

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zirabev 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Всеки флакон 4 ml съдържа 100 mg бевацизумаб.

Всеки флакон 16 ml 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.

Помощни вещества с известно действие

Всеки флакон 4 ml съдържа 3,0 mg натрий и 0,8 mg полисорбат 80.

Всеки флакон 16 ml съдържа 12,1 mg натрий и 3,2 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистра до леко опалесцентна, безцветна до светлокафява течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zirabev в комбинация с химиотерапия на основата на флуоропиримидин е показан за лечение на възрастни пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума.

Zirabev в комбинация с паклитаксел е показан за лечение от първа линия при възрастни пациенти с метастатичен рак на млечната жлеза. За допълнителна информация за статуса относно рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2) вижте точка 5.1.

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

Zirabev, добавен към химиотерапия на основата 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 преобладаваща сквамозноклетъчна хистология.

Zirabev 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 активиращи мутации на рецептора на епидермалния растежен фактор (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) (вж. точка 5.1).

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

Zirabev в комбинация с карбоплатин и паклитаксел е показан за първа линия на лечение на възрастни пациентки с напреднал (стадии III В, III С и IV на Международната федерация по акушерство и гинекология (FIGO)) епителен карцином на яйчниците, фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином (вж. точка 5.1).

Zirabev 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 рак на яйчниците, фалопиевите тръби или първичен перитонеален рак, чувствителен на лечение с платина, които не са получавали предшестваща терапия с бевацизумаб или други инхибитори на VEGF или VEGF рецептор-прицелни агенти.

Zirabev в комбинация с паклитаксел, топотекан или пегилиран липозомен доксорубицин, е показан за лечение на възрастни пациентки с платина-резистентен рецидивиращ епителен рак на яйчниците, фалопиевите тръби или първичен перитонеален рак, които са получавали не повече от два режима на първична химиотерапия и които не са получавали предшестваща терапия с бевацизумаб или други инхибитори на VEGF, или VEGF рецептор-прицелни агенти (вж. точка 5.1).

Zirabev в комбинация с паклитаксел и цисплатин, или алтернативно с 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 шийката на матката (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Метастатичен карцином на дебелото черво или ректума (Metastatic carcinoma of the colon or rectum, mCRC)

Препоръчителната доза Zirabev, приложена като интравенозна инфузия, е 5 mg/kg или 10 mg/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици или 7,5 mg/kg или 15 mg/kg телесно тегло веднъж на всеки 3 седмици.

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

Метастатичен рак на млечната жлеза (Metastatic breast cancer, mBC)

Препоръчителната доза Zirabev е 10 mg/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки 2 седмици, или 15 mg/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки 3 седмици като интравенозна инфузия.

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

Недребноклетъчен рак на белия дроб (Non-small cell lung cancer, NSCLC)

Първа линия на лечение на несквамозен NSCLC в комбинация с химиотерапия на основата на платина

Zirabev се прилага в допълнение към химиотерапия на основата на платина в продължение на най-много 6 цикъла на лечение, последвани от монотерапия със Zirabev до прогресия на заболяването.

Препоръчителната доза Zirabev е 7,5 mg/kg или 15 mg/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки 3 седмици като интравенозна инфузия.

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

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

Лечение от първа линия на несквамозен NSCLC с EGFR активиращи мутации в комбинация с ерлотиниб

Преди започване на лечение с комбинацията на Zirabev с ерлотиниб трябва да се извърши изследване за EGFR мутации. Важно е да бъде избрана добре валидирана и надеждна методология, за да се избегнат фалшиво-отрицателни или фалшиво-положителни резултати.

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

Препоръчва се лечението със Zirabev в допълнение към ерлотиниб да се продължи до прогресия на заболяването.

За дозировката и начина на приложение на ерлотиниб, вижте кратката характеристика на ерлотиниб.

Авансирал и/или метастатичен бъбречноклетъчен карцином (Metastatic renal cell cancer, mRCC)

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

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

Епителен карцином на яйчниците, фалопиевите тръби и първичен перитонеален карцином

Първа линия на лечение: Zirabev се прилага като допълнение към карбоплатин и паклитаксел до 6 цикъла на лечение, последвани от продължителна употреба на Zirabev като монотерапия до прогресия на заболяването, или максимум за 15 месеца, или до неприемлива токсичност, което настъпи по-рано. Препоръчителната доза Zirabev е 15 mg/kg телесно тегло, приложени веднъж на 3 седмици като интравенозна инфузия.

Лечение на чувствително на платина рецидивиращо заболяване: Zirabev се прилага или в комбинация с карбоплатин и гемцитабин в продължение на 6 цикъла и до 10 цикъла, или в комбинация с карбоплатин и паклитаксел в продължение на 6 цикъла и до 8 цикъла, последвано от продължителна употреба на Zirabev като монотерапия до прогресия на заболяването. Препоръчителната доза Zirabev е 15 mg/kg телесно тегло, прилагана през 3 седмици като интравенозна инфузия.

Лечение на платина–резистентно рецидивиращо заболяване: Zirabev се прилага в комбинация с едно от следните средства – паклитаксел, топотекан (прилаган седмично) или пегилиран липозомен доксорубицин. Препоръчителната доза на Zirabev е 10 mg/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици под формата на интравенозна инфузия. Когато Zirabev се прилага в комбинация с топотекан (прилаган в ден 1–5, на всеки 3 седмици), препоръчителната доза на Zirabev е 15 mg/kg телесно тегло, прилаган на всеки 3 седмици под формата на интравенозна инфузия. Препоръчва се лечението да продължи до прогресия на болестта или до неприемлива токсичност (вж. точка 5.1, проучване MO22224).

Рак на шийката на матката

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

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

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

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години.

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на бевацизумаб при деца на възраст под 18 години 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 в показанията за лечение на рак на дебелото черво, ректума, млечната жлеза, белите дробове, яйчниците, фалопиевите тръби, перитонеума, шийката на матката и бъбреците.

Начин на приложение

Zirabev е за интравенозно приложение. Началната доза трябва да се прилага в продължение на 90 минути като 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 като 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 бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6. Инфузиите Zirabev не трябва да се прилагат или 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 клетъчни продукти от овариални клетки на китайски хамстер (СНО) или други рекомбинантни човешки или хуманизирани антитела.
- Бременност (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и номерът на партидата на приложения продукт трябва да бъдат ясно записани.

Стомашно-чревни (СЧ) перфорации и фистули (вж. точка 4.8)

Пациентите може да са изложени на повишен риск от развитие на стомашно-чревна перфорация и перфорация на жлъчния мехур при лечение с бевацизумаб. Интраабдоминален възпалителен процес може да е рисков фактор за стомашно-чревни перфорации при пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума и тези пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Предшестващото лъчелечение е рисков фактор за СЧ перфорация при пациенти, лекувани с бевацизумаб за персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на шийката на матката и всички пациенти със СЧ перфорация имат анамнеза за предшестващо лъчелечение. Лечението трябва да се преустанови окончателно при пациенти, които развият стомашно-чревна перфорация.

СЧ-вагинални фистули в изследване GOG-0240

Пациентите, лекувани с бевацизумаб за персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на шийката на матката, са с повишен риск от поява на фистули между вагината и която и да е част от стомашно-чревния (СЧ) тракт (стомашно-чревни-вагинални фистули). Предшестващото лъчелечение е основен рисков фактор за развитието на СЧ-вагинални фистули и всички пациенти със СЧ-вагинални фистули имат анамнеза за предшестващо лъчелечение. Рецидивирането на рака в областта на предшестващото лъчелечение 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 със Zirabev при пациенти с трахеоезофагеална (ТЕ) фистула или каквато и да е друга фистула от степен 4 [Национален онкологичен институт на САЩ – Общи терминологични критерии за нежелани събития (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE v.3)] трябва окончателно да се преустанови. Налична е ограничена информацията относно продължително приложение на бевацизумаб при пациенти с други фистули.

В случаи на вътрешна фистула извън стомашно-чревния тракт трябва да се обмисли преустановяване на Zirabev.

