания, бевацизумаб е прилаган в следните схеми в комбинация с FOLFOX-4 (5-FU/LV/оксалиплатин), XELOX (капецитабин/оксалиплатин) и флуоропиримидин/иринотекан и флуоропиримидин/оксалиплатин:

- NO16966: бевацизамин 7.5 mg/kg телесно тегло през 3 седмици в комбинация с капецитабин перорално и оксалиплатин интравенозно, (XELOX) или бевацизумаб 5 mg/kg през 2 седмици в комбинация с левковорин плюс 5-флуороурацил болус, последвано от инфузия на 5-флуороурацил и оксалиплатин интравенозно (FOLFOX-4).
- E3200: бевацизумаб 10 mg/kg телесно тегло през 2 седмици в комбинация с левковорин и 5-флуороурацил болус, последвано от инфузия на 5-флуороурацил с оксалиплатин интравенозно (FOLFOX-4) при пациенти, които не са лекувани с бевацизумаб.
- ML18147: бевацизумаб 5.0 mg/kg телесно тегло през 2 седмици или бевацизумаб 7.5 mg/kg телесно тегло през 3 седмици в комбинация с флуоропиримидин/иринотекан или флуоропиримидин/оксалиплатин при пациенти с прогресия на заболяването след първа линия на лечение с бевацизумаб. Употребата на схема, съдържаща иринотекан или оксалиплатин, е сменена в зависимост от използването на оксалиплатин или иринотекан при първа линия на лечение.

AVF2107g:

Това е рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано клинично изпитване фаза III за оценка на бевацизумаб в комбинация с IFL като лечение от първа линия на метастатичен карцином на дебелото черво или ректума. Осемстотин и тринадесет пациенти са рандомизирани да получават IFL + плацебо (рамо 1) или IFL + бевацизумаб (5 mg/kg през 2 седмици, рамо 2). Една трета група от 110 пациента получава болус 5-FU/FA + бевацизумаб (рамо 3). Набирането на пациенти в група 3 е преустановено, както е предвидено, след като е установена безопасността на схемата на лечение с бевацизумаб и IFL и тя е преценена като приемлива. Всички лечения са продължени до прогресия на заболяването. Като цяло, средната

възраст е 59,4 години; 56,6% от пациентите са с функционален статус 0 по ECOG, от тях 43% показват стойност 1, а 0,4% имат като резултат 2. 15,5% са с предходна лъчетерапия, а 28,4% са с предшестваща химиотерапия.

Първичната променлива за ефикасност на клиничното изпитване е общата преживяемост. Добавянето на бевацизумаб към IFL довежда до статистически значимо повишение на общата преживяемост, преживяемост без прогресия и обща честота на отговор (вж. Таблица 4). Клинична полза, измерена чрез общата преживяемост, е наблюдавана във всички предварително специфицирани подгрупи пациенти, включително тези, определени по възраст, пол, статус, локализация на първичния тумор, брой на засегнатите органи и продължителност на метастатичното заболяване.

Резултатите за ефикасност от приложението на бевацизумаб в комбинация с IFL-химиотерапия са показани на Таблица 4.

Таблица 4. Резултати за ефикасност в клиничното изпитване AVF2107g

	AVF2107g	
	Група 1 IFL + плацебо	Група 2 IFL + бевацизумаб ^a
Брой пациенти	411	402
Обща преживяемост		
Медиана на времето (месеци)	15,6	20,3
95 % ДИ	14,29-16,99	18,46-24,18
Коефициент на риск ^b		0,660 (p-стойност = 0,00004)
Преживяемост без прогресия		
Медиана на времето (месеци)	6,2	10,6
Коефициент на риск		0,54 (p-стойност < 0,0001)
Обща честота на отговор		
Честота (%)	34,8	44,8
		(p-стойност = 0,0036)

^a 5 mg/kg през 2 седмици.

^b По отношение на контролната група.

При 110-те пациенти, рандомизирани в група 3 (5-FU/FA + бевацизумаб) преди преустановяване на участието на тази група, медианата на общата преживяемост е 18,3 месеца, а медианата на преживяемостта без прогресия на заболяването е 8,8 месеца.

AVF2192g

Това е рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано клинично изпитване фаза II за оценка на ефикасността и безопасността на бевацизумаб в комбинация с 5-FU/FA като лечение от първа линия на метастатичен колоректален карцином при пациенти, които не са били оптимални кандидати за лечение от първа линия с иринотекан. Сто и пет пациенти са рандомизирани в групата с 5-FU/FA + плацебо и 104 пациенти - в групата с 5-FU/FA + бевацизумаб (5 mg/kg през 2 седмици). Всички лечения са продължени до прогресия на заболяването. Добавянето на 5 mg/kg бевацизумаб през две седмици към 5-FU/FA довежда до по-висока честота на обективен отговор, значително по-продължителна преживяемост без прогресия на заболяването и тенденция към по-продължителна преживяемост в сравнение с химиотерапия с 5-FU/FA, приложена самостоятелно.

AVF0780g

Това е рандомизирано, активно контролирано, отворено клинично изпитване фаза II за оценка на бевацизумаб в комбинация с 5-FU/FA като лечение от първа линия на метастатичен колоректален карцином. Медианата на възрастта е 64 години. 19% от пациентите преди са били

на химиотерапия, а 14% са били с предшестваща лъчетерапия. Седемдесет и един пациенти са рандомизирани да получават болус 5-FU/FA или 5-FU/FA + бевацизумаб (5 mg/kg през 2 седмици). Трета група от 33 пациенти получават болус 5-FU/FA + бевацизумаб (10 mg/kg през 2 седмици). Пациентите са лекувани до прогресия на заболяването. Първичните крайни точки на клиничното изпитване са степента на обективен отговор и преживяемостта без прогресия на заболяването. Добавянето на 5 mg/kg бевацизумаб през две седмици към 5-FU/FA довежда до по-висока честота на обективен отговор, значително по-продължителна преживяемост без прогресия на заболяването и тенденция към по-продължителна преживяемост в сравнение с химиотерапията с 5-FU/FA, приложена самостоятелно (вж. таблица 5). Тези данни за ефикасност отговарят на резултатите от клиничното изпитване АУР2107g.

Данните за ефикасността от клиничните изпитвания АУР0780g и АУР2192g, изследващи бевацизумаб в комбинация с химиотерапия с 5-FU/FA, са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5. Резултати за ефикасност в изпитванията AVF0780g и AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + бевацизумаб ^a	5-FU/FA + бевацизумаб ^b	5-FU/FA + плацебо	5-FU/FA + бевацизумаб
Брой пациенти	36	35	33	105	104
Обща преживяемост					
Медиана на времето (месеци)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 % ДИ				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Коефициент на риск ^b	-	0,52	1,01		0,79
p-стойност		0,073	0,978		0,16
Преживяемост без прогресия					
Медиана на времето (месеци)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Коефициент на риск		0,44	0,69		0,5
p-стойност	-	0,0049	0,217		0,0002
Обща честота на отговор					
Дял (процент)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95 % ДИ	7,0 - 33,5	24,4 - 57,8	11,7 - 42,6	9,2 - 23,9	18,1 - 35,6
p-стойност		0,029	0,43		0,055
Продължителност на отговора					
Медиана на времето (месеци)	НД	9,3	5,0	6,8	9,2
25-75 перцентила (месеци)	5,5 - НД	6,1 - НД	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

^a 5 mg/kg през 2 седмици.

^b 10 mg/kg през 2 седмици.

^c Спрямо контролната група.

НД - не е достигнато.

NO16966

Това е фаза III, рандомизирано, двойно-сляпо (по отношение на бевацизумаб) клинично изпитване, изпитващо бевацизумаб 7,5mg/kg в комбинация с капецитабин перорално и оксалиплатин интравенозно (IV) (XELOX), прилагано по 3-седмична схема; или бевацизумаб 5 mg/kg в комбинация с левковорин с болус от 5-флуороурацил, последвано от инфузия с 5-флуороурацил заедно с IV оксалиплатин (FOLFOX-4), прилагани по 2-седмична схема. Изпитването се състои от две части: начална разслепена част с 2 групи (Част I), в която пациентите са рандомизирани в две групи с различно лечение (XELOX и FOLFOX-4) и последваща част с 4 терапевтични групи, разделени на 2 x 2 (Част II), в която пациентите са рандомизирани в четири групи за лечение (XELOX + плацебо, FOLFOX-4 + плацебо, XELOX +

бевацизумаб, FOLFOX-4 + бевацизумаб). В Част II, назначението на лечението е двойно-сляпо по отношение на бевацизумаб.

Приблизително 350 пациенти са рандомизирани във всяка от 4-те изпитвани групи в част II на изпитването.

Таблица 6. Схеми на лечение в изпитването NO16966 (мКРК)

	Лечение	Начална доза	Схема
FOLFOX-4 или FOLFOX-4 + бевацизумаб	Оксалиплатин Левковорин 5-флуороурацил	85 mg/m ² IV 2 ч. 200 mg/m ² IV 2 ч. 400 mg/m ² IV болус, 600 mg/m ² IV 22 ч.	Оксалиплатин в Ден 1, Левковорин в Ден 1 и Ден 2 5-флуороурацил IV болус/инфузия, всяко в Ден 1 и Ден 2
	Плацебо или бевацизумаб	5 mg/kg IV 30-90 мин.	Ден 1, преди FOLFOX-4, през 2 седмици
XELOX или XELOX + бевацизумаб	Оксалиплатин Капецитабин	130 mg/m ² IV 2 ч. 1,000 mg/m ² два пъти дневно, перорално	Оксалиплатин в Ден 1 Капецитабин перорално 2 пъти дневно за 2 седмици (последвано от 1 седмица без лечение)
	Плацебо или бевацизумаб	7.5 mg/kg IV 30-90 мин.	Ден 1, преди XELOX, през 3 седмици
5-флуороурацил: IV болус инжекция веднага след левковорин			

Първичният параметър за ефикасност в изпитването е продължителността на преживяемост без прогресия. При това изпитване са поставени две основни цели: да се докаже, че XELOX е не по-малко ефективна схема от FOLFOX-4, и да се докаже, че бевацизумаб в комбинация с химиотерапия с FOLFOX-4 или XELOX е по-ефикасна схема от химиотерапия самостоятелно. И двете основни цели са постигнати:

- При общото сравнение е доказано, че не по-лоша ефикасност в групите с XELOX в сравнение с групите с FOLFOX-4 по отношение на преживяемостта без прогресия и на общата преживяемост в популацията според протокола, отговаряща на критериите за включване.
- При общото сравнение е доказано превъзходството в групите с бевацизумаб в сравнение с групите само с химиотерапия по отношение на преживяемостта без прогресия в популацията с намерение за лечение (ITT) (Таблица 7).

Вторичните анализи на преживяемост без прогресия (ПБП) на заболяването, въз основа на оценка на отговорите „на лечение“, потвърждават значително по-голямата клинична полза при пациентите, лекувани с бевацизумаб (анализите са показани в Таблица 7), което съответства на статистически по-значимата полза, наблюдавана при сборния анализ.

Таблица 7. Основни резултати за ефикасност при анализа за доказване на по-добра ефикасност (ITT популация, изпитване NO16966)

Крайни точки (месеци)	FOLFOX-4 или XELOX + плацебо (n= 701)	FOLFOX-4 или XELOX + бевацизумаб (n=699)	P-стойност
Първична крайна точка			
Медиана на ПБП**	8,0	9,4	0,0023
Коефициент на риск (97,5% ДИ) ^a	0,83 (0,72-0,95)		
Вторични крайни точки			
Медиана на ПБП (на лечение)**	7,9	10,4	< 0,0001
Коефициент на риск (97,5% ДИ)	0,63 (0,52-0,75)		
Обща честота на отговор (оценка на изследвателя)**	49,2%	46,5%	
Медиана на обща преживяемост*	19,9	21,2	0,0769
Коефициент на риск (97,5% ДИ)	0,89 (0,76-1,03)		

* Анализ на общата преживяемост на крайната дата за събиране на данни 31 януари 2007 г.

** Първичен анализ на крайната дата за събиране на клинични данни 31 януари 2006 г.

a Спрямо контролната група.

В подгрупата със схема на лечение с FOLFOX, медианата на ПБП е 8,6 месеца при плацебо и 9,4 месеца при пациентите, лекувани с бевацизумаб, HR = 0,89 ; 97,5% ДИ = [0,73; 1,08]; p-стойност = 0,1871, съответните резултати в подгрупата за лечение с XELOX са 7,4 спрямо 9,3 месеца, HR = 0,77; 97,5% ДИ = [0,63; 0,94]; p-стойност = 0,0026.

Медианата на обща преживяемост е 20,3 месеца при плацебо и 21,2 месеца при пациентите, лекувани с бевацизумаб, в подгрупата със схема на лечение с FOLFOX, HR = 0,94; 97,5% ДИ = [0,75; 1,16]; p-стойност = 0,4937, съответните резултати в подгрупата със схема на лечение с XELOX са 19,2 спрямо 21,4 месеца, HR = 0,84 ; 97,5% ДИ = [0,68; 1,04], p-стойност = 0,0698.

ECOG E3200

Това е рандомизирано, активно-контролирано, отворено изпитване фаза III, което изследва 10 mg/kg бевацизумаб в комбинация с левковорин с болус от 5-флуороурацил и след това инфузионен 5-флуороурацил, с интрамускулен оксалиплатин (FOLFOX-4), прилагани на 2-седмична схема при вече лекувани пациенти (втора линия) с авансирал колоректален карцином. В групите на химиотерапия, при схемата с FOLFOX-4 се използват същите дози и схема, показана в Таблица 6 за изпитването NO16966.