Усложнения при зарастване на рани (вж. точка 4.8)

Бевацизумаб може да окаже неблагоприятно влияние върху процеса на зарастване на раните. Получени са съобщения за сериозни усложнения при зарастване на рани, включително анастомозни усложнения с летален край. 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 отложи при планова операция.

Рядко се съобщава за некротизиращ фасциит, включително случаи с летален изход, 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, лечението със Zirabev 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 зависи от дозата. Преди започване на лечение със Zirabev предшестващата хипертония трябва се контролира адекватно. Няма информация за ефекта на бевацизумаб при пациенти с неконтролирана хипертония при започване на лечението.

По принцип се препоръчва проследяване на кръвното налягане по време на лечение.

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

Аневризми и артериални дисекации

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

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) (вж. точка 4.8)

Получени са редки съобщения за пациенти, лекувани с бевацизумаб, които развиват признаци и симптоми, съответстващи на PRES – рядко неврологично нарушение, което, наред с друго, може да се прояви със следните признаци и симптоми: гърчове, главоболие, променено психическо състояние, зрителни нарушения или корова слепота, със или без свързана хипертония. Необходимо е диагнозата на PRES да бъде потвърдена чрез образно изследване на мозъка, за предпочитане ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). При пациенти, които развият PRES, се препоръчва лечение на специфичните симптоми, включващо контролиране на хипертонията заедно с прекратяване на Zirabev. Безопасността на подновяването на лечението с бевацизумаб при пациенти, получили PRES преди това, не е известна.

Протеинурия (вж. точка 4.8)

Пациентите с анамнеза на хипертония може да са изложени на повишен риск от развитие на протеинурия при лечение с бевацизумаб. Има данни, които предполагат, че всички степени протеинурия (NCI-CTCAE v.3) може да са свързани с дозата. Препоръчва се проследяване на протеинурията чрез анализ на урината с тест-лента преди започване и по време на лечението. Наблюдавана е протеинурия 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).

Артериална тромбоемболия (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 по-висока при пациенти, получаващи бевацизумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение с тези, които са получават само химиотерапия.

При пациентите с анамнеза за артериална тромбоемболия, диабет или на възраст над 65 години, лекувани с бевацизумаб плюс химиотерапия, има повишен риск от развитие на артериални тромбоемболични реакции по време на лечението. Трябва да се обръща особено внимание при лечение на тези пациенти със Zirabev.

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

Венозна тромбоемболия (вж. точка 4.8)

При лечение с бевацизумаб пациентите може да са изложени на риск от развитие на венозни тромбоемболични реакции, включително белодробна емболия.

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

Zirabev трябва да се преустанови при пациенти с животозастрашаващи (степен 4) тромбоемболични реакции, включително белодробна емболия (NCI-CTCAE v.3). Пациентите с тромбоемболични реакции $\leq$ степен 3 трябва да се проследяват внимателно (NCI-CTCAE v.3).

Кръвоизлив

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

Пациентите с нелекувани метастази в ЦНС рутинно са изключени 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 оценен проспективно в рандомизирани клинични изпитвания (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на кървене в ЦНС, като лечението със Zirabev трябва да се преустанови в случаи на вътречерепно кървене.

Няма информация относно профила на безопасност на бевацизумаб при пациенти с вродена хеморагична диатеза, придобита коагулопатия или при пациенти, получаващи пълна доза антикоагуланти за лечение на тромбоемболия преди започване на лечение с бевацизумаб, тъй като такива пациенти са изключени от клиничните изпитвания. Поради това трябва да се обръща особено внимание преди започване на лечение при такива пациенти. Пациенти,

развили венозна тромбоза по време на лечение, обаче изглежда нямат повишена честота на кръвене 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. Пациентите, прекарвали наскоро белодробен кръвоизлив/хемоптиза (> 2,5 ml ясна кръв) не трябва да бъдат лекувани със Zirabev.

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

При клинични изпитвания се съобщава за реакции, отговарящи на ЗСН. Находките варират от асимптомно намаление на левокамерната фракция на изтласкване до симптоматична ЗСН, налагаща лечение или хоспитализация. Необходимо е особено внимание при лечение на пациенти с клинично значимо сърдечно-съдово заболяване, напр. предшестваща исхемична болест на сърцето или застойна сърдечна недостатъчност със Zirabev.

Повечето пациенти, при които се наблюдава ЗСН, са с метастатичен рак на млечната жлеза и преди това са лекувани с антрациклини, предшестващо лъчелечение на лявата стена на гръдния кош или са с други рискови фактори за ЗСН.

При пациентите в AVF3694g, които са получавали или не 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 до известна степен по-чести при пациентите, получаващи бевацизумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение с пациентите, лекувани само с химиотерапия. Това съответства на резултатите при пациентите в други проучвания на метастатичен рак на млечната жлеза, които не са получавали едновременно 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) е наблюдавана при пациенти, лекувани с някои миелотоксични схеми на химиотерапия плюс бевацизумаб, в сравнение с пациентите, лекувани само с химиотерапия. Това е наблюдавано предимно в комбинация с терапия на основата на платина или таксан при лечение на NSCLC, mBC и в комбинация с паклитаксел и топотекан при персистиращ, рецидивирал или метастатичен рак на шийката на матката.

Реакции на свръхчувствителност (включително анафилактичен шок)/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 (включително анафилактичен шок). Препоръчва се внимателно наблюдение на пациента по време на 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 (Osteonecrosis of the jaw, ONJ) (вж. точка 4.8)

Съобщават се случаи на ONJ при пациенти с рак, лекувани с бевацизумаб, повечето от които са получавали предшестващо или съпътстващо интравенозно лечение с бифосфонати, при което ONJ е идентифициран риск. Необходимо е повишено внимание при едновременно или последователно прилагане на Zirabev и бифосфонати интравенозно.

Инвазивните стоматологични процедури също са идентифициран рисков фактор. Преди започване на лечение със Zirabev трябва да се обмисли стоматологичен преглед и подходящо профилактично заболяване. При пациентите, които преди са лекувани или се лекуват с бифосфонати интравенозно, трябва да се избягват инвазивни стоматологични процедури, ако това е възможно.

Интравитреално приложение

Zirabev не е разработен за интравитреално приложение.

Нарушения на очите

Получени са съобщения за отделни случаи и групи случаи на сериозни очни нежелани реакции при неодоброено интравитреално приложение на бевацизумаб от флакони, одобрени за интравенозно приложение при пациенти с рак. Тези реакции включват инфекциозен ендофталмит, вътреочно възпаление, като стерил ендофталмит, 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 водят до различна степен на загуба на зрението, включително трайна слепота.

Системни ефекти след интравитреално приложение

Доказано е намаление на концентрацията на циркулиращия VEGF след интравитреално анти-VEGF лечение. Съобщава се за системни нежелани реакции, включително неочни кръвоизливи и артериални тромбоемболични реакции след интравитреално приложение на VEGF инхибитори.

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 със Zirabev.

Помощни вещества

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 3,0 mg натрий на флакон от 4 ml, еквивалентно на 0,15% от максималния препоръчителен дневен прием (ПДП) от 2 g натрий за възрастен, определен от СЗО.

Този лекарствен продукт съдържа 12,1 mg натрий на флакон от 16 ml, еквивалентно на 0,61% от максималния препоръчителен дневен прием (ПДП) от 2 g натрий за възрастен, определен от СЗО.

Полисорбат

Това лекарство съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 100 mg/4 ml и 3,2 mg във всеки флакон от 400 mg/16 ml, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на антинеопластичните средства върху фармакокинетиката на бевацизумаб

Не е наблюдавано клинично значимо взаимодействие на едновременно приложена химиотерапия върху фармакокинетиката на бевацизумаб въз основа на резултатите от популационни фармакокинетични анализи. Не са наблюдавани както статистически значими, така и клинично значими разлики в клирънса на бевацизумаб при пациенти, получаващи монотерапия с бевацизумаб, в сравнение с пациенти, получаващи бевацизумаб в комбинация с интерферон алфа-2а, ерлотиниб или химиотерапии (IFL, 5-FU/LV, карбоплатин/паклитаксел, капецитабин, доксорубицин или цисплатин/гемцитабин).