Първичният параметър за ефикасност в изпитването е общата преживяемост, определена като времето от рандомизирането до настъпването на смърт поради каквато и да е причина. Рандомизирани са осемстотин двадесет и девет пациенти (292 на FOLFOX-4, 293 на бевацизумаб + FOLFOX-4 и 244 на монотерапия с бевацизумаб). Добавянето на бевацизумаб към FOLFOX-4 води до статистически значимо удължаване на преживяемостта. Наблюдавани са и статистически значимо подобрение на преживяемостта без прогресия и на честотата на обективен отговор (вж. Таблица 8).

Таблица 8. Резултати за ефикасност в изпитването E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + бевацизумаб^a
Брой пациенти	292	293
Обща преживяемост		
Медиана (месеци)	10,8	13,0
95 % ДИ	10,12 - 11,86	12,09 - 14,03
Коефициент на риск ^b	0,751 (p-стойност = 0,0012)	
Преживяемост без прогресия		
Медиана (месеци)	4,5	7,5
Коефициент на риск	0,518 (p-стойност < 0,0001)	
Честота на обективен отговор		
Честота	8,6%	22,2%
	(p-стойност < 0,0001)	

^a 10 mg/kg през 2 седмици.

^b По отношение на контролната група.

Не е наблюдавана значима разлика в продължителността на общата преживяемост между пациентите, получавали монотерапия с бевацизумаб, и пациентите, лекувани с FOLFOX-4. Преживяемостта без прогресия и честотата на обективен отговор са по-ниски в групата на монотерапия с бевацизумаб в сравнение с групата на FOLFOX-4.

ML18147

Това е рандомизирано, контролирано, отворено изпитване фаза III, изследващо приложението на 5,0 mg/kg бевацизумаб през 2 седмици или 7,5 mg/kg през 3 седмици в комбинация с химиотерапия, базирана на флуоропиримидин, спрямо самостоятелното приложение на химиотерапия, базирана на флуоропиримидин, при пациенти с мКРК, които са прогресирали при първа линия на лечение със схема, съдържаща бевацизумаб.

Пациентите с хистологично потвърден мКРК и прогресия на заболяването са рандомизирани в съотношение 1:1 до 3 месеца след преустановяване на първата линия на лечение с бевацизумаб за получаване на химиотерапия, базирана на флуоропиримидин/оксалиплатин или флуоропиримидин/иринотекан (смяната на химиотерапията е в зависимост от първата линия на химиотерапия) с или без бевацизумаб. Лечението е прилагано до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. Първичният показател за изхода е общата преживяемост, определена като времето от рандомизацията до настъпването на смърт по каквато и да е причина.

Рандомизирани са общо 820 пациенти. Добавянето на бевацизумаб към химиотерапия, базирана на флуоропиримидин, води до статистически значимо удължаване на преживяемостта при пациенти с мКРК, които са прогресирали при първа линия на лечение със схема, съдържаща бевацизумаб (ITT = 819) (вж. Таблица 9).

Таблица 9. Резултати за ефикасност в изпитването ML18147 (ITT популация)

	ML18147	
	Флуоропиримидин/ иринотекан или флуоропиримидин/ оксалиплатин базирана химиотерапия	Флуоропиримидин/ иринотекан или флуоропиримидин/ оксалиплатин базирана химиотерапия + бевацизумаб ^a
Брой пациенти	410	409
Обща преживяемост		
Медиана (месеци)	9,8	11,2
Коефициент на риска (95% доверителен интервал)	0,81 (0,69, 0,94) (p-стойност = 0,0062)	
Преживяемост без прогресия		
Медиана (месеци)	4,1	5,7
Коефициент на риск (95 % доверителен интервал)	0,68 (0,59, 0,78) (p-стойност < 0,0001)	
Честота на обективен отговор (ЧОО)		
Пациенти, включени в анализа	406	404
Степен	3,9%	5,4%
	(p-стойност = 0,3113)	

^a 5,0 mg/kg през 2 седмици или 7,5 mg/kg през 3 седмици.

Наблюдавано е също статистически значимо подобрение на преживяемостта без прогресия. Честотата на обективен отговор е ниска и в двете групи на лечение и разликата не е значима.

В проучването E3200 се използва доза, еквивалентна на 5 mg/kg седмично бевацизумаб при пациенти, нелекувани с бевацизумаб, докато в проучването ML18147 се използва еквивалентна доза бевацизумаб от 2,5 mg/kg седмично бевацизумаб при пациенти, лекувани преди това с бевацизумаб. Кръстосаното сравнение на данните за ефикасност и безопасност на изпитванията е ограничено поради разликите между тези проучвания, най-вече по отношение на популациите пациенти, предшестващата експозиция на бевацизумаб и химиотерапевтичните схеми. И двете дози, еквивалентни на 5 mg/kg седмично и 2,5 mg/kg седмично бевацизумаб, водят до статистически значима полза по отношение на ОП (HR 0,751 при проучването E3200; HR 0,81 при проучването ML18147) и ПБП (HR 0,518 при проучването E3200; HR 0,68 при проучването ML18147). По отношение на безопасността се наблюдава по-висока обща честота на нежелани реакции от степен 3-5 при проучването E3200 в сравнение с проучването ML18147.

Метастатичен рак на млечната жлеза (МРМЖ)

Две големи клинични изпитвания фаза III са предназначени да изследват ефекта от лечението с бевацизумаб в комбинация с две отделни химиотерапевтични средства, измерен чрез първичната крайна точка - ПБП. Клинично и статистически значимо подобрение на ПБП е наблюдавано и в двете клинични изпитвания.

По-долу са обобщени резултатите от ПБП за отделните химиотерапевтици, включени в показанието:

- Изпитване E2100 (паклитаксел)
- Увеличаване на медианата на ПБП 5,6 месеца, HR 0,421 (p < 0,0001; 95 % ДИ 0,343; 0,516)
- Изпитване AVF3694g (капецитабин)

- Увеличаване на медианата на ПБП 2,9 месеца, HR 0,69 (p < 0,0002; 95 % ДИ 0,56; 0,84)

Допълнителни подробности за всяко клинично изпитване и резултатите са дадени по-долу.

ECOG E2100

Изпитването E2100 е отворено, рандомизирано, активно-контролирано многоцентрово клинично изпитване, оценяващо приложението на бевацизумаб в комбинация с паклитаксел при локално рецидивиращ или метастатичен рак на млечната жлеза при пациенти, които не са получавали химиотерапия преди това химиотерапия за локално рецидивиращо и метастатично заболяване. Пациентите са рандомизирани за лечение с паклитаксел самостоятелно (90 mg/m² / IV в продължение на 1 час веднъж седмично за три от четири седмици) или в комбинация с бевацизумаб (10 mg/kg IV инфузия през две седмици). Разрешено е предишно хормонално лечение на метастатично заболяване. Адювантна терапия с таксан е разрешена само ако е завършила най-малко 12 месеца преди участието в клиничното изпитване. Повечето от 722 пациенти в изпитването са били HER2-отрицателни (90%), като малък брой болни (8%) са били с неизвестен статус или доказано HER2-положителни (2%) и преди това са били лекувани или са преценени като неподходящи за лечение с трастузумаб. Освен това, 65% от пациентите са получили адювантна химиотерапия, включително предшествашо лечение с таксани при 19% и с антрациклини при 49%. Пациентите с метастази в централната нервна система, включително с предшествашо лечение или с резекция на мозъчните лезии, са изключени от изпитването.

В клиничното изпитване E2100 пациентите са лекувани до прогресия на заболяването. Когато е било необходимо ранно преустановяване на химиотерапията, лечението с бевацизумаб самостоятелно е продължавало до прогресия на заболяването. Характеристиките на пациентите в различните групи са подобни. Първичната крайна точка на това изпитване е преживяемост без прогресия (ПБП) въз основа на оценката на изследователите по изпитването относно прогресията на заболяването. Освен това е извършен също и независим преглед на първичната крайна точка. Резултатите от това изпитване са представени в Таблица 10.

Таблица 10. Резултати за ефикасност в клиничното изпитване E2100

Преживяемост без прогресия				
	Оценка на изследователя*		IRF оценка	
	Паклитаксел (n = 354)	Паклитаксел/бевацизумаб (n = 368)	Паклитаксел (n = 354)	Паклитаксел/ бевацизумаб (n = 368)
Медиана на ПБП (месеци)	5,8	11,4	5,8	11,3
HR (95% ДИ)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-стойност	< 0,0001		< 0,0001	
Честоти на отговор (за пациенти с измеримо заболяване)				
	Оценка на изследователя		Оценка в заведението за стационарно лечение и рехабилитация (Inpatient Rehabilitation Facility, IRF)	
	Паклитаксел (n = 273)	Паклитаксел/бевацизумаб (n = 252)	Паклитаксел (n = 243)	Паклитаксел/ бевацизумаб (n = 229)
% пациенти с обективен отговор	23,4	48,0	22,2	49,8
p-стойност	< 0,0001		< 0,0001	

* Основен анализ

Обща преживяемост		
	Паклитаксел (n = 354)	Паклитаксел/бевацизумаб (n = 368)
Медиана на ОП (месеци)	24,8	26,5
HR (95% ДИ)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-стойност	0,1374	

Клинична полза от лечението с бевацизумаб, измерена чрез ПБП, е наблюдавана във всички изследвани предварително определени подгрупи (включително интервал без заболяване, брой на местата с метастази, предварително получаване на адювантна химиотерапия или статус на естрогенните рецептори [EP]).

AVF3694g

Проучването AVF3694g е многоцентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза III, предназначено за оценка на ефикасността и безопасността на бевацизумаб в комбинация с химиотерапия в сравнение с химиотерапия плюс плацебо като първа линия за лечение на пациенти с HER2-отрицателен метастатичен или локално рецидивиращ рак на млечната жлеза.

Химиотерапията е избрана по усмотрение на изследователя преди рандомизирането в съотношение 2:1 за получаване на химиотерапия плюс бевацизумаб или на химиотерапия плюс плацебо. Изборът на химиотерапия включва капецитабин, таксан (протеин-свързан паклитаксел, доцетаксел), средства на базата на антрациклини (доксорубин/ циклофосфамид, епирубицин/циклофосфамид, 5-флуороурацил/доксорубин/циклофосфамид, 5-флуороурацил/епирубицин/циклофосфамид), прилагани през три седмици (q3w). Бевацизумаб или плацебо са прилагани в доза от 15 mg/kg q3w.

Това проучване включва фаза на заслепено лечение, незадължителна открита фаза след прогресия и фаза за проследяване на преживяемостта. По време на фазата на заслепено лечение пациентите получават химиотерапия и изпитвания лекарствен продукт (бевацизумаб или плацебо) през 3 седмици до настъпване на прогресия на заболяването, токсичност, ограничаваща лечението, или смърт. След документирана прогресия на заболяването пациентите, които се включват в незадължителната открита фаза, може да получават открито бевацизумаб заедно с широка гама терапии от втора линия.

Статистическите анализи са извършени независимо за 1) пациенти, получавали капецитабин в комбинация с бевацизумаб или плацебо; 2) пациенти, получавали химиотерапия на базата на таксан или антрациклин в комбинация с бевацизумаб или плацебо. Първичната крайна точка на клиничното изпитване е ПБП според оценката на изследователя. Освен това, първичната крайна точка е оценявана също и от независима надзорна комисия (ННК).

Резултатите в това клинично изпитване от крайните анализи, определени в протокола за преживяемостта без заболяване и степента на повлияване при независима кохорта с капецитабин от проучване AVF3694g, са представени в Таблица 11. Резултатите от изследователския анализ на общата преживяемост, които включват допълнителни 7 месеца на проследяване (приблизително 46 % от пациентите са починали) също са представени. Процентът пациенти, получавали бевацизумаб в откритата фаза, е 62,1% в групата с капецитабин + плацебо и 49,9% в групата на капецитабин + бевацизумаб.

Таблица 11 Резултати за ефикасност в проучването AVF3694g: – Капецитабин^a и бевацизумаб/плацебо (Cap + бевацизумаб/Pl)

Преживяемост без прогресия ^b				
	Оценка на изследователя		Оценка на ННК	
	Cap + Pl (n=206)	Cap + бевацизумаб (n=409)	Cap + Pl (n=206)	Cap + бевацизумаб (n=409)
Медиана на ПБП (месеци)	5,7	8,6	6,2	9,8
Коефициент на риск спрямо групата с плацебо (95 % ДИ)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-стойност	0,0002		0,0011	
Честота на отговор (при пациенти с измеримо заболяване) ^b				
	Cap + Pl (n=161)		Cap + бевацизумаб (n=325)	
% пациенти с обективен отговор	23,6		35,4	
p-стойност	0,0097			
Обща преживяемост ^b				
HR (95% ДИ)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-стойност (експлораторна)	0,33			

^a 1000 mg/m² перорално два пъти дневно в продължение на 14 дни, прилагани през 3 седмици.

^b Стратифицираният анализ включва всички събития на прогресия и смърт с изключение на тези, при които е започната терапия извън протокола (ТИП) преди документиране на прогресията; данните от тези пациенти са извадени при последната оценка на тумора преди началото на ТИП.

Извършен е нестратифициран анализ на ПБП (оценена от изследователя), който не взема предвид извънпротоколната терапия преди прогресията на заболяването. Резултатите от тези анализи са много подобни на първичните резултати за ПБП.

Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД)

Първа линия на лечение на несквамозен НДКРБД в комбинация с химиотерапия на базата на платина

Безопасността и ефикасността на бевацизумаб, добавен към химиотерапия на базата на платина, при лечение от първа линия при пациенти с несквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), са изследвани в изпитвания E4599 и BO17704. Изпитване E4599 с доза от 15 mg/kg/q3wk бевацизумаб показва полза по отношение на общата преживяемост. Изпитване BO17704 показва, че приложението и на двете дози бевацизумаб, 7,5 mg/kg през 3 седмици и 15 mg/kg през 3 седмици, води до увеличение на преживяемостта без прогресия и на честотата на отговор.

E4599

E4599 е открито, рандомизирано, активно-контролирано, многоцентрово клинично изпитване за оценка на бевацизумаб като лечение от първа линия при пациенти с локално авансирал (степен ПШВ със злокачествен плеврален излив) метастатичен или рецидивиращ НДКРБД с различна от преобладаващата сквамозноклетъчна хистология.

Пациентите са рандомизирани за лечение с химиотерапия на базата на платина (паклитаксел 200 mg/m²) и карбоплатин, AUC = 6,0, и двете прилагани чрез IV инфузия (ПК = паклитаксел-карбоплатин) в Ден 1 на всеки 3-седмичен цикъл в продължение на до 6 цикъла или с ПК в комбинация с бевацизумаб в доза от 15 mg/kg IV инфузия в Ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл.

След завършване на шест цикъла химиотерапия с паклитаксел-карбоплатин или след преждевременно преустановяване на химиотерапията, пациентите от групата с бевацизумаб + паклитаксел-карбоплатин са продължили да получават бевацизумаб като монотерапия през 3 седмици до прогресия на заболяването. В двете групи са рандомизирани 878 пациенти.

По време на изпитването, 32,2 % (136/422) от пациентите, които са получавали изпитваното лечение, са получили 7-12 пъти бевацизумаб, а 21,1 % (89/422) от пациентите са получили 13 или повече пъти бевацизумаб.

Първичната крайна точка е продължителността на преживяемост. Резултатите са представени в Таблица 12.

Таблица 12. Резултати за ефикасност в изпитването E4599

	Терапевтична група 1 Паклитаксел-карбоплатин	Терапевтична група 2 Паклитаксел-карбоплатин + бевацизумаб 15 mg/kg през 3 седмици
Брой пациенти	444	434
Обща преживяемост		
Медиана (месеци)	10,3	12,3
Коефициент на риск		0,80 (p=0,003) 95 % ДИ (0,69; 0,93)
Преживяемост без прогресия		
Медиана (месеци)	4,8	6,4
Коефициент на риск		0,65 (p < 0,0001) 95 % ДИ (0,56; 0,76)
Обща честота на отговор		
Честота (процент)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

При експлораторния анализ, степента на ползата от бевацизумаб за общата преживяемост е по-слабо изразена в подгрупата пациенти без хистология на аденокарцином.

BO17704

Изпитването BO17704 е рандомизирано, двойно-сляпо изпитване фаза III на бевацизумаб добавен към цисплатин и гемцитабин в сравнение с плацебо, цисплатин и гемцитабин при пациенти с локално авансирал (от степен IIIВ с метастази в супраклавикуларните лимфни възли или със злокачествен плеврален или перикарден излив), метастатичен или рецидивиращ несквамозен НДКРБД, които преди това не са получавали химиотерапия.

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия, вторичните крайни точки на изпитването включват продължителност на обща преживяемост.

Пациентите са рандомизирани за химиотерапия на базата на платина, цисплатин 80 mg/m² интравенозна инфузия в Ден 1 и гемцитабин 1,250 mg/m² интравенозна инфузия в Дни 1 и 8 от всеки 3-седмичен цикъл в продължение на до 6 цикъла (цисплатин-гемцитабин = ЦГ) с плацебо или ЦГ с бевацизумаб в доза от 7,5 или 15 mg/kg IV инфузия в Ден 1 от 3-седмичния цикъл. В групите с бевацизумаб пациентите могат да получават бевацизумаб самостоятелно през 3 седмици до прогресия на заболяването или до появата на неприемлива токсичност. Резултатите от изпитването показват, че 94% от пациентите, които са подлежали на включване (277 от 296) продължават да получават бевацизумаб самостоятелно в Цикъл 7. Голям процент от пациентите (приблизително 62%) продължават да получават различни видове противоракова терапия, невключена в протокола на изпитването, което може да е повлияло върху анализа на общата преживяемост.

Резултатите по отношение на ефикасността са представени в Таблица 13.

Таблица 13. Резултати по отношение на ефикасност в изпитването VO17704

	Цисплатин- гемцитабин Плацебо	Цисплатин- гемцитабин + бевацизумаб 7,5 mg/kg през 3 седмици	Цисплатин- гемцитабин + бевацизумаб 15 mg/kg през 3 седмици
Брой пациенти	347	345	351
Преживяемост без прогресия			
Медиана (месеци)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Коефициент на риск		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Най-добра обща честота на отговор ^a	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)

^a Пациенти с измеримо заболяване на изходното ниво

Обща преживяемост			
Медиана (месеци)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Коефициент на риск		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Първа линия за лечение на несквамозен НДКРБД с активиращи EGFR мутации в комбинация с ерлотиниб

JO25567

Проучването JO25567 е рандомизирано, открито, многоцентрово, проучване фаза II, проведено в Япония за оценка на ефикасността и безопасността на бевацизумаб като допълнение към ерлотиниб при пациенти с несквамозен НДКРБД с EGFR активиращи мутации (делеция в екзон 19 или мутация в екзон 21 L858R), които преди това не са получавали системна терапия за заболяване от степен III-IV или рецидивиращо заболяване.

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (ПБП) въз основа на оценка при независим преглед на данните. Вторичните крайни точки включват обща преживяемост, честота на отговор, честота на контрол на заболяването, продължителност на отговора и безопасност.

Мутационният статус на EGRF е определен за всеки пациент преди скрининга и 154 пациенти са рандомизирани да получават ерлотиниб + бевацизумаб (ерлотиниб 150 mg дневно перорално + бевацизумаб [15 mg/kg интравенозно през 3 седмици]) или монотерапия с ерлотиниб (150 mg дневно перорално) до прогресия на заболяването (ПЗ) или до неприемлива токсичност. При липса на ПЗ, преустановяването на един от компонентите на изпитваното лечение в групата на ерлотиниб + бевацизумаб не води до преустановяване на другия компонент от изпитваното лечение, както е определено в протокола на изпитването.

Резултатите за ефикасност на проучването са представени в Таблица 14.

Таблица 14. Резултати за ефикасност в проучване JO25567

	Ерлотиниб N = 77#	Ерлотиниб + бевацизумаб, N = 75#
ПБП [^] (месеци)		
Медиана	9,7	16,0
HR (95 % ДИ)	0,54 (0,36; 0,79)	

	Ерлотиниб N = 77#	Ерлотиниб + бевацизумаб, N = 75#
p-стойност	0,0015	
Обща честота на отговор		
Честота (брой)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p-стойност	0,4951	
Обща преживяемост* (месеци)		
Медиана	47.4	47.0
HR (95 % ДИ)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-стойност	0.3267	

Рандомизирани са общо 154 пациенти (функционален статус 0 или 1 по критериите на ECOG). Двама от рандомизираните пациенти прекратяват участие в изпитването, преди да получат изпитваното лечение.

^ Заслепен независим преглед (определен по протокол първичен анализ).

* Експлораторен анализ: окончателен анализ на ОП към датата на заключване на клиничните данни 31 октомври 2017 г., приблизително 59% от пациентите са починали.

ДИ: доверителен интервал; HR: коефициент на риск от нестратифициран Cox регресионен анализ; НД: не е достигнато.

Авансирал и/или метастатичен бъбречноклетъчен карцином (мБКК)

Бевацизумаб в комбинация с интерферон алфа-2а за лечение от първа линия на авансирал и/или метастатичен бъбречноклетъчен карцином (BO17705)

Това е рандомизирано, двойно-сляпо изпитване фаза III, проведено с цел оценка на ефикасността и безопасността на бевацизумаб в комбинация с интерферон (IFN) алфа-2а в сравнение с IFN алфа-2а самостоятелно, като първа линия на лечение при мБКК. 649 рандомизирани пациенти (641 лекувани) показват функционален статус на Карнофски (Karnofsky Performance Status, KPS) ≥ 70 %, липса на метастази в ЦНС и адекватна функция на органите. На пациентите е извършена нефректомия при първичен бъбречноклетъчен карцином. Бевацизумаб в доза от 10 mg/kg е даван през 2 седмици до прогресия на заболяването. IFN алфа-2а е даван до 52 седмици или до прогресия на заболяването в препоръчителна начална доза от 9 MIU три пъти седмично, което позволява намаление на дозата до 3 MIU три пъти седмично в 2 стъпки. Пациентите са стратифицирани по страни и скор на Motzger, като групите за лечение са балансирани добре по отношение на прогностичните фактори.

Първичната крайна точка е общата преживяемост, вторичните крайни точки на изпитването включват преживяемост без прогресия. Добавянето на бевацизумаб към IFN-алфа-2а значително повишава ПБП и честотата на обективен туморен отговор. Тези резултати се потвърждават от независим рентгенографски преглед. Удължаването на общата преживяемост като първична крайна точка с 2 месеца обаче не е статистически значимо (HR= 0,91). Голяма част от пациентите (приблизително 63% IFN/плацебо; 55% бевацизумаб/IFN) получават разнообразни не-конкретизирани противоракови терапии след изпитването, включително антинеопластични средства, които е възможно да са повлияли върху анализа на общата преживяемост.

Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 15.

Таблица 15. Резултати за ефикасност в изпитването BO17705

	BO17705	
	Плацебо + IFN ^a	BV ^b + IFN ^a
Брой пациенти	322	327
Преживяемост без прогресия		
Медиана (месеци)	5,4	10,2

	BO17705	
	Плацебо + IFN^a	BV^b + IFN^a
Коефициент на риск 95 % ДИ	0,63 0,52, 0,75 (p-стойност < 0,0001)	
Честота на обективен отговор (%) при пациенти с измеримо заболяване		
N	289	306
	Плацебо + IFN^a	BV^b + IFN^a
Честота на отговор	12,8%	31,4%
	(p-стойност < 0,0001)	

^a Интерферон алфа-2а 9 MIU 3 пъти седмично.

^b Бевацизумаб 10 mg/kg веднъж на 2 седмици.

Обща преживяемост		
Медиана (месеци)	21,3	23,3
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,91 0,76, 1,10 (p-стойност 0,3360)	

Експлораторен многовариантен регресионен модел на Cox, който използва обратна селекция, показва, че посочените по-долу изходни прогностични фактори са тясно свързани с преживяемостта, независимо от лечението: пол, брой на белите кръвни клетки, тромбоцити, загуба на тегло през 6-те месеца преди включването в изпитването, брой на местата с местастази, сумата на най-големите диаметри на таргетните лезии, скор на Motzer.

Коригирането според тези изходни фактори води до коефициент на риск при лечението 0,78 (95 % ДИ [0,63 ; 0,96], p=0,0219), показващ намаление с 22 % на риска от смърт при пациентите в групата с бевацизумаб + INF алфа-2а в сравнение с групата с INF алфа-2а.

Деветдесет и седем (97) пациенти в групата с INF алфа-2а и 131 пациенти в групата с бевацизумаб дозата на INF алфа-2а е намалена от 9 MIU до 6 или 3 MIU три пъти седмично, както предварително е уточнено в протокола. Намалването на дозата на INF алфа-2а изглежда не се отразява върху ефикасността от комбинацията на бевацизумаб и INF алфа-2а, отчетено чрез честотата на ПБП без събития във времето, както е доказано при анализ на подгрупите. Сто тридесет и един (131) пациенти в групата с бевацизумаб + IFN алфа-2а, които са намалили и поддържали дозата на IFN алфа-2а на 6 или 3 MIU по време на изпитването, показват в месеци 6, 12 и 18 честоти на ПБП без събития съответно 73, 52 и 21 %, в сравнение с 61, 43 и 17 % в общата популация на пациентите, получаващи бевацизумаб + IFN алфа-2а.

AVF2938

Това е рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване фаза II, изследващо 10 mg/kg бевацизумаб в 2-седмична схема, със същата доза бевацизумаб в комбинация с ерлотиниб 150 mg ерлотиниб дневно при пациенти с метастатичен светлоклетъчен БКК. Общо 104 пациенти са рандомизирани за лечение в това изпитване, 53 пациенти към 10 mg/kg бевацизумаб плюс плацебо през 2 седмици и 51 пациенти към 10 mg/kg бевацизумаб през 2 седмици плюс 150 mg дневно ерлотиниб. Анализът на първичната крайна точка не показва разлика между групата на бевацизумаб + плацебо и групата на бевацизумаб + ерлотиниб (медиана на ПБП 8,5 спрямо 9,9 месеца). По седем пациенти във всяка група показват обективен отговор. Добавянето на ерлотиниб към бевацизумаб не води до подобряване на ОП (HR = 1,764; p = 0,1789), на продължителността на обективния отговор (6,7 спрямо 9,1 месеца или) или на времето до поява на симптоми на прогресия (HR = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890

Това е рандомизирано клинично изпитване фаза II, проведено за сравняване на ефикасността и безопасността на бевацизумаб с плацебо. Общо 116 пациенти са рандомизирани да получават по 3mg/kg бевацизумаб през 2 седмици (n = 39), по 10 mg/kg през 2 седмици; (n = 37) или плацебо (n = 40). Междиен анализ показва, че има значимо удължаване на времето до

прогресия на заболяването в групата на 10 mg/kg в сравнение с групата на плацебо (коефициент на риск 2,55; $p < 0,001$). Има малка разлика с гранична значимост между времето до прогресия на заболяването в групата на 3 mg/kg и групата с плацебо (коефициент на риск 1,26; $p = 0,053$). Четирима пациенти показват обективен (частичен) отговор, като всички те са на лечение с бевацизумаб в доза от 10 mg/kg; честотата на обективен отговор за дозата от 10 mg/kg е 10 %.