Ефект на бевацизумаб върху фармакокинетиката на други антинеопластични средства

Не е наблюдаван клинично значим ефект на бевацизумаб върху фармакокинетиката на едновременно прилаган интерферон алфа-2а, ерлотиниб (и неговия активен метаболит OSI-420) или химиотерапии с иринотекан (и неговия активен метаболит SN38), капецитабин, оксалиплатин (определено чрез измерване на свободната 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 (Microangiopathic haemolytic anaemia, МАНА) при 7 от 19 пациенти, лекувани с комбинация от бевацизумаб (10 mg/kg на всеки две седмици) и сунитиниб малат (50 mg дневно).

МАНА 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 терапии на основата на платина или таксан (вж. точки 4.4 и 4.8)

Повишена честота на тежка неутропения, фебрилна неутропения или инфекция със или без тежка неутропения (включително някои случаи с летален изход) се наблюдава предимно при пациенти, получаващи терапии на основата на платина или таксан, при лечение на NSCLC и mBC.

Лъчелечение

Безопасността и ефикасността на съпътстващо приложение на лъчелечение и бевацизумаб не са установени.

EGFR моноклонални антитела в комбинация с химиотерапевтични режими с бевацизумаб

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. EGFR моноклонални антитела не трябва да се прилагат за лечение на mCRC в комбинация с химиотерапия, съдържаща бевацизумаб. Резултатите от рандомизираният изпитвания фаза III, PACCE и CAIRO-2, при пациенти с mCRC предполагат, че употребата съответно на анти-EGFR моноклоналните антитела панитумумаб и цетуксимаб в комбинация с бевацизумаб плюс химиотерапия, се свързва с понижена преживяемост без прогресия (Progression Free Survival, PFS) и/или обща преживяемост (Overall Survival, OS) и 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

Няма 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 преминава през плацентата и се очаква бевацизумаб да потисне ангиогенезата на фетуса, като така се предполага, че може да причини тежки малформации на новороденото, когато се прилага по време на бременност. При постмаркетингови условия се наблюдават случаи на фетални аномалии при жени, лекувани с бевацизумаб самостоятелно или в комбинация с известни ембриотоксични химиотерапевтични средства (вж. точка 4.8). Бевацизумаб е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали бевацизумаб се екскретира в кърмата. Тъй като майчиният IgG се екскретира 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 последната доза на бевацизумаб.

Фертилитет

Проучванията за токсичност при многократно приложение при животни обаче показват, че бевацизумаб може да има нежелан ефект върху фертилитета на женските индивиди (вж. точка 5.3). В клинично изпитване фаза III с адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво, изследването на 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 употребата на бевацизумаб (вж. таблица 1 в точка 4.8). Ако пациентите получат симптоми, които засягат зрението или 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 в клинични изпитвания.

Най-сериозните нежелани реакции са:

- Стомашно-чревни перфорации (вж. точка 4.4).

- Кръвоизлив, включително белодробен кръвоизлив/хемоптиза, който се наблюдава по-често при пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб (вж. точка 4.4).
- Артериална тромбоемболия (вж. точка 4.4).

Най-често наблюдаваните нежелани реакции в клинични изпитвания при пациенти, получаващи 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 зависима от дозата.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, изброени в тази точка, спадат към следните категории на честотата: 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 таблици 1 и 2 са представени нежеланите реакции, свързани с употребата на бевацизумаб в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания според системно-органичните класове на MedDRA.

В таблица 1 са представени всички нежелани реакции по честота, за които е установено, че имат причинно-следствена връзка с бевацизумаб чрез:

- сравнителна честота между терапевтичните рамена в клинични изпитвания (с най-малко 10% разлика в сравнение с контролното рамо за реакциите от степен 1–5 според NCI-CTCAE, или най-малко 2% разлика в сравнение с контролното рамо 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 отделните съобщения.

В таблица 2 е представена честотата на тежките нежелани реакции. Тежките реакции се определят като нежелани реакции с най-малко 2% разлика в сравнение с контролното рамо в клиничните изпитвания за реакциите от степен 3–5 според NCI-CTCAE. Таблица 2 включва също нежеланите реакции, които се считат от ПРУ за клинично значими или тежки.

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

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

Във всяка категория по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Някои от нежеланите реакции са реакции, които се наблюдават често при 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 алопеция 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		Некротизиращ фасциит ^а		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Фебрилна неутропения, левкопения, неутропения ^б , тромбоцитопения	Анемия, лимфопения				
Нарушения на имунната система		Свърхчувствителност, реакции, свързани с инфузията ^{а,б,г}		Анафилактичен шок ^{а,г}		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия, хипомагнезиемия, хипонатриемия	Дехидратация				
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия ^б , дизартрия, главоболие, дисгеузия	Мозъчносъдов инцидент, синкоп, сомнолентност		Синдром на постериорна обратима енцефалопатия ^{а,б,г}	Хипертензивна енцефалопатия ^а	
Нарушения на очите	Очно нарушение, увеличено сълзоотделяне					
Сърдечни нарушения		Застойна сърдечна недостатъчност ^{б,г} , суправентрикуларна тахикардия				
Съдови нарушения	Хипертония ^{б,г} , тромбоемболия (венозна) ^{б,г}	Тромбоемболия (артериална) ^{б,г} , кръвоизлив ^{б,г} , дълбока венозна тромбоза				Аневризми и артериални дисекации, Хиалинна оклузивна гломерулна микроангиопатия ^а , Бъбречна тромботична микроангиопатия ^{а,б}
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея, ринит, епистаксис, кашлица	Белодробен кръвоизлив/хемоптиза ^{б,г} , белодробна емболия, хипоксия, дисфония ^а				Белодробна хипертония ^а , перфорация на носната преграда ^а

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Ректален кръвоизлив, стоматит, запек, диария, гадене, повръщане, коремна болка	Стомашно-чревна перфорация ^{б,г} , чревна перфорация, илеус, чревна обструкция, ректовагинални фистули ^{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 раните ^{б,г} , ексфолиативен дерматит, сухота на кожата, промяна в цвета на кожата	Синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия				
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, Миалгия	Фистула ^{б,г} , мускулна слабост, болка в гърба				Остеонекроза на челюстта ^{а,б} Остеонекроза, която не засяга долната челюст ^{а,с}
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Протеинурия ^{б,г}					
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, възпаление на лигавиците	Летаргия				
Изследвания	Намалено тегло					

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 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 MedDRA (Медицински речник за регулаторните дейности – Medical Dictionary for Regulatory Activities). Тази група медицински термини може да има една и съща подлежаща патофизиология (напр. артериалните тромбоемболични реакции включват мозъчносъдов инцидент, инфаркт на миокарда, преходна исхемична атака и други артериални тромбоемболични реакции).

^в Въз основа на проучване на подгрупа от 295 пациенти в NSABP C-08

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

д Ректо-вагиналните фистули са най-честите фистули в категорията СЧ-вагинални фистули.