Епителен овариален карцином (ЕОК), карцином на фалопиевите тръби (КФТ) и първичен перитонеален карцином (ППК)

Първа линия на лечение на карцином на яйчниците

Безопасността и ефикасността на бевацизумаб като първа линия за лечение на пациенти с епителен овариален карцином, карцином на фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином са изследвани в две клинични изпитвания фаза III (GOG-0218 и BO17707), в които се оценява ефектът от добавянето на бевацизумаб към карбоплатин и паклитаксел, в сравнение със самостоятелна химиотерапевтична схема.

GOG-0218

Клиничното проучване GOG-0218 е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване фаза III с три групи, оценяващо ефекта от добавянето на бевацизумаб към одобрената химиотерапевтична схема (карбоплатин и паклитаксел), при пациентки с авансирал (от стадии IIB, IIC и IV, според версията за стадиране на FIGO от 1988 г.) епителен овариален карцином, карцином на фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином.

Пациентките, които са получавали предшествваща терапия с бевацизумаб или предишна системна противоракова терапия за карцином на яйчниците (напр. химиотерапия, терапия с моноклонални антитела, терапия с инхибитор на тирозин киназата или хормонална терапия), или предишна лъчетерапия на корема или таза, са изключвани от проучването.

Общо 1 873 пациентки са рандомизирани в еднакво съотношение към следните три групи за лечение:

- Група CPP: Пет цикъла с плацебо (започващи от цикъл 2) в комбинация с карбоплатин (AUC 6) и паклитаксел (175 mg/m²) в продължение на 6 цикъла, последвани от приложение само на плацебо, общо до 15 месеца терапия
- Група CPB15: Пет цикъла с бевацизумаб (15 mg/kg q3wq, започващи от цикъл 2) в комбинация с карбоплатин (AUC 6) и паклитаксел (175 mg/m²) в продължение на 6 цикъла, последвани от приложение само на плацебо, общо до 15 месеца терапия
- Група CPB15+: Пет цикъла с бевацизумаб (15 mg/kg през 3 седмици започващи от цикъл 2) в комбинация с карбоплатин (AUC 6) и паклитаксел (175 mg/m²) в продължение на 6 цикъла, последвани от продължително приложение на бевацизумаб (15mg/kg q3w) като монотерапия за общо до 15 месеца терапия.

Повечето от пациентките, включени в проучването, са от бялата раса (87% и в трите групи); средната възраст е 60 години в групите CPP и CPB15 и 59 години в групата CPB15+, а 29% от пациентките в CPP или CPB15 и 26% от групата CPB15+ са над 65-годишна възраст. Общо приблизително 50% от пациентките имат 0 точки по скалата за функционален статус на Групата по гинекологична онкология (Gynecologic Oncology Group Performance Status, GOG PS) на изходното ниво, 43% имат 1 точка по GOG PS и 7% - 2 точки по GOG PS. Повечето пациентки имат ЕОК (82% в CPP и CPB15, 85% в CPB15+), следвано от ППК (16% в CPP, 15% в CPB15, 13% в CPB15+) и КФТ (1% в CPP, 3% в CPB15, 2% в CPB15+). Болшинството от пациентките имат серозен хистологичен тип аденокарцином (85% в CPP и CPB15, 86% в CPB15+). Общо приблизително 34% от пациентките са в стадий III по FIGO, с оптимален регрес и макроскопски с остатъчно заболяване, 40% са в стадий III със субоптимален регрес и 26% са пациенти в стадий IV.

Първичната крайна точка е ПБП, въз основа на оценката на изследователя за прогресия основаваща се на резултатите от скенера, нивата на СА-125 или симптоматично влошаване по протокола. В допълнение е направен предварително специфициран анализ на данните, оценяващи СА-125 прогресията на събитията, както и независим преглед на ПБП съгласно рентгенологичните резултати.

Изпитването постига своята първична цел за подобряване на ПБП. В сравнение с пациентите, лекувани само с химиотерапия (карбоплатин и паклитаксел) като първа линия на лечение, болните, получаващи бевацизумаб в доза 15 mg/kg през 3 седмици в комбинация с химиотерапия, чието лечение е продължено с бевацизумаб като монотерапия (CPB15+), имат клинично изразено и статистически значимо подобрене на ПБП.

При пациентките, които получават само бевацизумаб в комбинация с химиотерапия, без продължение на лечението с бевацизумаб като монотерапия (CPB15), не е наблюдавана клинично изразена полза по отношение на ПБП.

Резултатите от това проучване са обобщени в Таблица 16.

Таблица 16. Резултати за ефикасност в проучването GOG-0218

Преживяемост без прогресия ¹			
	СРР (n = 625)	СРВ15 (n = 625)	СРВ15+ (n = 623)
Медиана на ПБП (месеци)	10,6	14,6	14,7
Коефициент на риск (95 % ДИ) ²		0,89 (0,78, 1,02)	0,70 (0,61, 0,81)
р-стойност ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Честота на обективен отговор ⁵			
	СРР (n = 396)	СРВ15 (n = 393)	СРВ15+ (n = 403)
% пациенти с обективен отговор	63,4	66,2	66,0
р-стойност		0,2341	0,2041
Обща преживяемост ⁶			
	СРР (n = 625)	СРВ15 (n = 625)	СРВ15+ (n = 623)
Медиана на ОП (месеци)	40,6	38,8	43,8
Коефициент на риск (95 % ДИ) ²		1,07 (0,91, 1,25)	0,88 (0,75, 1,04)
р-стойност ³		0,2197	0,0641

¹ Анализ на оценената от изследователя ПБП, конкретизиран в протокола на GOG (без проверка за прогресия на базата на СА-125, нито за ТИП преди прогресия на заболяването) с крайна дата за събиране на данните 25 февруари 2010 г.

² Стратифициран коефициент на риск отнасящ се за контролната група.

³ Едностранна логаритмично преобразувана ранкова р-стойност.

⁴ При граница на р-стойността от 0,0116.

⁵ Пациентки с измеримо заболяване на изходното ниво.

⁶ Окончателен анализ на общата преживяемост, проведен при смъртта на 46,9 % от пациентките.

Проведени са предварително специфицирани анализи на ПБП, всичките с крайна дата за събиране на данните 29 септември 2009 г. Резултатите от тези предварително специфицирани анализи са както следва::

- Анализът на ПБП, според оценката на изследователя, специфициран в протокола от GOG (без проверка за прогресия на базата на СА-125, нито за ТИП преди прогресия на

заболяването) показва стратифициран коефициент на риск 0,71 (95% ДИ: 0,61-0,83, р-стойност <0,0001 за 1-странен логаритмично преобразуван ранков модел) при сравнение на CPB15+ със CPP, с медиана на ПБП 10,4 месеца в групата CPP и 14,1 месеца в групата CPB15+.

- Първичният анализ на оценената от изследователя ПБП (без проверка за прогресия на базата на СА-125 и ТИП) показва стратифициран коефициент на риска 0,62 (95% ДИ: 0,52-0,75, 1-странна логаритмично преобразувана ранкова р-стойност <0,0001) при сравнение на CPB15+ с CPP, с медиана на ПБП 12,0 месеца в групата CPP и 18,2 месеца в групата CPB15+.
- Анализът на ПБП, както е определен от независимата надзорна комисия (с проверка за ТИП) показва стратифициран коефициент на риска 0,62 (95% ДИ: 0,50-0,77, 1-странна логаритмично преобразувана ранкова р-стойност <0,0001) при сравнение на CPB15+ с CPP, с медиана на ПБП 13,1 месеца в групата CPP и 19,1 месеца в групата CPB15+.

Анализ на ПБП в отделните подгрупи по стадий на заболяването и състояние на регрес са обобщени в Таблица 17. Тези резултати показват надеждност на анализа на ПБП, както е показано в Таблица 16.

Таблица 17 Резултати за ПБП¹ по стадий на заболяването и дебулиран статус в проучването GOG-0218

Рандомизирани пациентки в стадий III с оптимално дебулирано заболяване ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Медиана на ПБП (месеци)	12,4	14,3	17,5
Коефициент на риск (95 % ДИ) ⁴		0,81 (0,62, 1,05)	0,66 (0,50, 0,86)
Рандомизирани пациентки в стадий III със субоптимално дебулирано заболяване ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Медиана на ПБП (месеци)	10,1	10,9	13,9
Коефициент на риск (95 % ДИ) ⁴		0,93 (0,77, 1,14)	0,78 (0,63, 0,96)
Рандомизирани пациентки в стадий IV на заболяването			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Медиана на ПБП (месеци)	9,5	10,4	12,8
Коефициент на риск (95 % ДИ) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49, 0,82)

¹ Анализ на оценената от изследователя ПБП, специфициран в протокола на GOG (без проверка за прогресия на базата на СА-125, нито за ТИП преди прогресия на заболяването) с крайна дата на събиране на данните 25 февруари 2010 г.

² С остатъчно заболяване макроскопски.

³ 3,7% от общата рандомизирана популация пациенти са в стадий IIIВ на заболяването.

⁴ По отношение на контролната група.

BO17707 (ICON7)

BO17707 е многоцентрово, рандомизирано, контролирано, открито проучване фаза III с две терапевтични групи за сравняване на ефекта от добавянето на бевацизумаб към карбоплатин плюс паклитаксел при пациентки със стадий I или IА по FIGO (само от степен 3 или с ясна клетъчна хистология; n = 142), или в стадий IIВ-IV по FIGO (всички степени и всички хистологични типове, n = 1,386) на епителен овариален карцином, карцином на фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином след хирургична операция (NCI-CTCAE v.3). В това изпитване е използвана версията за стадиране на FIGO от 1988 г.

Пациентките, които са получавали предшестваща терапия с бевацизумаб или предшестваща системна противоракова терапия за овариален карцином (напр. химиотерапия, терапия с моноклонални антитела, терапия с инхибитор на тирозин киназата или хормонална терапия), или предишна лъчетерапия на корема или таза, са изключвани от проучването.

Общо 1 528 пациентки са рандомизирани поравно към следните две групи:

- Група CP: Карбоплатин (AUC 6) и паклитаксел (175 mg/m²) в продължение на 6 цикъла с продължителност от 3 седмици.
- Група CPB7.5+: Карбоплатин (AUC 6) и паклитаксел (175 mg/m²) в продължение на 6 цикъла от 3 седмици плюс бевацизумаб (7,5 mg/kg през 3 седмици) до 12 месеца (приложението на бевацизумаб започва в цикъл 2 от химиотерапията, ако лечението е започнало до 4 седмици от операцията, или в цикъл 1, ако лечението е започнало повече от 4 седмици след операцията).

Повечето от пациентките, включени в проучването, са от бялата раса (96%), средната възраст е 57 години в двете групи на лечение, 25% от болните във всяка група на лечение са на възраст 65 години или повече и приблизително 50 % от пациентките са със скор 1 по ECOG PS; 7% от пациентките във всяка група на лечение със скор 2 по ECOG PS. Повечето от пациентите имат ЕОК (87,7%), последвано от ППК (6,9%) и КФТ (3,7%) или комбинация от трите (1,7%). Повечето пациентки са в стадий III по FIGO (и двете 68%), следвани от стадий IV по FIGO (13 и 14%), стадий II по FIGO (10% и 11%) и стадий I по FIGO (9% и 7%). Болшинството пациентки във всяка група на лечение (74% и 71%) са със слабо диференцирани (от степен 3) първични тумори на изходното ниво. Честотата през хистологичен подтип ЕОК в отделните групи на лечение е подобна; 69% от пациентките във всяка група на лечение са с аденокарцином от серозен хистологичен тип.

Първичната крайна точка е ПБП, оценена от изследователя с помощта на RECIST.

Изпитването постига първичната си цел за подобряване на ПБП. В сравнение с пациентите, лекувани само с химиотерапия (карбоплатин и паклитаксел) като първа линия на лечение, пациентите, получаващи бевацизумаб в доза от 7,5 mg/kg през 3 седмици в комбинация с химиотерапия и продължили да получават бевацизумаб до 18 цикъла, показват статистически значимо подобрене на ПБП

Резултатите от това проучване са обобщени в Таблица 18.

Таблица 18. Резултати за ефикасност в проучването BO17707 (ICON7)

Преживяемост без прогресия		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Медиана на времето на ПБП (месеци)	16,9	19,3
Коефициент на риск (95 % ДИ) ²	0,86 [0,75; 0,98] (p-стойност = 0,0185)	
Честота на обективен отговор ¹		
	CP (n = 277)	CPB7.5+ (n = 272)
Честота на отговор	54,9%	64,7%
	(p-стойност = 0,0188)	
Обща преживяемост ³		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Медиана (месеци)	58,0	57,4
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,99 [0,85; 1,15] (p-стойност = 0,8910)	

- ¹ При пациентки с измеримо заболяване на изходното ниво.
- ² Анализ на ПБП според оценката на изследователя с крайна дата на събиране на данни 30 ноември 2010 г.
- ³ Окончателен анализ на общата преживяемост е извършен след смъртта на 46,7% от пациентките с крайна дата на събиране на данни 31 март 2013 г.