е Наблюдавани само при педиатричната популация

Таблица 2 Тежки нежелани реакции 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 ^в
Нарушения на кръвта и лимфната система	Фебрилна неутропения, левкопения, неутропения ^а , тромбоцитопе ния	Анемия, лимфопения				
Нарушения на имунната система		Свърхчувствител- ност, реакции към инфузията ^{а,б,в}		Анафилакти- чен шок ^{б,в}		
Нарушения на метаболизма и храненето		Дехидратация, хипонатриемия				
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия ^а	Мозъчносъдов инцидент, синкоп, сомнолентност, главоболие				Синдром на постериорна обратима енцефалопатия ^{а,б,в} , хипертензивна енцефалопатия ^в
Сърдечни нарушения		Застойна сърдечна недостатъчност ^{а,б} , суправентрикуларн а тахикардия				
Съдови нарушения	Хипертония ^{а,б}	Артериална тромбоемболия ^{а,б} , кръвоизлив ^{а,б} , тромбоемболия (венозна) ^{а,б} , дълбока венозна тромбоза				Аневризми и артериални дисекации, Хиалинна оклузивна гломерулна микроангиопа- тия ^в Бъбречна тромботична микроангиопати я ^{б,в}
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Белодробен кръвоизлив/ хемоптиза ^{а,б} , белодробна емболия, епистаксис, диспнея, хипоксия				Белодробна хипертония ^в , перфорация на носната преграда ^в
Стомашно- чревни нарушения	Диария, гадене, повръщане, коремна болка	Чревна перфорация, илеус, чревна обструкция, ректо-вагинални фистули ^{в,г} , Стомашно-чревни нарушения,				Стомашно- чревна перфорация ^{а,б} , стомашно- чревна язва ^в , ректален кръвоизлив

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
		стоматит, прокталгия				
Хепатобилиар ни нарушения						Перфорация на жлъчния мехур ^{б,в}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Усложнения при зарастване на раната ^{а,б} , синдром на палмарно- плантарна еритродизестезия				
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителнат а тъкан		Фистула ^{а,б} , миалгия, артралгия, мускулна слабост, болка в гърба				Остеонекроза на челюстта ^{б,в}
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Протеинурия ^{а,б}				
Нарушения на възпроизводит елната 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, възпаление на лигавиците				

В таблица 2 е представена честотата на тежките нежелани реакции. Тежките реакции се определят като нежелани реакции с най-малко 2% разлика в сравнение с контролното рамо в клиничните изпитвания за реакциите от степен 3–5 според NCI-CTCAE. Таблица 2 включва също нежеланите реакции, които се считат от ПРУ за клинично значими или тежки. Тези клинично значими нежелани реакции са съобщени в клиничните изпитвания, но реакциите от степен 3–5 не отговарят на прага от най-малко 2% разлика в сравнение с контролното рамо. Таблица 2 включва също и клинично значими нежелани реакции, които са наблюдавани само при постмаркетинговата употреба, поради което честотата и степента според NCI-CTCAE не са известни. Поради това 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 MedDRA (Медицински речник за регулаторните дейности - Medical Dictionary for Regulatory Activities). Тази група медицински термини може да има една и съща подлежаща патофизиология (напр. артериалните тромбоемболични реакции включват мозъчносъдов инцидент, инфаркт на миокарда, преходна исхемична атака и други артериални тромбоемболични реакции).

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

^в За допълнителна информация 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

Стомашно-чревни (СЧ) перфорации и фистули (вж. точка 4.4)

Бевацизумаб се свързва със сериозни случаи на стомашно-чревна перфорация.

Съобщава се за стомашно-чревни перфорации в 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 шийката на матката (изследване GOG-0240), СЧ перфорации (всички степени) са съобщени при 3,2% от пациентите, като всички са с анамнеза на предходно лъчелечение 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 е наблюдавано съпътстващо интраабдоминално възпаление от язвена болест на стомаха, туморна некроза, дивертикулит или колит, свързан с химиотерапията.

Летален изход е съобщен 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 съобщени с честота до 2% при пациенти с метастатичен колоректален рак и рак на яйчника, но са съобщавани по-рядко при пациенти с други видове рак.

СЧ-вагинални фистули в проучване GOG-0240

В изпитване при пациенти с персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на шийката на матката, 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 на предшестващо лъчелечение на таза. Честотата на СЧ-вагинални фистули в групата, лекувана с бевацизумаб + химиотерапия е по-висока при пациенти с рецидив в областта на предшестващо лъчелечение (16,7%), в сравнение с пациенти без предшестващо лъчелечение и/или без рецидив в областта на предшестващото лъчелечение (3,6%). Съответните честоти в контролната група, получаваща само химиотерапия, са съответно 1,1% спрямо 0,8%. Пациентите, които развиват СЧ-вагинални фистули, може също да имат чревна обструкция и 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, довели до смърт.

От клинично изпитване при пациенти с персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на шийката на матката (GOG-0240) се съобщава, че 1,8% от пациентите, лекувани с бевацизумаб, и 1,4% от контролната група пациенти са имали 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 различните показания. Съобщава се за фистули и при постмаркетинговия опит.

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 лечението.

Зарастване на рани (вж. точка 4.4)

Тъй като бевацизумаб може да повлияе неблагоприятно на зарастването на раните,

пациентите с проведена голяма операция през последните 28 дни са 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 подложени на голяма операция 28–60 дни преди началото на прилагането 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).

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

При изпитвания на 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 рамена (NCI-CTCAE v.3).

При клиничните изпитвания на 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 контролното рамо (NCI-CTCAE v.3).

Хипертония (вж. точка 4.4)

В клиничните изпитвания, с изключение на проучване JO25567, общата честота на хипертония (всички степени) достига 42,1% в групите, лекувани с бевацизумаб, в сравнение с до 14% в контролните рамена. Общата честота на хипертония степен 3 и 4 по NCI-CTC при пациентите, лекувани с бевацизумаб, варира от 0,4% до 17,9%. Хипертония 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 проучване 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 NSCLC с EGFR активиращи 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 блокери на калциевите канали. В редки случаи тя води до преустановяване на лечението с бевацизумаб или хоспитализация.

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

Рискът от хипертония, свързана с бевацизумаб, не съответства на изходните характеристики на пациентите с подлежащо заболяване или съпътстващо лечение.

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 – рядко неврологично нарушение. Проявите може да включват гърчове, главоболие, променен психичен статус, зрителни нарушения или корова

слепота, със 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 пациентите, развили PRES, се препоръчва ранно разпознаване на симптомите със своевременно 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 имат неврологични усложнения. Безопасността на подновяването на лечението с бевацизумаб при пациенти, получили PRES преди това, не е известна.

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

Протеинурия (вж. точка 4.4)

В клинични 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 повечето случаи е степен 1 (NCI-CTCAE v.3) Протеинурия степен 3 се съобщава при 10,9% от лекуваните пациенти. Протеинурия степен 4 (нефротичен синдром) се наблюдава при до 1,4% от лекуваните пациенти. Препоръчва се изследване за протеинурия преди започване на лечение със Zirabev. При повечето клинични изпитвания нива на протеин в урината от ≥ 2 g/24 часа са довели до задържане на приложението на бевацизумаб до възстановяване до < 2 g/24 часа.

Кръвоизлив (вж. точка 4.4)

В клинични изпитвания при всички показания общата честота на реакциите на кръвене степен 3–5 според NCI-CTCAE v.3 са варирали от 0,4% до 6,9% при пациентите, лекувани с бевацизумаб, в сравнение с до 4,5% от пациентите с химиотерапия в контролната група.

В клинично изпитване при пациенти с персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на шийката на матката (проучване GOG-0240), реакции на кръвене степен 3–5 се съобщават при 8,3% от пациентите, лекувани с бевацизумаб в комбинация с паклитаксел и топотекан, в сравнение с до 4,6% от пациентите, лекувани с паклитаксел и топотекан.

Хеморагичните реакции, които са наблюдавани при 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 в изпитванията при пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC). Възможните рискови фактори включват сквамозноклетъчна хистология, лечение с антиревматични/противовъзпалителни вещества, лечение с антикоагуланти, предшестващо лъчелечение, терапия с бевацизумаб, анамнеза на атеросклероза, централна локализация на тумора и кавитация на туморите преди или по време на лечението. Единствените показатели, които показват статистически значима корелация с кръвенето, са терапията с бевацизумаб и сквамозноклетъчната хистология. Пациентите с NSCLC с известна сквамозноклетъчна хистология или със смесен клетъчен тип с преобладаваща сквамозноклетъчна хистология са изключени от последващите изпитвания фаза III, като са включени пациенти с неизвестна туморна хистология.

При пациентите с NSCLC, 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 завършват с летален изход.

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 тумор.

Кръвоизлив, свързан с тумор, се наблюдава рядко и при други видове тумори и локализации, включително 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 при пациенти с различен вид тумори, 3 от 91 пациенти (3,3%) с метастази в мозъка са получили кървене в ЦНС (всичките степен 4) при лечение с бевацизумаб, в сравнение с 1 случай (степен 5) от 96 пациенти (1%), които са без експозиция на бевацизумаб. В две последващи изпитвания (които включват около 800 пациенти) при пациенти с лекувани метастази в мозъка по време на междинния анализ на безопасността, се съобщава за един случай при пациент с кръвоизлив в ЦНС степен 2 от общо 83 участници, 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. Това са най-често епистаксис степен 1 съгласно NCICTCAE 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 предполагат, че честотата на малките кожно-лигавични кръвоизливи (напр. епистаксис) може да бъде зависима от дозата.