Първичният анализ на ПБП, според оценката на изследователя, с крайна дата за събиране на данните 28 февруари 2010 г., показва нестратифициран коефициент на риск 0,79 (95 % ДИ: 0,68-0,91, 2-странна логаритмично преобразувана ранкова р-стойност 0,0010) с медиана на ПБП 16,0 месеца в групата СР и 18,3 месеца в групата СРВ7.5+.

Подгруповите анализи на ПБП според стадия на заболяването и дебюлиран статус са обобщени в Таблица 19. Тези резултати показват надеждност на първичния анализ на ПБП, както е показано в Таблица 18.

Таблица 19 Резултати за ПБП¹ според стадия на заболяването и дебюлиран статус в клиничното проучване VO17707 (ICON7)

Рандомизирани пациентки в стадий III с оптимално дебюлирано заболяване ^{2,3}		
	СР (n = 368)	СРВ7.5+ (n = 383)
Медиана на времето на ПБП (месеци)	17,7	19,3
Коефициент на риск (95 % ДИ) ⁴		0,89 (0,74, 1,07)
Рандомизирани пациентки в стадий III със субоптимално дебюлирано заболяване ³		
	СР (n = 154)	СРВ7.5+ (n = 140)
Медиана на времето на ПБП (месеци)	10,1	16,9
Коефициент на риск (95 % ДИ) ⁴		0,67 (0,52, 0,87)
Рандомизирани пациентки в стадий IV на заболяването		
	СР (n = 97)	СРВ7.5+ (n = 104)
Медиана на времето на ПБП (месеци)	10,1	13,5
Коефициент на риск (95 % ДИ) ⁴		0,74 (0,55, 1,01)

- ¹ Анализ на ПБП според оценката на изследователя с крайна дата на събиране на данни 30 ноември 2010 г.
- ² С или без остатъчно заболяване макроскопски.
- ³ 5,8% от общата рандомизирана популация пациенти са в стадий IIIВ на заболяването.
- ⁴ Отнасящ се за контролната група.

Рецидивиращ овариален карцином

Ефикасността и безопасността на бевацизумаб при лечението на рецидивиращ епителен овариален карцином, карцином на фалопиевите тръби и първичен перитонеален карцином, са изследвани в проучвания фаза III (AVP4095g и GOG-0213) при различни популации пациенти и схеми на химиотерапия.

- AVP4095g оценява ефикасността и безопасността на бевацизумаб в комбинация с карбоплатин и гемцитабин, последвано от бевацизумаб самостоятелно при пациентки с чувствителен на платина рецидивиращ епителен овариален карцином, карцином на фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином.

- GOG-0213 оценява ефикасността и безопасността на бевацизумаб в комбинация с карбоплатин и паклитаксел, последвано от бевацизумаб самостоятелно при пациентки с чувствителен на платина рецидивиращ епителен овариален карцином, карцином на фалопиевите тръби и първичен перитонеален карцином.

AVF4095g

Безопасността и ефикасността на бевацизумаб при лечението на пациентки с чувствителен към платина, рецидивиращ епителен овариален карцином, карцином на фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином, които не са получавали преди това химиотерапия в лечебното заведение за рецидивиращи заболявания или предходно лечение с бевацизумаб, са изследвани в рандомизирано, двойносляпо плацебо-контролирано клинично изпитване фаза III (AVF4095g). В клиничното изпитване се сравнява ефектът на добавянето на бевацизумаб към химиотерапия с карбоплатин и гемцитабин и продължаването на бевацизумаб като монотерапия до прогресия със самостоятелното приложение на карбоплатин и гемцитабин.

В клиничното изпитване са включвани само пациентки с хистологично доказан карцином на яйчниците, първичен перитонеален карцином или карцином на фалопиевите тръби, рецидивиращ >6 месеца след химиотерапия на основата на платина, които не са получавали химиотерапия за рецидивиращото заболяване и не са получавали предшестваща терапия с бевацизумаб, други инхибитори на VEGF или други агенти, чийто таргет е рецепторът за VEGF.

Общо 484 пациентки с измеримо заболяване са рандомизирани в съотношение 1:1 за получаване на:

- Карбоплатин (AUC 4 в Ден 1) и гемцитабин (1 000 mg/m² в Дни 1 и 8) и съпътстващо плацебо през 3 седмици в продължение на 6 и до 10 цикъла, последвани от плацебо самостоятелно (през 3 седмици) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.
- Карбоплатин (AUC 4 в Ден 1) и гемцитабин (1 000 mg/m² в Дни 1 и 8) и съпътстващо бевацизумаб (15 mg/kg в Ден 1) през 3 седмици в продължение на 6 и до 10 цикъла, последвани от бевацизумаб самостоятелно (15 mg/kg през 3 седмици) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия въз основа на преценката на изследователя с помощта на модифицираната скала RECIST 1.0. Допълнителните крайни точки включват обективен отговор, продължителност на отговора, обща преживяемост и безопасност. Извършен е също и независим преглед на първичната крайна точка.

Резултатите от това проучване са обобщени в Таблица 20.

Таблица 20. Резултати за ефикасност в проучването AVF4095g

	Оценка на изследователя		Оценка на ННК	
	Плацебо + К/Г (n = 242)	Бевацизумаб + К/Г (n = 242)	Плацебо + К/Г (n = 242)	Бевацизумаб + К/Г (n = 242)
Преживяемост без прогресия				
<i>Без извършена проверка за ТИП</i>				
Медиана на ПБП (месеци)	8,4	12,4	8,6	12,3
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
p-стойност	< 0,0001		< 0,0001	
<i>С проверка за ТИП</i>				
Медиана на ПБП (месеци)	8,4	12,4	8,6	12,3

Коефициент на риск (95 % ДИ)	0,484 [0,388, 0,605]		0,451 [0,351, 0,580]	
p-стойност	<0,0001		<0,0001	
Честота на обективен отговор				
	Оценка на изследователя		Оценка на ННК	
	Плацебо+ К/Г (n=242)	Бевацизумаб + К/Г (n = 242)	Плацебо+ К/Г (n=242)	Бевацизумаб + К/Г (n = 242)
% пациентки с обективен отговор	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p-стойност	<0,0001		<0,0001	
Обща преживяемост				
	Плацебо + К/Г (n = 242)		Бевацизумаб + К/Г (n = 242)	
Медиана на ОП (месеци)	32,9		33,6	
Коефициент на риск (95 % ДИ)	0,952 [0,771, 1,176]			
p-стойност	0,6479			

Подгруповите анализи на ПБП в отделните подгрупи в зависимост от рецидивирването след последната терапия с платина са обобщени в Таблица 21.

Таблица 21. Преживяемост без прогресия според времето от последната терапия с платина до рецидивирването

Време от последната терапия с платина до рецидивирването	Оценка на изследователя	
	Плацебо+ К/Г (n = 242)	Бевацизумаб + К/Г (n = 242)
6- 12 месеца (n = 202)		
Медиана	8,0	11,9
Коефициент на риск (95 % ДИ)	0,41 (0,29-0,58)	
>12 месеца (n = 282)		
Медиана	9,7	12,4
Коефициент на риск (95 % ДИ)	0,55 (0,41-0,73)	

GOG-0213

GOG-0213 е рандомизирано, контролирано, открито клинично изпитване фаза III, в което се изследват безопасността и ефикасността на бевацизумаб при лечението на пациентки с чувствителен към платина, рецидивиращ епителен овариален карцином, карцином на фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином, които не са получавали преди това химиотерапия в лечебното заведение. Предшестваща антиангиогенна терапия не е изключващ критерий. В проучването се оценява ефектът от добавянето на бевацизумаб към карбоплатин + паклитаксел и продължаването на бевацизумаб самостоятелно до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност, в сравнение със самостоятелното приложение на карбоплатин + паклитаксел.

Общо 673 пациентки са рандомизирани в еднакво съотношение към следните две групи за лечение:

- Група СР: Карбоплатин (AUC5) и паклитаксел (175 mg/m² IV) през 3 седмици в продължение на 6 и до 8 цикъла.
- Група СРВ: Карбоплатин (AUC5) с паклитаксел (175 mg/m² IV) и съпътстващо бевацизумаб (15 mg/kg) през 3 седмици в продължение на 6 и до 8 цикъла, последвано от бевацизумаб (15 mg/kg през 3 седмици) самостоятелно до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

Повечето пациентки в групата СР (80,4%) и в групата СРВ (78,9%) са от бялата раса. Медианата на възрастта е 60,0 години в групата СР и 59,0 години в групата СРВ. По-голямата част от пациентките (СР: 64,6%; СРВ: 68,8%) са във възрастовата група < 65 години. На изходното ниво повечето пациентки в двете групи за лечение са с функционален статус 0 (СР: 82,4%; СРВ: 80,7%) или 1 (СР: 16,7%; СРВ: 18,1%) по GOG. За функционален статус 2 по GOG на изходното ниво се съобщава при 0,9% от пациентките в групата СР и при 1,2% от пациентките в групата СРВ.

Първичната крайна точка за ефикасност е общата преживяемост (ОП). Основната вторична крайна точка за ефикасност е преживяемост без прогресия (ПБП). Резултатите са представени в Таблица 22.

Таблица 22. Резултати за ефикасност^{1,2} в проучването GOG-0213

Първична крайна точка		
Обща преживяемост (ОП)	СР (n = 336)	СРВ (n = 337)
Медиана на ОП (месеци)	37,3	42,6
Коефициент на риск (95% ДИ) (eККП) ^a	0.823 [ДИ: 0,680, 0,996]	
p-стойност	0,0447	
Коефициент на риск (95% ДИ) (формуляр за регистрация) ^b	0,838 [ДИ: 0,693, 1,014]	
p-стойност	0.0683	
Вторична крайна точка		
Преживяемост без прогресия (ПБП)	СР (n = 336)	СРВ (n = 337)
Медиана на ПБП (месеци)	10,2	13,8
Коефициент на риск (95 % ДИ)	0,613 [ДИ: 0,521, 0,721]	
p-стойност	< 0,0001	

¹ Окончателен анализ

² Оценките на туморите и отговора са определени от изследователите с помощта на критериите на GOG по скалата RECIST (Преработено ръководство на RECIST [версия 1.1] Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

^a Коефициентът на риск е изчислен от пропорционални модели на риска по Cox, стратифицирани по продължителност на интервала без лечение с платина преди включването в това проучване, според eККП (електронна клинична карта на пациента) и статус след вторично оперативно дебюлиране Да/Не (Да = рандомизирани да претърпят циторедукция или рандомизирани да не претърпят циторедукция; Не= не е кандидат или не дава съгласие за подлагане на циторедукция).

^b стратифицирани по продължителност на интервала без лечение преди включването в това проучване съгласно формуляра за регистрация и статус след вторично оперативно дебюлиране Да/Не.

Изпитването постига първичната си цел за подобряване на ОП. Лечението с бевацизумаб с доза 15 mg/kg през 3 седмици в комбинация с химиотерапия (карбоплатин и паклитаксел) в продължение на 6 и до 8 цикъла, последвано от бевацизумаб до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност при данни, получени от eККП, води до клинично значимо и статистически значимо подобрене в ОП, в сравнение с лечението с карбоплатин и паклитаксел самостоятелно.

Рак на маточната шийка

GOG-0240

Ефикасността и безопасността на бевацизумаб в комбинация с химиотерапия (паклитаксел и цисплатин или паклитаксел и топотекан) при лечението на пациенти с персистиращ,

рецидивиращ или метастатичен рак на маточната шийка са оценени в проучването GOG-0240 - рандомизирано,открито, многоцентрово изпитване фаза III с четири рамена.

Общо 452 пациентки са рандомизирани да получават една от следните схеми:

- 135 mg/m² паклитаксел IV за 24 часа в Ден 1 и 50 mg/m² цисплатин IV в Ден 2 през 3 седмици (q3w); или
175 mg/m² паклитаксел IV за 3 часа в Ден 1 и 50 mg/m² цисплатин IV на Ден 2 (q3w); или
175 mg/m² паклитаксел IV за 3 часа в Ден 1 и 50 mg/m² цисплатин IV в Ден 1 (q3w); или
- 135 mg/m² паклитаксел IV за 24 часа в Ден 1 и 50 mg/m² цисплатин IV в Ден 2 плюс 15 mg/kg бевацизумаб IV в Ден 2 (q3w); или
175 mg/m² паклитаксел IV за 3 часа в Ден 1 и 50 mg/m² цисплатин IV в Ден 2 плюс 15 mg/kg бевацизумаб IV в Ден 2 (q3w); или
175 mg/m² паклитаксел IV за 3 часа в Ден 1 и 50 mg/m² цисплатин IV в Ден 1 плюс 15 mg/kg бевацизумаб IV в Ден 1 (q3w)
- 175 mg/m² паклитаксел IV за 3 часа в Ден 1 и 0,75 mg/m² топотекан IV за 30 минути в Дни 1-3 (q3w)
- 175 mg/m² паклитаксел IV за 3 часа в Ден 1 и 0,75 mg/m² топотекан IV за 30 минути в Дни 1-3 плюс 15 mg/kg бевацизумаб IV в Ден 1(q3w)

Подходящите за включване пациентки са с персистиращ, рецидивиращ или метастатичен сквамозноклетъчен карцином, аденосквамозен карцином или аденокарцином на маточната шийка, които не са се повлияли от хирургично лечение и/или лъчетерапия, и които не са получавали предшестваща терапия с бевацизумаб или други инхибитори на VEGF, или средства, чийто таргет е рецепторът за VEGF.

Медианата на възрастта е 46,0 години (граница: 20-83) в групата само на химиотерапия и 48,0 години (граница: 22-85) в групата на химиотерапия + бевацизумаб; 9,3% от пациентките в групата само на химиотерапия и 7,5% от пациентките в групата на химиотерапия + бевацизумаб са на възраст над 65 години.

От 452 пациентки, рандомизирани на изходното ниво, по-голямата част са от бялата раса (80,0% в групата само на химиотерапия и 75,3% в групата на химиотерапия + бевацизумаб), имат сквамозноклетъчен карцином (67,1% в групата само на химиотерапия и 69,6% в групата на химиотерапия + бевацизумаб), имат персистиращо/рецидивиращо заболяване (83,6% в групата само на химиотерапия и 82,8% в групата на химиотерапия + бевацизумаб), имат метастази на 1-2 места (72,0% в групата само на химиотерапия и 76,2% в групата на химиотерапия + бевацизумаб), имат засягане на лимфните възли (50,2% в групата само на химиотерапия и 56,4% в групата на химиотерапия + бевацизумаб) и имат интервал без лечение с платина \geq 6 месеца (72,5% в групата само на химиотерапия и 64,4% в групата на химиотерапия + бевацизумаб).

Първичната крайна точка за ефикасност е общата преживяемост. Вторичните крайни точки за ефикасност включват преживяемост без прогресия и честота на обективен отговор. Резултатите от първичния и от проследяващия анализ са представени според лечението с бевацизумаб и според изпитваното лечение, съответно в Таблица 23 и Таблица 24.

Таблица 23. Резултати за ефикасност според лечението с бевацизумаб в проучването GOG-0240

	Химиотерапия (n = 225)	Химиотерапия + бевацизумаб (n = 227)
Първична крайна точка		
Обща преживяемост - първичен анализ ⁶		
Медиана (месеци) ¹	12,9	16,8
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,74 [0,58, 0,94] (p-стойност ⁵ = 0,0132)	
Обща преживяемост - проследяващ анализ ⁷		
Медиана (месеци) ¹	13,3	16,8
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,76 [0,62, 0,94] (p-стойност ^{5,8} = 0,0126)	
Вторични крайни точки		
Преживяемост без прогресия - първичен анализ ⁶		
Медиана навремето на ПБП (месеци) ¹	6,0	8,3
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,66 [0,54, 0,81] (p-стойност ⁵ < 0,0001)	
Най-добър общ отговор - първичен анализ ⁶		
Отговорили (честота на отговор ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95 % ДИ за честотите на отговор ³	[27,6 %, 40,4 %]	[38,8 %, 52,1 %]
Разлика в честотите на отговор	11,60%	
95% ДИ за разликата в честотите на отговор ⁴	[2,4%, 20,8%]	
p-стойност (тест чи[chi]-квадрат)	0,0117	

¹ Оценки по Kaplan- Meier.

² Пациентки и процент на пациентките с най-добър общ отговор с потвърден процент на пълен отговор (ПО) или частичен отговор (ЧО), изчислени за пациентките с измеримо заболяване на изходното ниво.

³ 95 % ДИ в тест за биномиално разпределение с една проба с използване на метода на Pearson-Clopper.

⁴ Приблизителен 95 % ДИ за разликата между две честоти с използване на метода на Nauck-Anderson.

⁵ Логаритмично преобразуван ранков тест (стратифициран).

⁶ Първичният анализ е извършен при крайна дата за събиране на данните 12 декември 2012 г. и се счита за окончателен анализ.

⁷ Проследяващият анализ е извършен с крайна дата за събиране на данните 07 март 2014 г.

⁸ p-стойността е показана само с описателна цел.

Таблица 24. Резултати за обща преживяемост в проучването GOG-0240 според изпитваното лечение

Лечение - сравнение	Друг фактор	Обща преживяемост - първичен анализ ¹ Коефициент на риск (95 % ДИ)	Обща преживяемост - проследяващ анализ ² Коефициент на риск (95 % ДИ)
Бевацизумаб спрямо Без бевацизумаб	Цисплатин + Паклитаксел	0,72 (0,51, 1,02) (17,5 спрямо 14,3 месеца; p = 0,0609)	0,75 (0,55, 1,01) (17,5 спрямо 15,0 месеца; p = 0,0584)
	Топотекан + Паклитаксел	0,76 (0,55, 1,06) (14,9 спрямо 11,9 месеца; p = 0,1061)	0,79 (0,59, 1,07) (16,2 спрямо 12,0 месеца; p = 0,1342)
Топотекан + Паклитаксел	Бевацизумаб	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 спрямо 17,5 месеца; p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 спрямо 17,5 месеца; p = 0,3769)

спрямо Цисплатин + Паклитаксел	Без бевацизумаб	1,13 (0,81, 1,57) (11,9 спрямо 14,3 месеца; p = 0,4825)	1,08 (0,80, 1,45) (12,0 спрямо 15,0 месеца; p = 0,6267)
--------------------------------------	--------------------	---	---

- ¹ Първичният анализ е извършен при крайна дата за събиране на данните 12 декември 2012 г. и се счита за окончателен анализ.
- ² Проследяващият анализ е извършен при крайна дата за събиране на данните 07 март 2014 г.; всички p-стойности са показани само с описателна цел.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията във всички подгрупи на педиатричната популация при рак на млечната жлеза, аденокарцином на дебелото черво и ректума, карцином на белите дробове (дребноклетъчен и недребноклетъчен карцином), карцином на бъбрека и бъбречното легенче (с изключение на невробластом, нефробластоматоза, светлоклетъчен сарком, мезобластен нефром, бъбречен медуларен карцином и рабдоиден тумор на бъбрека), овариален карцином (с изключение на рабдомиосарком и герминативноклетъчни тумори), карцином на фалопиевите тръби (с изключение на рабдомиосарком и герминативноклетъчни тумори), перитонеален карцином (с изключение на бластоми и саркоми), карцином на маточната шийка и карцином на матката.

Високостепенен глиом

Не е наблюдавана анти туморна активност в две по-ранни проучвания сред общо 30 деца на възраст > 3 години с рецидивиращ или прогресиращ високостепенен глиом при лекуване с бевацизумаб и иринотекан (CPT 11) Няма достатъчно информация, за да се определят безопасността и ефикасността на бевацизумаб при деца с новодиагностициран високостепенен глиом.

- В клинично проучване с една група (PВТС-022), 18 деца с рецидивиращ или прогресиращ високостепенен глиом извън варолиевия мост (включително 8 с глиобластом [степен IV по СЗО], 9 с анапластичен астроцитом [степен III] и 1 с анапластичен олигодендроглиом [степен III]) са лекувани с бевацизумаб (10 mg/kg) през две седмици и след това с бевацизумаб в комбинация с CPT-11 (125-350 mg/m²) веднъж на две седмици до прогресия. Няма обективен (частичен или пълен) радиологичен отговор (критерии на MacDonald). Токсичността и нежеланите реакции включват артериална хипертония и умора, както и исхемия на ЦНС с остър неврологичен дефицит.
- В ретроспективна серия в едно лечебно заведение, 12 последователно постъпили деца (от 2005 г. до 2008 г.) с рецидивиращ или прогресивен високостепенен глиом (3 със степен IV, 9 със степен III по СЗО) са лекувани с бевацизумаб (10 mg/kg) и иринотекан (125 mg/m²) през 2 седмици. Няма пълни отговори, като има 2 частични отговора (критерии на MacDonald).

В рандомизирано проучване фаза II (BO25041) общо 121 пациенти на възраст от ≥3 години до <18 години с новодиагностициран супратенториален или инфратенториален церебеларен или педункуларен високостепенен глиом (HGG) са лекувани постоперативно с лъчетерапия (ЛТ) и адювантен темозоломид (Т) със или без бевацизумаб: 10 mg/kg през 2 седмици интравенозно.

Проучването не постига първичната си крайна точка за доказване на значимо подобрене на преживяемостта без събития (ПБС) (оценка на Централната комисия за преглед на рентгенографските данни (Central Radiology Review Committee [CRRC]) след добавяне на бевацизумаб към групата с ЛТ/Т в сравнение с рамото само с ЛТ/Т (HR = 1,44; 95 % ДИ 0,90, 2,30). Тези резултати съответстват на резултатите от различни анализи на чувствителността и при съответните клинични подгрупи. Резултатите за всички вторични крайни точки (ПБС, оценена от изследователя, ORR и ОП) не показват подобрене, свързано с добавянето на бевацизумаб към рамото с ЛТ/Т в сравнение с рамото само с ЛТ/Т.

Добавянето на бевацизумаб към ЛТ/Т не показва клинична полза в проучването BO25041 при 60 подходящи за оценка педиатрични пациенти с новодиагностициран супратенториален или инфратенториален церебеларен или педункуларен високостепенен глиом (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Сарком на меките тъкани

В рандомизирано проучване фаза II (BO20924) общо 154 пациенти на възраст от ≥ 6 месеца до < 18 години с новодиагностициран метастатичен рабдомиосарком и сарком на меките тъкани, различен от рабдомиосарком, са лекувани със стандартно лечение (индукция с IVADO/IVA +/- локална терапия, последвано от поддържаща терапия с винорелбин и циклофосфамид) с или без бевацизумаб (2,5 mg/kg/седмица) с обща продължителност на лечението приблизително 18 месеца. Към момента на окончателния първичен анализ, първичната крайна точка преживяемост без събитие (ПБС), оценена при независим централен преглед, не показва статистически значима разлика между двете групи на лечение, HR 0,93 (95 % ДИ 0,61, 1,41; p-стойност = 0,72). Според независимия централен преглед на данните, разликата в общата честота на отговор (ОЧО) между двете групи на лечение е 18% (ДИ: 0,6%, 35,3%) при малкото пациенти, за които може да се направи оценка на тумора на изходното ниво, и които имат потвърден отговор, преди да получат каквато и да е локална терапия: 27/75 пациенти (36,0%, 95% ДИ: 25,2%, 47,9%) в групата на химиотерапия и 34/63 пациенти (54,0%, 95% ДИ: 40,9%, 66,6%) в групата на бевацизумаб + химиотерапия. Окончателните анализи на общата преживяемост (ОП) не показват значима клинична полза от добавянето на бевацизумаб към химиотерапия при тази популация пациенти.

В клиничното изпитване BO20924, добавянето на бевацизумаб към стандартното лечение не показва клинична полза при подлежащите на оценка 71 деца (на възраст от 6 месеца до под 18-годишна възраст) с метастатичен рабдомиосарком и сарком на меките тъкани, различен от рабдомиосарком (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Честотата на нежеланите събития, включително нежелани събития от степен ≥ 3 и сериозни нежелани събития, е сходна при двете групи на лечение. И в двете групи на лечение не са настъпили НС, водещи до смърт; всички смъртни случаи се отдават на прогресия на заболяването. Добавянето на бевацизумаб към различните възможности за стандартно лечение изглежда се понася добре в тази педиатрична популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните данни на бевацизумаб са получени от десет клинични изпитвания при пациенти със солидни тумори. При всички клинични изпитвания бевацизумаб е прилаган чрез интравенозна (IV) инфузия. Скоростта на инфузията е в зависимост от поносимостта, като продължителността на началната инфузия е 90 минути. Фармакокинетиката на бевацизумаб е линейна при дози, вариращи от 1 до 10 mg/kg.

Разпределение

Обичайната стойност за централния обем (V_c) е 2,73 L и 3,28 L съответно за мъже и жени, което е в границите, описани за IgG и други моноклонални антитела. Обичайната стойност за периферния обем (V_p) е 1,69 L и 2,35 L съответно за мъже и жени, когато бевацизумаб се прилага съпътстващо с антинеопластични средства. След коригиране според телесното тегло мъжете са с по-голям V_c (+ 20 %) в сравнение с жените.

Биотрансформация

Оценката на метаболизма на бевацизумаб при зайци след еднократна IV доза 125 L-бевацизумаб показва, че метаболитният му профил е подобен на този, очакван при нативната молекула на IgG, която не свързва VEGF. Метаболизмът и елиминирането на бевацизумаб са

подобни на тези на ендогенния IgG, т.е. предимно чрез протеолитичен катаболизъм в целия организъм, включително в ендотелните клетки, и не разчита основно на елиминиране през бъбреците и черния дроб. Свързването на IgG с FcRn рецептора води до защита от клетъчния метаболизъм и до по-продължителен терминален полуживот.

Елиминиране

Стойността на клирънс е равна средно на 0,188 и 0,220 L/дневно съответно за мъжете и жените. След коригиране според телесното тегло мъжете имат по-висок клирънс на бевацизумаб (+ 17 %) в сравнение с жените. Според двукомпартиментния модел елиминационният полуживот е 18 дни типично при пациентите от женски пол и 20 дни типично при пациентите от мъжки пол.

Ниските стойности на албумина и високото туморно натоварване обикновено са показателни за тежестта на заболяването. Клирънсът на бевацизумаб е приблизително с 30% по-бърз при пациентите с ниски нива на серумния албумин и със 7% по-бърз при пациенти с по-високо туморно натоварване в сравнение с типичния пациент с медианни стойности на албумин и туморно натоварване.