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

Тромбоемболия (вж. точка 4.4)

Артериална тромбоемболия

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

В клиничните изпитвания общата честота на артериални тромбоемболични реакции достига 3,8% в рамената с бевацизумаб, в сравнение с до 2,1% в контролните рамена. Има съобщения за летален изход при 0,8% от пациентите, лекувани с бевацизумаб, в сравнение с 0,5% от пациентите, получаващи само химиотерапия. Мозъчно-съдови инциденти (включително преходни исхемични атаки) се съобщават при до 2,7% от пациентите, лекувани с бевацизумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение с до 0,5% от пациентите, лекувани само с химиотерапия. 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, лекувани само с химиотерапия.

В 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.

Венозна тромбоемболия

Честотата на венозни тромбоемболични реакции при клиничните изпитвания е подобна 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, белодробна емболия и тромбофлебит.

В 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% в контролните рамена.

Съобщава се 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, рецидивирал или метастатичен рак на шийката на матката).

От клинично изпитване при пациенти с персистиращ, рецидивирал или метастатичен рак на шийката на матката (изследване GOG-0240), венозни тромбоемболични реакции от степен 3–5 се съобщават при 15,6% от пациентите, лекувани с бевацизумаб в комбинация с паклитаксел и цисплатин, в сравнение с до 7,0% от пациентите, лекувани с паклитаксел и цисплатин.

Пациентите, 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 тя възниква предимно при пациентите 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 съобщава ЗСН степен 3 (NCI-CTCAE v.3) или по-висока при до 3,5% от пациентите, лекувани с бевацизумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение с до 0,9% в контролните рамена. При пациентите в проучване AVF3694g, получаващи антрациклини едновременно с бевацизумаб, честотата на ЗСН степен 3 или по-висока, съответно в рамената с бевацизумаб и контролните рамена, е подобна на тази в другите проучвания при метастатичен рак на гърдата: 2,9% в рамото с антрациклин + бевацизумаб и 0% в рамото с антрациклин + плацебо. Освен това в проучване 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 на mBC, са показали подобрене на симптомите и/или на левокамерната функция след подходяща медикаментозна терапия.

При повечето клинични изпитвания на бевацизумаб пациентите с предшестваща ЗСН по NYHA (New York Heart Association) II – IV са били изключени, поради това няма налична 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 рамена е по-висока от наблюдаваната преди това при терапия с доксорубицин, честотата е по-висока в рамото с R-CHOP плюс бевацизумаб. Тези резултати предполагат внимателно наблюдение и прецизна оценка на сърдечния статус на пациентите с кумулативни дози доксорубицин над 300 mg/m², когато е комбиниран с бевацизумаб.

Реакции на свръхчувствителност (включително анафилактичен шок)/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 при 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 шийката на матката (изследване GOG-0240), инфекции степен 3–5 се съобщават при до 24% от пациентите, лекувани с бевацизумаб в комбинация с паклитаксел и топотекан, в сравнение с не повече от 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 $\geq$ 30 mIU/ml и отрицателен тест за бременност при измерване на β -HCG в серума, е оценена при 295 жени в предменопауза. Нови случаи на овариална недостатъчност се съобщават при 2,6% от пациентките в mFOLFOX-6 групата, в сравнение с 39% в групата mFOLFOX-6 + бевацизумаб. След преустановяване на лечението с бевацизумаб, овариалната функция се възстановява при 86,2% от тези оценени жени. Дългосрочните ефекти от лечението с бевацизумаб върху фертилитета не са известни.

Лабораторни отклонения

Лечението с бевацизумаб 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 старческа възраст

В рандомизирани клинични изпитвания възрастта > 65 години се свързва с повишен риск от развитие на артериални тромбоемболични реакции, включително мозъчносъдови инциденти (МСИ), транзиторни исхемични атаки (ТИА) и инфаркт на миокарда (ИМ). Други реакции, наблюдавани с по-висока честота при пациенти над 65, са левкопения степен 3–4 и тромбоцитопения (NCI-CTCAE v.3); и всички степени неутропения, диария, гадене, главоболие и умора, в сравнение с възрастните ≤ 65 години, лекувани с бевацизумаб (вж. точки 4.4 и 4.8 в „Тромбоемболия“). 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 едно проучване при пациентки с резистентен на платина рецидивирал рак на яйчниците се съобщава също и за алоpecia, възпаление на лигавиците, периферна сензорна невропатия, протеинурия и хипертония, които възникват с честота най-малко с 5% по-висока в рамото с СТ + BV при пациентките, лекувани с бевацизумаб, на възраст ≥ 65 години, в сравнение с болните, лекувани с бевацизумаб, на възраст < 65 години.

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 старческа 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 на възраст под 18 години не са установени.

В проучване BO25041 на бевацизумаб, който е добавен към постоперативно лъчелечение (ЛЛ) със съпътстващо и 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 бевацизумаб.

В проучване 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.

Бевацизумаб 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.

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 заздравяването 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 (чести), 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 „Реакции на свръхчувствителност (включително анафилактичен шок)/реакции към инфузията“ по-горе) Анафилактичен шок (редки) (вж. също точка 4.4)
Нарушения на нервната система	Хипертонична енцефалопатия (много редки) (вж. също точка 4.4 и „Хипертония“ в точка 4.8) Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES), (редки) (вж. също точка 4.4).
Съдови нарушения	Бъбречна тромботична микроангиопатия със или без съпътстващо приложение на сунитиниб и хиалинна оклузивна гломерулна микроангиопатия, която може клинично да се прояви като протеинурия (с неизвестна честота). За допълнителна информация за протеинурията вижте точка 4.4 и „Протеинурия“ в точка 4.8.
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 случаи на остеонекроза на челюстта (ONJ) при пациенти, лекувани с бевацизумаб, повечето от които възникват при пациенти с идентифицирани рискови фактори за ONJ, по-специално експозиция на интравенозни бифосфонати и/или анамнеза на 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 бевацизумаб (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 на всеки 2 седмици), се свързва с тежка мигрена при няколко пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични и имуномодулиращи средства, антинеопластични средства, моноклонални антитела и антицяло лекарствени конюгати, АТС код: L01FG01

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

Механизъм на действие

Бевацизумаб се свързва със съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), основният 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 антицяло на ксенотрансплантирани модели на рак при голи мишки е довело до екстензивна антитуморна активност при рак при човека, включително на дебелото черво, млечната жлеза, панкреаса и простатата. Прогресията на метастатичното заболяване е потисната и микроваскуларният пермеабилитет е намален.

Клинична ефикасност и безопасност

Метастатичен карцином на дебелото черво или ректума (mCRC)

Безопасността и ефикасността на препоръчителната доза (5 mg/kg телесно тегло всеки две седмици) при метастатичен карцином на дебелото черво или ректума са проучени в три рандомизирани, активно контролирани клинични изпитвания в комбинация с първа линия химиотерапия на основата на флуоропиримидин. 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 били оптималните кандидати за първа линия на лечение с иринотекан.

Проведени са три допълнителни проучвания с бевацизумаб при пациенти с mCRC:

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: бевацизумаб 7,5 mg/kg телесно тегло на всеки 3 седмици в комбинация с капецитабин перорално и оксалиплатин интравенозно (XELOX) или бевацизумаб 5 mg/kg на всеки 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 на всеки 2 седмици в комбинация с левковорин и 5-флуороурацил болус, последвано от инфузия на 5-флуороурацил и оксалиплатин интравенозно (FOLFOX-4) при пациенти, които не са лекувани с бевацизумаб.
- ML18147: бевацизумаб 5,0 mg/kg телесно тегло на всеки 2 седмици или бевацизумаб 7,5 mg/kg телесно тегло на всеки 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, двойносляпо, активно контролирано клинично изпитване фаза III за оценка на бевацизумаб в комбинация с IFL като първа линия лечение 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 на всеки 2 седмици, рамо 2). Трета група от 110 пациенти получава болус 5-FU/FA + бевацизумаб (рамо 3). Набирането на пациенти в рамо 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. Леченията във всички рамена са продължили до прогресия на заболяването. Общата средна възраст е 59,4 години; 56,6% от пациентите са с функционален статус по ECOG 0; 43% имат стойност 1, а 0,4% имат стойност 2. 15,5% получават предварително лъчелечение, а 28,4% са лекувани преди това с химиотерапия.