Фармакокинетика при специални популации

Популационната фармакокинетика е анализирана при възрастни и педиатрични пациенти с цел оценка на ефектите на демографските характеристики. При възрастните пациенти резултатите не показват значима разлика във фармакокинетиката на бевацизумаб по отношение на възрастта.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания за изследване на фармакокинетиката на бевацизумаб при пациенти с бъбречно увреждане, тъй като бъбреците не са основният орган за метаболизиране или екскреция на бевацизумаб.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания за изследване на фармакокинетиката на бевацизумаб при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като черният дроб не е основният орган за метаболизиране или екскреция на бевацизумаб.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на бевацизумаб е оценена при 152 деца, юноши и млади възрастни (от 7 месеца до 21 години, от 5,9 до 125 kg) в 4 клинични проучвания при използване на популационен фармакокинетичен модел. Фармакокинетичните резултати показват, че клирънсът и обемът на разпределение на бевацизумаб са сравними при педиатричните и младите възрастни пациенти, когато се коригират спрямо телесното тегло, като има тенденция експозицията да се понижава при намаляване на телесното тегло. Възрастта не е свързана с фармакокинетиката на бевацизумаб, когато се вземе предвид телесното тегло.

Фармакокинетиката на бевацизумаб е добре охарактеризирана чрез ФК модел на педиатрична популация при 70 пациенти в проучването BO20924 (от 1,4 до 17,6 години; от 11,6 до 77,5 kg) и 59 пациенти в проучването BO25041 (от 1 до 17 години; от 11,2 до 82,3 kg). В проучването BO20924 експозицията на бевацизумаб по принцип е по-ниска в сравнение с типичен възрастен пациент при същата доза. В проучването BO25041 експозицията на бевацизумаб е подобна на тази за типичен възрастен пациент при същата доза. В двете проучвания има тенденция експозицията да се понижава при намаляване на телесното тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания с продължителност до 26 седмици при маймуни, дългоопашати макаци, е наблюдавана дисплазия на епифизите при млади животни с отворени растежни плочки при средни серумни концентрации на бевацизумаб под очакваните терапевтични средни серумни концентрации при хора. Доказано е, че при зайци бевацизумаб инхибира заздравяването на раните в дози под предлаганата клинична доза. Установено е, че ефектът върху заздравяването на раните е напълно обратим.

Не са провеждани проучвания за определяне на мутагенния и канцерогенен потенциал на бевацизумаб.

Не са извършвани специални проучвания при животни за определяне на ефекта върху фертилитета. Може обаче да се очаква нежелан ефект върху фертилитета при жените, тъй като проучванията за токсичност при многократно приложение при животни показват инхибиране на узряването на яйчниковите фоликули и намаляване/отсъствие на *corpus lutea* (жълто тяло) и свързано с това намаление на теглото на яйчниците и матката, както и намаляване на броя на менструалните цикли.

Установено е, че бевацизумаб, прилаган при зайци, има ембриотоксичен и тератогенен ефект. Наблюдаваните ефекти включват намаляване на майчиното и феталното телесно тегло, увеличен брой фетални резорбции и повишена честота на специфични големи висцерални и скелетни фетални малформации. Неблагоприятен ефект върху плода е наблюдаван при всички изследвани дози, от които най-ниската доза води до средни серумни концентрации приблизително 3 пъти по-високи от достигнатите при индивиди, получавали 5 mg/kg през 2 седмици. Информация за феталните малформации, наблюдавани при постмаркетинговата употреба, е предоставена в точки 4.6 и 4.8.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев L-глутамат
Сорбитол (E420)
Полисорбат 80
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Наблюдаван е зависим от концентрацията профил на разграждане на бевацизумаб при разреждане с глюкозни разтвори (5 %).

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Разреден лекарствен продукт

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба в продължение на 32 дни при 2°C до 8°C и допълнително в продължение на 48 часа при 2°C до 30° в инжекционен разтвор на

натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди използването са отговорност на потребителя, и нормално те не трябва да надвишават 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на лекарствения продукт след разреждане вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

4 ml разтвор във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума), съдържащ 100 mg бевацизумаб.

16 ml разтвор във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума), съдържащ 400 mg бевацизумаб.

Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Equidacent следва да се приготвя от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се осигури стерилността на приготвения разтвор. За приготвянето на Equidacent трябва да се използват стерилна игла и спринцовка.

Необходимото количество бевацизумаб трябва да се изтегли и разреди до нужния обем за приложение с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). Концентрацията на крайния разтвор на бевацизумаб трябва да е в границите от 1,4 mg/ml до 16,5 mg/ml. В по-голяма част от случаите необходимото количество Equidacent може да бъде разредено с 0,9 % инжекционен разтвор на натриев хлорид до общ обем от 100 ml.

Преди прилагането им лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се проверят визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета.

Не е наблюдавана несъвместимост между Equidacent и сакове или системи за инфузия от поливинил хлорид или полиолефин.

Equidacent е само за еднократна употреба, тъй като продуктът не съдържа консерванти.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1472/001

EU/1/20/1472/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24-ти септември 2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Equidacent 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
бевацизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 100 mg бевацизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: натриев L-глутамат, сорбитол (E420), полисорбат 80, хлороводородна киселина, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор 1 флакон от 4 ml

100 mg/4 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ЦЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1472/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Equidacent 25 mg/ml стерилен концентрат
бевацизумаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

i.v. след разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg/4 ml

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Equidacent 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
бевацизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 400 mg бевацизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: натриев L-глутамат, сорбитол (E420), полисорбат 80, хлороводородна киселина, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор. 1 флакон от 16 ml

400 mg/16 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1472/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод е включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Equidacent 25 mg/ml стерилен концентрат
бевацизумаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

i.v. след разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

400 mg/16 ml

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Equidacent 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор бевацизумаб (bevacizumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Equidacent и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Equidacent
3. Как да използвате Equidacent
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Equidacent
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Equidacent и за какво се използва

Equidacent съдържа активното вещество бевацизумаб, което е хуманизирано моноклонално антитяло (вид белтък, който обикновено се произвежда от имунната система, за да подпомогне защитата на организма от инфекция и рак).

- Бевацизумаб се свързва избирателно с белтък, наречен човешки съдов ендотелен растежен фактор (VEFG), който се намира върху вътрешната повърхност на кръвоносните и лимфни съдове в организма.
- Белтъкът VEFG предизвиква разрастване на кръвоносните съдове в тумора, като тези кръвоносни съдове снабдяват тумора с хранителни вещества и кислород.
- След като бевацизумаб се свърже с VEFG, туморният растеж се възпрепятства чрез блокиране на разрастването на кръвоносните съдове, които снабдяват тумора с хранителни вещества и кислород.

Рак на дебелото черво в напреднал стадий

Equidacent е лекарство, което се използва за лечение на възрастни пациенти с рак на дебелото черво или ректума в напреднал стадий. Equidacent ще се прилага в комбинация с химиотерапевтично лечение, съдържащо лекарство от групата на флуоропиримидините.

Рак на млечната жлеза с разсейки (метастатичен)

Equidacent се използва също така и за лечение на възрастни пациенти с метастатичен рак на млечната жлеза. Когато се използва при пациенти с рак на млечната жлеза, той ще се прилага заедно с химиотерапевтичен лекарствен продукт, наречен паклитаксел или капецитабин.

Недребноклетъчен рак на белия дроб в напреднал стадий

Equidacent се използва също за лечение на възрастни пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб в напреднал стадий. Equidacent ще се прилага заедно с химиотерапевтична схема, съдържаща платина.

Equidacent се използва и за лечение на възрастни пациенти с напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб, когато раковите клетки имат специфични мутации на един вид белтък, наречен рецептор на епидермалния растежен фактор (EGFR). Equidacent ще се прилага в комбинация с ерлотиниб.

Рак на бъбреците в напреднал стадий

Equidacent се използва също така и за лечение на възрастни пациенти с рак на бъбреците в напреднал стадий. Когато се използва при пациенти с рак на бъбреците, той ще се прилага заедно с друг вид лекарство, наречено интерферон.

Напреднал епителен овариален карцином, карцином на фалопиевите тръби и първичен перитонеален карцином

Equidacent се използва също и за лечение на възрастни пациенти с напреднал рак на епителните клетки в яйчниците, рак на фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином. Когато се използва при пациенти с епителен овариален карцином, карцином на фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином, той ще бъде прилаган в комбинация с карбоплатин и паклитаксел.

Когато се използва при тези възрастни пациенти с напреднал епителен овариален карцином, карцином на фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином, чието заболяване е рецидивирало най-малко 6 месеца след последната химиотерапия, съдържаща платина, Equidacent ще се прилага в комбинация с карбоплатин и гемцитабин или с карбоплатин и паклитаксел.

Рак на маточната шийка, който не се лекува, връща се или има разсейки

Equidacent се използва също за лечение на възрастни пациенти с упорит, рецидивиращ или метастатичен рак на маточната шийка. Equidacent ще се прилага в комбинация с паклитаксел и цисплатин, или алтернативно, с паклитаксел и топотекан при пациенти, които не могат да получат лечение с платина.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Equidacent

Не използвайте Equidacent:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към бевацизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако сте алергични (свръхчувствителни) към продукти от клетки на яйчник на китайски хамстер (СНО) или други рекомбинантни човешки или хуманизиран антитела,
- ако сте бременна.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Equidacent

- Възможно е Equidacent да увеличи риска от развитие на пробив в чревната стена. Ако имате заболяване, предизвикващо възпалителен процес в корема (напр. дивертикулит, стомашна язва, колит, свързан с химиотерапия), моля, обсъдете това с Вашия лекар.
- Equidacent може да увеличи риска от появата на неестествено каналче или ход между два органа или кръвоносни съда. Рискът от развитие на връзки между влагалището и която и да е част от червата може да се увеличи, ако имате персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на маточната шийка.
- Това лекарство може да увеличи риска от кървене или риска от проблеми при зарастване на раната след операция. Ако Ви предстои операция, ако сте претърпели голяма операция през

последните 28 дни, или ако все още имате незаздравяла рана след операция, не трябва да се лекувате с това лекарство.

- Equidacent може да увеличи риска от развитие на сериозни инфекции на кожата и дълбоките подкожни слоеве, особено ако сте имали пробив на чревната стена или проблеми със зарастване на раните.
- Equidacent може да повиши честотата на високо кръвно налягане. Ако имате повишено кръвно налягане, което не се контролира добре с лекарства за кръвно налягане, моля, консултирайте се с Вашия лекар, тъй като е важно да се уверите, че кръвното Ви налягане е под контрол, преди да започнете лечението с Equidacent.
- Ако имате или сте имали аневризма (разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд) или разкъсване на стена на кръвоносен съд.
- Equidacent увеличава риска от поява на белтък в урината, особено ако вече имате повишено кръвно налягане.
- Рискът от образуване на кръвни съсиреци в артериите (вид кръвоносни съдове) може да се увеличи, ако сте над 65-годишна възраст, ако имате диабет, или ако преди сте имали кръвни съсиреци в артериите. Моля, говорете с Вашия лекар, тъй като кръвните съсиреци може да доведат до сърдечен инфаркт и мозъчен удар.
- Equidacent може също да повиши риска от развитие на кръвни съсиреци във вените (вид кръвоносни съдове).
- Това лекарство може да предизвика кървене, особено свързано с тумора. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, ако при Вас или във Вашето семейство има случаи на кървене, или ако вземате лекарства за разреждане на кръвта по каквато и да е причина.
- Възможно е Equidacent да предизвика кървене във и около мозъка. Моля, обсъдете това с Вашия лекар, ако имате мозъчни метастази.
- Възможно е Equidacent да увеличи риска от кървене в белите дробове, проявяващо се с кашлица или плюене на кръв. Моля, обсъдете това с Вашия лекар, ако сте го забелязали преди.
- Equidacent може да увеличи риска от развитие на сърдечна слабост. Важно е Вашият лекар да знае, ако някога сте се лекували с антрациклини (например, доксорубицин - специфичен вид химиотерапия, която се прилага за лечение на някои видове рак) или Ви е правена лъчетерапия на гръдния кош, или ако имате сърдечно заболяване.
- Това лекарство може да предизвика инфекции и намаление на броя на неутрофилите (вид кръвни клетки, важни за защитата Ви от бактерии).
- Възможно е Equidacent да предизвика свръхчувствителност и/или реакции, свързани с инфузията (реакции, свързани с инжектирането на лекарството). Моля, кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако сте имали преди това проблеми след инжектирането, напр. замайване/припадане, задух, подуване или кожен обрив.
- Рядка неврологична нежелана реакция, наречена синдром на постериорна обратима енцефалопатия се свързва с лечението с Equidacent. Ако имате главоболие, промени в зрението, обърканост или гърчове със или без повишено кръвно налягане, моля, свържете се с Вашия лекар.

Моля, консултирайте се с Вашия лекар дори ако някое от горните твърдения се е отнасяло до Вас в миналото.

Преди да Ви се приложи Equidacent или докато се лекувате с Equidacent:

- веднага уведомете Вашия лекар и зъболекар, ако имате или сте имали болка в устата, зъбите и/или челюстта, подуване или рани в устата, изтръпване или чувство на тежест в челюстта, или разклащане на зъб.
- ако трябва да се подложите на инвазивно зъболечение или стоматологична операция, кажете на Вашия зъболекар, че се лекувате с Equidacent, особено когато получавате или сте получавали също и инжекция бифосфонат.

Може да бъдете посъветвани да се подложите на стоматологичен преглед преди започване на лечението с Equidacent.

Деца и юноши

Употребата на Equidacent не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като безопасността и ползата при тази популация пациенти не са установени.

Съобщава се за загиване на костна тъкан (остеонекроза) в костите, без засягане на долната челюст, при пациенти на възраст под 18 години, лекувани с Equidacent.

Други лекарства и Equidacent

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Комбинирането на Equidacent с друго лекарство, наречено сунитиниб малат (предписвано при рак на бъбреците и стомашно-чревния тракт), може да доведе до тежки нежелани реакции. Обсъдете това с Вашия лекар, за да се уверите, че при Вас не се комбинират тези лекарства.