Първичният показател за ефикасност на клиничното изпитване е общата преживяемост. Добавянето на бевацизумаб към IFL води 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 определени 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 клинично изпитване AVF2107g

	AVF2107g	
	Рамо 1 IFL + плацебо	Рамо 2 IFL + бевацизумаб ^a
Брой пациенти	411	402
Обща преживяемост		
Медиана на времето (месеци)	15,6	20,3
95% CI	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 всеки 2 седмици.

^b По отношение на контролното рамо.

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

AVF2192g

Това е рандомизирано, двойносляпо, 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 рамото с 5-FU/FA + плацебо и 104 пациенти в рамото с 5-FU/FA + бевацизумаб (5 mg/kg на всеки 2 седмици). Всички лечения са продължили до прогресия на заболяването. Добавянето на бевацизумаб 5 mg/kg на всеки две седмици към 5-FU/FA води до по-висока честота на обективен отговор, значимо 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, открито 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 получават преди това химиотерапия, а 14% са с предшестващо лъчелечение. Седемдесет и един пациенти са рандомизирани да получават болус 5-FU/FA или 5-FU/FA + бевацизумаб (5 mg/kg на всеки 2 седмици). Трета група от 33 пациенти получават болус 5-FU/FA + бевацизумаб (10 mg/kg на всеки 2 седмици). Пациентите са лекувани до прогресия на заболяването. Първичните крайни точки на клиничното изпитване са честотата на обективен отговор и преживяемостта без прогресия на заболяването. Добавянето на бевацизумаб 5 mg/kg през две седмици към 5-FU/FA води до по-висока честота на обективен отговор, по-продължителна преживяемост без прогресия на заболяването и тенденция към по-продължителна преживяемост в сравнение с химиотерапията с 5-FU/FA самостоятелно (вж. таблица 5). Тези данни за ефикасност отговарят на резултатите от изпитване AVF2107g.

Данните за ефикасността от изпитвания AVF0780g и AVF2192g, изследващи бевацизумаб в комбинация с химиотерапия с 5-FU/FA, са обобщени в таблица 5.

Таблица 5 Резултати за ефикасност за клинични изпитвания 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% CI				10,35 – 16,9 5	13,63 – 19,3 2
Коефициент на риск ^b	-	0,52	1,01		0,79
р-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
р-стойност	-	0,0049	0,217		0,0002
Обща честота на отговор					
Честота (процент)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95% CI	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
р-стойност		0,029	0,43		0,055
Продължителност на отговора					
Медиана на времето (месеци)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 перцентил (месеци)	5,5 – NR	6,1 – NR	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

^a 5 mg/kg на всеки 2 седмици.

^b 10 mg/kg на всеки 2 седмици.

^в По отношение на контролното рамо.

NR = не е достигнато.

NO16966

Това е фаза III, рандомизирано, двойносляпо (по отношение на бевацизумаб) клинично изпитване, изследващо бевацизумаб 7,5 mg/kg в комбинация с капецитабин перорално и оксалиплатин интравенозно (XELOX), прилагано по 3-седмична схема; или бевацизумаб 5 mg/kg в комбинация с левковорин с 5-флуороурацил болус, последвано от 5-флуороурацил в инфузия с оксалиплатин интравенозно (FOLFOX-4), прилагано по 2-седмична схема.

Изпитването се състои от две части: начална отворена част с 2 рамена (част I), в която пациентите са рандомизирани в две различни терапевтични групи (XELOX и FOLFOX-4) и последваща част с 4 рамена, 2 x 2 факторална, (част II), при която пациентите са рандомизирани в четири терапевтични групи (XELOX + плацебо, FOLFOX-4 + плацебо, XELOX + бевацизумаб, FOLFOX-4 + бевацизумаб). В част II назначението на лечението е двойносляпо по отношение на бевацизумаб.

Приблизително 350 пациенти са рандомизирани във всяко от 4-те рамена на изпитването в част II на изпитването.

Таблица 6 Схеми на лечение в изпитване NO16966 (mCRC)

	Лечение	Начална доза	Схема
FOLFOX-4 или FOLFOX-4 + бевацизумаб	Оксалиплатин Левковорин 5-флуороурацил	85 mg/m ² интравенозно 2 ч. 200 mg/m ² интравенозно 2 ч. 400 mg/m ² интравенозно болус, 600 mg/m ² интравенозно 22 ч.	Оксалиплатин в ден 1 Левковорин в ден 1 и 2 5-флуороурацил интравенозно болус/инфузия, всеки в ден 1 и 2
	Плацебо или бевацизумаб	5 mg/kg интравенозно 30-90 min	Ден 1, преди FOLFOX-4, всеки 2 седмици
XELOX или XELOX + бевацизумаб	Оксалиплатин Капецитабин	130 mg/m ² интравенозно 2 ч. 1 000 mg/m ² перорално два пъти дневно	Оксалиплатин в ден 1 Капецитабин перорално два пъти дневно за 2 седмици (последвано от 1 седмица без лечение)
	Плацебо или бевацизумаб	7,5 mg/kg интравенозно 30-90 min	Ден 1, преди XELOX, на всеки 3 седмици
5-флуороурацил: интравенозно болусна инжекция незабавно след левковорин			

Първичният показател за ефикасност в изпитването е продължителността на преживяемостта без прогресия. Първичните цели на това изпитване са две: да се докаже, че XELOX е не по-малко ефикасна 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 доказана не по-малка 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 доказана по-добра ефикасност в групите с бевацизумаб в сравнение с рамената само с химиотерапия по отношение на преживяемостта без прогресия в ITT популацията (таблица 7).

Вторичните анализи на преживяемост без прогресия (PFS) на заболяването, въз основа на оценка на отговорите „по време на лечението“, потвърждават значимо по-голямата клинична полза при пациентите, лекувани с бевацизумаб (анализите са показани в таблица 7), което съответства на статистически значимата полза, наблюдавана в 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 PFS**	8,0	9,4	0,0023
Коефициент на риск (97,5% CI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Вторични крайни точки			
Медиана на PFS (при лечение)**	7,9	10,4	< 0,0001
Коефициент на риск (97,5% CI)	0,63 (0,52–0,75)		
Обща честота на отговор (оценка на изследователя)**	49,2%	46,5%	
Медиана на обща преживяемост *	19,9	21,2	0,0769
Коефициент на риск (97,5% CI)	0,89 (0,76–1,03)		

* Анализ на общата преживяемост при прекъсване на клиничното изпитване 31 януари 2007 г.

** Първичен анализ при прекъсване на клиничното изпитване 31 януари 2006 г.

^a по отношение на контролното рамо

В подгрупата със схема на лечение FOLFOX медианата на PFS е 8,6 месеца при плацебо и 9,4 месеца при пациентите, лекувани с бевацизумаб, HR = 0,89; 97,5% CI = [0,73; 1,08]; p-стойност = 0,1871, съответните резултати в подгрупата със схема на лечение XELOX са 7,4 спрямо 9,3 месеца, HR = 0,77; 97,5% CI = [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 FOLFOX, HR = 0,94; 97,5% CI = [0,75; 1,16]; p-стойност = 0,4937, съответните резултати в подгрупата със схема на лечение XELOX са 19,2 спрямо 21,4 месеца, HR = 0,84; 97,5% CI = [0,68; 1,04]; p-стойност = 0,0698.

ECOG E3200

Това е рандомизирано, активно контролирано, открито клинично изпитване фаза III, изследващо бевацизумаб 10 mg/kg в комбинация с левковорин с 5-флуороурацил болус и след това инфузия с 5-флуороурацил, с оксалиплатин интравенозно (FOLFOX-4), прилагани по 2-седмична схема при вече лекувани пациенти (втора линия) с авансирал колоректален карцином. В групите с химиотерапия в схемата с FOLFOX-4 са използвани същите дози и схема, показана в таблица 6 за клинично изпитване NO16966.

Първичният показател за ефикасност в изпитването е общата преживяемост, определена като времето от рандомизиране до смърт поради каквато и да е причина. Осемстотин двадесет и девет пациенти са рандомизирани (292 FOLFOX-4, 293 бевацизумаб + FOLFOX-4 и 244 бевацизумаб монотерапия). 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 клинично изпитване E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + бевацизумаб ^a
Брой пациенти	292	293
Обща преживяемост		
Медиана (месеци)	10,8	13,0
95% CI	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Коефициент на риск ^б	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 на всеки 2 седмици

^b по отношение на контролното рамо

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

ML18147

Това е рандомизирано, контролирано открито клинично изпитване фаза III, изследващо приложението на бевацизумаб 5,0 mg/kg на всеки 2 седмици или 7,5 mg/kg на всеки 3 седмици в комбинация с химиотерапия на основа на флуоропиримидин спрямо самостоятелно приложение на химиотерапия на основа на флуоропиримидин при пациенти с mCRC, които са прогресирали при първа линия на лечение със схема, съдържаща бевацизумаб.

Пациентите с хистологично потвърден mCRC и прогресия на заболяването са рандомизирани 1:1 в рамките на 3 месеца след преустановяване на първата линия на лечение с бевацизумаб за получаване на химиотерапия на основата на флуоропиримидин/оксалиплатин или флуоропиримидин/иринотекан (смяната на химиотерапията е в зависимост от първата линия на химиотерапия) със или без бевацизумаб. Лечението е прилагано до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. Измерител на първичния резултат 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 на основа на флуоропиримидин води до статистически значимо удължаване на преживяемостта при пациенти с mCRC, които са прогресирали при първа линия на лечение със схема, съдържаща бевацизумаб (ITT = 819) (вж. таблица 9)

Таблица 9 Резултати за ефикасност в клинично изпитване 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 риск (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 (ORR)		
Пациенти, включени в анализа	406	404
Честота	3,9%	5,4%
	(p-стойност = 0,3113)	

^a 5,0 mg/kg на всеки 2 седмици или 7,5 mg/kg на всеки 3 седмици

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

Проучване E3200 използва еквивалентна доза бевацизумаб от 5 mg/kg седмично при пациенти, нелекувани с бевацизумаб, докато проучване ML18147 използва еквивалентна доза бевацизумаб от 2,5 mg/kg седмично 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, предшестваща експозиция на бевацизумаб и химиотерапевтичните схеми. И двете еквивалентни дози бевацизумаб – 5 mg/kg седмично и 2,5 mg/kg седмично, водят до статистически значима полза по отношение на OS (HR 0,751 при проучване E3200; HR 0,81 при проучване ML18147) и PFS (HR 0,518 при проучване E3200; HR 0,68 при проучване ML18147). По отношение на безопасността се наблюдава по-висока обща честота на нежелани реакции от степен 3–5 в проучване E3200 в сравнение с проучване ML18147.

Метастатичен рак на млечната жлеза (mBC)

Две големи клинични изпитвания фаза III са предназначени да изследват ефекта от лечението с бевацизумаб в комбинация с две отделни химиотерапевтични средства, измерен чрез първична крайна точка - ПБП. Клинично изразено и статистически значимо подобрение на ПБП е наблюдавано 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 % CI 0,343; 0,516)
- Изпитване AVF3694g (капецитабин)

- увеличаване на медианата на ПБП от 2,9 месеца, HR 0,69 (p = 0,0002; 95 % CI 0,56; 0,84)

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

ECOG E2100

Изпитването E2100 е открито, 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 за локално рецидивиращо и метастатично заболяване. Пациентите са рандомизирани за лечение с паклитаксел самостоятелно (90 mg/m² интравенозно в продължение на 1 час веднъж седмично за три от четири седмици) или в комбинация с бевацизумаб (10 mg/kg интравенозна инфузия на всеки две седмици). Разрешено е предишно хормонално лечение на метастатичното 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 HER2-отрицателни (90%), като малък брой пациенти (8%) са с неизвестен статус или доказано HER2-положителни (2%), които преди това са били лекувани или са преценени като неподходящи за лечение с трастузумаб. Освен това, 65% от пациентите са получили адювантна химиотерапия, включително предшествващо лечение с таксани при 19% и с антрациклини при 49%. Пациентите с метастази в централната нервна система, включително с предшествващо 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 рамена на изпитването са подобни.

Първичната крайна точка на това изпитване е преживяемост без прогресия (PFS), въз основа на оценката на изследователите на 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 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 PFS (месеци)	5,8	11,4	5,8	11,3
Коефициент на риск (95% CI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
р-стойност	< 0,0001		< 0,0001	
Честота на отговор (за пациенти с измеримо заболяване)				
	Оценка на изследователя		IRF оценка	
	Паклитаксел (n = 273)	Паклитаксел/ бевацизумаб (n = 252)	Паклитаксел (n = 243)	Паклитаксел/бева цизумаб (n = 229)
% пациенти с обективен отговор	23,4	48,0	22,2	49,8
р-стойност	< 0.0001		< 0.0001	

* първичен анализ

Обща преживяемост		
	Паклитаксел (n = 354)	Паклитаксел/бевацизумаб (n = 368)
Медиана на OS (месеци)	24,8	26,5
Коефициент на риск (95% CI)	0,869 (0,722; 1,046)	
р-стойност	0,1374	

Клинична полза от лечението с бевацизумаб, измерена чрез PFS, 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 (ER)).

AVF3694g

Проучване 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 на лечение на пациенти с HER2-отрицателен метастазирал или локално рецидивиращ рак на гърдата.

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

Това проучване включва фаза на заслепено лечение, незадължителна открита фаза след прогресия и фаза на 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 (IRC).

Резултатите в това клинично изпитване от крайните анализи, определени в протокола, за преживяемостта без прогресия 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 капецитабин + бевацизумаб.

Таблица 11 Резултати за ефикасност при проучване AVF3694g: – капецитабин^a и бевацизумаб/ плацебо (Cap+ бевацизумаб/Pl)

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

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

^б 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 преди 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 (NSCLC)

Първа линия на лечение на несквамозен NSCLC в комбинация с химиотерапия на основата на платина

Безопасността и ефикасността на бевацизумаб, добавен към химиотерапия на основата на платина, при лечение от първа линия при пациенти с несквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC), са изследвани в изпитвания E4599 и BO17704. Изпитване E4599 с доза от 15 mg/kg бевацизумаб през 3 седмици 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, което оценява бевацизумаб като лечение от първа линия при пациенти с локално

авансирал (стадий IIIb със злокачествен плеврален излив), метастатичен или рецидивиращ NSCLC, с различна от преобладаваща сквамозноклетъчна хистология.

Пациентите са рандомизирани за лечение с химиотерапия на основата на платина (паклитаксел 200 mg/m² и карбоплатин AUC = 6,0, прилагани и двете чрез интравенозна инфузия (паклитаксел/карбоплатин, ПК) на 1-ви ден на всеки 3-седмичен цикъл в продължение на най-много 6 цикъла или с ПК в комбинация с бевацизумаб в доза от 15 mg/kg интравенозна инфузия на 1-ви ден от всеки 3-седмичен цикъл. След завършване на шест цикъла химиотерапия с карбоплатин-паклитаксел или след преждевременно преустановяване на химиотерапията пациентите от рамото с бевацизумаб + карбоплатин-паклитаксел са продължили да получават бевацизумаб като монотерапия през 3 седмици до прогресия на заболяването. 878 пациенти са рандомизирани в двете рамена.