Кажете на Вашия лекар, ако се лекувате с химиотерапия на основата на платина или таксани за рак на белите дробове или метастатичен рак на млечната жлеза. Тези видове терапия в комбинация с Equidacent може да увеличат риска от тежки нежелани реакции.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако наскоро Ви е прилагана или Ви се прилага лъчетерапия.

Бременност, кърмене и фертилитет

Не трябва да използвате това лекарство, ако сте бременна. Equidacent може да увреди нероденото Ви дете, тъй като може да спре процеса на образуване на нови кръвоносни съдове.

- Вашият лекар ще Ви посъветва да прилагате мерки за предпазване от забременяване по време на лечението с Equidacent и поне за 6 месеца след последната доза Equidacent.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна, ако забременеете по време на лечението с това лекарство или планирате да забременеете в близко бъдеще.

Не трябва да кърмите по време на лечение с Equidacent и поне за 6 месеца след прилагането на последната доза Equidacent, тъй като това лекарство може да наруши растежа и развитието на Вашето бебе.

Equidacent може да увреди фертилитета при жените. Моля, консултирайте се с Вашия лекар за повече информация.

Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Няма данни, че Equidacent намалява способността за шофиране или работа с инструменти или машини. Съобщава се обаче за сънливост и припадъци при употреба на Equidacent. Ако получите симптоми, които засягат зрението или концентрацията, или способността Ви за реагиране, не шофирайте и не работете с машини, докато симптомите не изчезнат.

Equidacent съдържа сорбитол

Всеки флакон Equidacent с 4 ml концентрат съдържа 191 mg сорбитол и всеки флакон Equidacent с 16 ml концентрат съдържа 764 mg сорбитол. Сорбитол е източник на фруктоза. Ако имате наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), рядко генетично нарушение, не трябва да Ви се прилага това лекарство. Пациентите с ННФ не могат да разграждат фруктозата, което може да причини сериозни нежелани реакции. Трябва да информирате Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство, че имате ННФ.

Важна информация за някои от съставките на Equidacent

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Equidacent

Дозировка и честота на приложение

Необходимата доза Equidacent зависи от телесното Ви тегло и вида на раковото заболяване, което трябва да се лекува.

- Препоръчителната доза е 5 mg; 7,5 mg; 10 mg или 15 mg на килограм телесно тегло. Вашият лекар ще Ви предпише доза Equidacent, която е подходяща за Вас.
- Ще бъдете лекувани с Equidacent веднъж на 2 или 3 седмици.
- Броят на инфузиите, които ще Ви се направят, зависи от реакцията Ви към лечението; Вие трябва да продължавате лечението с това лекарство, докато Equidacent престане да възпрепятства растежа на тумора. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Начин на приложение и път на въвеждане

Equidacent е концентрат за инфузионен разтвор. В зависимост от дозата, която Ви е предписана, част или цялото съдържание на флакона Equidacent ще се разрежда с разтвор на натриев хлорид преди употреба. Лекар или медицинска сестра ще Ви приложат този разреден разтвор Equidacent под формата на интравенозна инфузия (вливане във вената Ви).

- Първата инфузия ще се приложи за 90 минути.
- Ако тя се понесе добре, втората инфузия може да се приложи за 60 минути.
- Следващите инфузии може да Ви се прилагат за 30 минути.

Приложението на Equidacent трябва да бъде временно прекъснато

- ако кръвното Ви налягане се повиши силно и се наложи лечение с лекарства за кръвно налягане,
- ако имате проблеми със заздравяване на раните след операция,
- ако сте подложени на операция.

Приложението на Equidacent трябва окончателно да бъде прекратено, ако получите

- силно повишение на кръвното налягане, което не може да се контролира с лекарства за кръвно налягане; или внезапно силно повишение на кръвното налягане,
- наличие на белтък в урината, придружено от отоци по тялото,
- пробив на чревната стена,

- фистула - неестествено каналче или ход между дихателната тръба и хранопровода, между вътрешни органи и кожата, между влагалището и която и да е част на червата или между други тъкани, които по принцип не са свързани (фистула), когато лекуващият лекар счита тези случаи за тежки,
- сериозни инфекции на кожата или по-дълбоките подкожни слоеве
- кръвен съсирек в артериите,
- кръвен съсирек в кръвоносните съдове на белите дробове,
- всякакъв вид тежък кръвоизлив.

Ако е приложено по-голямо количество Equidacent

- може да получите тежка мигрена. Ако това се случи, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако е пропусната доза Equidacent

- Вашият лекар ще реши кога да Ви се даде следващата доза Equidacent. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

Ако сте спрели лечението с Equidacent

Преустановяването на Вашето лечение с Equidacent може да спре ефекта му върху туморния растеж. Не спирайте лечението с Equidacent, преди да го обсъдите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са наблюдавани, когато Equidacent е прилаган съпътстващо с химиотерапия. Това не означава непременно, че тези нежелани реакции са причинени точно от Equidacent.

Алергични реакции

Ако имате алергична реакция, уведомете веднага Вашия лекар или член на медицинския персонал. Признаците може да включват: затруднения в дишането или болка в гърдите. Може да получите също и червенина или зачервяване на кожата или обрив, студени тръпки и втрисане, гадене или повръщане.

Трябва незабавно да потърсите помощ, ако получите някоя от посочените по-долу нежелани реакции.

Тежки нежелани реакции, които може да бъдат **много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души), включват:

- повишено кръвно налягане,
- чувство на изтръпване или мравучкане в ръцете или краката,
- намален брой кръвни клетки, включително бели кръвни клетки, които помагат в борбата против инфекциите (това може да бъде придружено от повишена температура), както и клетките, които подпомагат съсирването на кръвта,

- отпадналост и липса на енергия,
- умора,
- диария, гадене, повръщане и коремна болка.

Тежки нежелани реакции, които може да бъдат **чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души), включват:

- на черво,
- кървене, включително кървене от белите дробове при пациенти с недробенклетъчен карцином на белите дробове,
- запушване на артериите от кръвен съсирек,
- запушване на вените от кръвен съсирек,
- запушване на кръвоносните съдове на белите дробове от кръвен съсирек,
- запушване на вените на краката от кръвен съсирек,
- сърдечна недостатъчност,
- проблеми със заздравяване на раните след операция,
- зачервяване, белене на кожата, болезненост, болка или поява на мехури по пръстите на ръцете или по стъпалата,
- намален брой на червените кръвни клетки,
- липса на енергия,
- стомашно и чревно нарушение,
- мускулна и ставна болка, мускулна слабост,
- сухота в устата, комбинирана с жажда и/или намаление на количеството на урината, или потъмняването ѝ,
- възпаление на лигавицата на устата и червата, белите дробове и дихателните пътища, репродуктивните органи и пикочните пътища,
- ранички в устата и хранопровода (тръбата от устата до стомаха), които може да са болезнени и да причинят затруднено преглъщане,
- болка, включително главоболие, болка в гърба и болка в таза и областта на ануса,
- локализирано събиране на гной,
- инфекция и по-специално инфекция на кръвта или пикочния мехур,
- намалено кръвоснабдяване на мозъка или инсулт,
- сънливост,
- кървене от носа,
- ускоряване на сърдечния ритъм (пулса),
- запушване на червата,
- отклонения в изследването на урината (белтък в урината),
- задух или ниски стойности на кислород в кръвта,
- инфекции на кожата или дълбоките слоеве под кожата,
- фистула: неестествено каналче или ход между вътрешни органи и кожата или между други тъкани, които нормално не са свързани, включително връзки между влагалището и червата, при пациентки с рак на маточната шийка.

Тежки нежелани реакции с **неизвестна** честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка), включват :

- сериозни инфекции на кожата или по-дълбоките слоеве под кожата, особено ако имате пробииви в чревната стена или проблеми, свързани със зарастването на раните,
- алергични реакции (признаците може да включват затруднено дишане, зачервяване на лицето, обрив, ниско кръвно налягане или високо кръвно налягане, малко количество кислород в кръвта, болка в гърдите или гадене/повръщане),
- отрицателен ефект върху способността на жените да имат деца (вижте по-долу списъка с нежелани реакции за допълнителни препоръки),
- състояние на мозъка със симптоми, включващи гърчове (припадъци), главоболие, обърканост и промени в зрението (синдром на постериорна обратима енцефалопатия),
- симптоми, които предполагат промени в нормалната мозъчна функция (главоболие, промени в зрението, объркване или гърчове) и високо кръвно налягане,
- разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции),

- запушване на много малък(ки) кръвоносен(ни) съд(ове) в бъбреците,
- необичайно високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове, което прави работата на дясната страна на сърцето по-трудна от нормалното,
- отвор в хрущялната стена, която разделя ноздрите на носа,
- отвор в стомаха или червата,
- отворена рана или отвор в лигавицата на стомаха или тънките черва (симптомите може да включват коремна болка, чувство за подуване на корема, катранено черни изпражнения или кръв в изпражненията или кръв в повърнатите материи),
- кръвене от долните отдели на дебелото черво,
- разязвявания на венците с оголване на челюстната кост, които не зарастват и може да са свързани с болка и възпаление на околната тъкан (вижте по-долу списъка с нежелани реакции за допълнителни препоръки),
- отвор в жлъчния мехур (симптомите и признаците може да включват коремна болка, повишена температура и гадене/повръщане).

Трябва веднага да потърсите помощ, ако получите някоя от посочените по-долу нежелани реакции.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души) нежелани реакции, които не са тежки, включват:

- запек,
- загуба на апетит,
- повишена температура,
- проблеми с очите (включително повишено отделяне на сълзи),
- промени в говора,
- промени във вкусовото усещане,
- хрема,
- сухота на кожата, лющене и възпаление на кожата, промяна в цвета на кожата,
- загуба на телесно тегло,
- кръвене от носа,

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души) нежелани реакции, които не са тежки, включват:

- промени в гласа и пресипналост.

Пациентите на възраст над 65 години са с повишен риск от поява на следните нежелани реакции:

- образуване на кръвни съсиреци в артериите, което може да доведе до инсулт или инфаркт на миокарда,
- намаление на броя на белите кръвни клетки, както и на клетките, които подпомагат съсирването на кръвта,
- диария,
- гадене,
- главоболие,
- умора,
- повишено кръвно налягане,

Equidacent може също да предизвика промени и в лабораторните изследвания, проведени от Вашия лекар. Те включват намален брой на белите кръвни клетки, особено на неутрофилите в кръвта (вид бели кръвни клетки, които подпомагат защитата срещу инфекции); наличие на белтък в урината; намалени концентрации на калий, натрий или фосфор (минерал) в кръвта; повишена кръвна захар; повишени стойности на алкалната фосфатаза (ензим) в кръвта; повишен серумен креатинин (протеин, измерван с кръвни тестове, за да се провери дейността на бъбреците Ви); намален хемоглобин (намира се в червените кръвни клетки, които пренасят кислород), които могат да бъдат тежки.

Болка в устата, зъбите и/или челюстта, подуване или рани в устата, изтръпване или чувство на тежест в челюстта или разклащане на зъб. Това може да бъдат признаци и симптоми на

увреждане на костта на челюстта (остеонекроза). Кажете незабавно на Вашия лекар или зъболекар, ако получите някой от тях.

Жените в предменопауза (жени, които имат менструация) могат да забележат, че менструацията им става нередовна или липсва и могат да получат увреждане на фертилитета. Ако възнамерявате да имате деца, трябва да обсъдите това с Вашия лекар, преди да започнете лечение.

Equidacent е разработен за лечение на рак посредством инжектирането му в кръвообращението. Продуктът не е предназначен за инжектиране в окото. Поради това не е разрешено да се използва по този начин. При директно инжектиране на Equidacent в окото (неодобрена употреба) могат да възникнат следните нежелани реакции:

- инфекция или възпаление на очната ябълка,
- зачервяване на окото, малки точки или петънца в зрителното поле (плаващи частици), болка в окото,
- виждане на проблисъци светлина с плаващи частици, прогресиращо до частична загуба на зрението,
- повишено вътреочно налягане,
- кръвоизлив в окото.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Equidacent

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Инфузионните разтвори трябва да се използват веднага след разреждане. Ако не се използва веднага, времето на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия. Когато разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия, Equidacent стабилен в продължение на 32 дни при 2 °C до 8 °C и допълнително в продължение на 48 часа при 2 °C до 30 °C. Не използвайте Equidacent, ако забележите някакви видими частици или промяна в цвета преди приложение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Equidacent

- Активно вещество е бевацизумаб. Всеки ml от концентрата съдържа 25 mg бевацизумаб, съответстващ на 1,4 до 16,5 mg/ml, когато е разреден според препоръките. Всеки флакон от 4 ml съдържа 100 mg бевацизумаб, съответстващи на 1,4 mg/ml, когато е разреден според препоръките. Всеки флакон от 16 ml съдържа 400 mg бевацизумаб, съответстващи на 16,5mg/ml, когато е разреден според препоръките.
- Другите съставки са натриев L-глутамат, сорбитол (E420), полисорбат 80, хлороводородна киселина, вода за инжекции.

Как изглежда Equidacent и какво съдържа опаковката

Equidacent е концентрат за инфузионен разтвор. Концентратът е бистър до опалесцентен, безцветен до бледокафеникаво-жълтеникав разтвор в стъклен флакон с гумена запушалка. Всеки флакон съдържа 100 mg бевацизумаб в 4 ml разтвор или 400 mg бевацизумаб в 16 ml разтвор. Всяка опаковка Equidacent съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.