По време на изпитването 32,2% (136/422) от пациентите, участващи в него, са получавали 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 изпитване E4599

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

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

BO17704

Изпитване BO17704 е рандомизирано, двойносляпо изпитване фаза III на бевацизумаб, добавен към цисплатин и гемцитабин, в сравнение с плацебо, цисплатин и гемцитабин при пациенти с локално авансирал (стадий IIIb с метастази в супраклавикуларен лимфен възел или злокачествен плеврален или перикардиален излив), метастатичен или рецидивиращ несквамозен NSCLC, 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 основата на платина, цисплатин 80 mg/m² интравенозна инфузия на ден 1-ви и гемцитабин 1 250 mg/m² интравенозна инфузия на ден 1-ви и 8-ми от цикъла през 3 седмици в продължение на най-много 6 цикъла (цисплатин/гемцитабин, ЦГ) с плацебо или ЦГ с бевацизумаб в доза от 7,5 или 15 mg/kg интравенозна инфузия на ден 1-ви от всеки 3-седмичен цикъл. В групите с бевацизумаб пациентите са получавали бевацизумаб самостоятелно на всеки 3 седмици до прогресия на

заболяването или до появата на неприемлива токсичност. Резултатите от изпитването показват, че 94% (277/296) от пациентите, които са подлежали на включване, са продължили да получават бевацизумаб самостоятелно в цикъл 7. Голям процент от пациентите (приблизително 62%) са продължили да получават различни видове противоракова терапия, невключена в протокола на изпитването, което може да е повлияло анализа на общата преживяемост.

Резултатите за ефикасност са представени в таблица 13.

Таблица 13 Резултати за ефикасност в изпитване BO17704

	Цисплатин/ гемцитабин + плацебо	Цисплатин/гемцитабин + бевацизумаб 7,5 mg/kg всеки 3 седмици	Цисплатин/ гемцитабин + бевацизумаб 15 mg/kg всеки 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)
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]

^a пациенти с измеримо заболяване на изходно ниво

Лечение от първа линия на несквамозен NSCLC с EGFR активиращи мутации в комбинация с ерлотиниб

JO25567

Проучване JO25567 е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване фаза II, проведено в Япония за оценка на ефикасността и безопасността на бевацизумаб, използван в допълнение към ерлотиниб при пациенти с несквамозен NSCLC с EGFR активиращи мутации (делеция в екзон 19 или мутация в екзон 21 L858R), които не са получавали предходна системна терапия за степен IIIB/IV или рецидивиращо заболяване.

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (PFS) въз основа на оценка от независим преглед на данните. Вторичните крайни точки включват общата преживяемост, степен на повлияване, степен на контрол на заболяването, продължителност на повлияване и безопасност.

Статусът на EGFR мутацията е определен за всеки пациент преди скрининга и 154 пациента са рандомизирани да получават или ерлотиниб + бевацизумаб (ерлотиниб 150 mg перорално дневно + бевацизумаб [15 mg/kg интравенозно всеки 3 седмици]) или ерлотиниб монотерапия (150 mg перорално дневно) до прогресия на заболяването (PD) или неприемлива токсичност. При липса на PD прекратяването на един от компонентите на лечение в проучването в рамото с ерлотиниб + бевацизумаб не води до преустановяване на друг компонент на лечението в проучването, както е указано в протокола на проучването.

Резултатите за ефикасност са представени в таблица 14.

Таблица 14 Резултати за ефикасност за проучване JO25567

	Ерлотиниб N = 77 [#]	Ерлотиниб + бевацизумаб N = 75 [#]
PFS [^] (месеци)		
Медиана	9,7	16,0
Коефициент на риск (95% CI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-стойност	0,0015	
Обща честота на отговор		
Честота (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
p-стойност	0,4951	
Обща преживяемост* (месеци)		
Медиана	47,4	47,0
Коефициент на риск (95% CI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-стойност	0,3267	

[#] Общо 154 пациенти (функционален статус по ECOG 0 или 1) са рандомизирани. Двама от рандомизираните пациенти прекратяват участие в проучването преди получаването на лечение в проучването.

[^] Заслепен независим преглед (дефиниран в протокола първичен анализ).

* Експлоаторен анализ: краен анализ на OS към датата на заключване на базата данни на клиничното изпитване 31 октомври 2017 г., прил. 59% от пациентите са починали.
CI, доверителен интервал; HR, коефициент на риск от нестратифициран Cox регресионен анализ; NR, не е достигнато.

Авансирал и/или метастатичен бъбречноклетъчен карцином (mRCC)

Бевацизумаб в комбинация с интерферон алфа-2а за лечение от първа линия на авансирал и/или метастатичен бъбречноклетъчен карцином (BOI7705)

Това е рандомизирано, двойносляпо 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 mRCC. 649 рандомизирани пациенти (641 лекувани) са със статус на представяне по Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$, липса на метастази в ЦНС и адекватна функция на органите. На пациентите е извършена нефректомия за първичен карцином на бъбречните клетки. Бевацизумаб 10 mg/kg е прилаган на всеки 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 по Motzer, като групите за лечение са балансирани добре по отношение на прогностичните фактори.

Първичната крайна точка е общата преживяемост с вторични крайни точки на изпитването, които включват преживяемост без прогресия. Добавянето на бевацизумаб към IFN-алфа-2а значително повишава PFS 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). Голям процент от пациентите (приблизително 63% IFN/плацебо; 55% бевацизумаб/IFN) са получили различни неспецифични видове противотуморно лечение след изпитването, включително антинеопластични средства, които може да са се отразили на анализа на общата преживяемост.

Резултатите за ефикасност са представени в таблица 15.

Таблица 15 Резултати за ефикасност в изпитване BO17705

	BO17705	
	Плацебо + IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Брой пациенти	322	327
Преживяемост без прогресия Медиана (месеци) Коефициент на риск 95% CI	5,4 0,63 0,52; 0,75 (p-стойност < 0,0001)	10,2
Честота на обективен отговор (%) при пациенти с измеримо заболяване N Честота на отговор	289 12,8% (p-стойност < 0,0001)	306 31,4%
Обща преживяемост Медиана (месеци) Коефициент на риск 95% CI	21,3 0,91 0,76; 1,10 (p-стойност 0,3360)	23,3

^a Интерферон алфа-2а 9 MIU 3х/седмица

^b Бевацизумаб 10 mg/kg на всеки 2 седмици

Експлораторен многовариантен Cox регресионен модел, който използва обратна селекция, показва, че следните изходни прогностични фактори са силно свързани с преживяемостта, независимо от лечението: пол, брой на бели кръвни клетки, тромбоцити, загуба на тегло през 6-те месеца преди включването в изпитването, брой на местата с метастази, сумата на най-големите диаметри на таргетните лезии, скор по Motzer. Коригирането според тези изходни фактори води до коефициент на риск от лечението от 0,78 (95% CI [0,63; 0,96], p = 0,0219), показващ намаление с 22% на риска от смърт при пациентите в групата с бевацизумаб + IFN алфа-2а в сравнение с рамото с IFN алфа-2а.

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

AVF2938

Това е рандомизирано, двойносляпо клинично изпитване фаза II, изследващо бевацизумаб 10 mg/kg в 2-седмична схема, със същата доза бевацизумаб в комбинация с ерлотиниб 150 mg дневно при пациенти с метастатичен светлоклетъчен mRCC. Общо 104 пациенти са рандомизирани за лечение в това изпитване, 53 с бевацизумаб 10 mg/kg на всеки 2 седмици плюс плацебо и 51 с бевацизумаб 10 mg/kg на всеки 2 седмици плюс ерлотиниб 150 mg дневно. Анализът на първичната крайна точка не показва разлика между рамото с бевацизумаб + плацебо и рамото с бевацизумаб + ерлотиниб (медиана на PFS 8,5 спрямо 9,9 месеца). Седем пациенти във всяко рамо са с обективен отговор. Добавянето на ерлотиниб към бевацизумаб не е довело до подобрене на OS (HR = 1,764; p = 0,1789), продължителността на обективен отговор (6,7 срещу 9,1 месеца) или времето до прогресиране на симптомите (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 бевацизумаб 3 mg/kg всеки 2 седмици (n = 39), 10 mg/kg всеки 2 седмици (n = 37) или плацебо (n = 40). Междинният анализ е показал, че има значимо удължаване на времето до прогресия на заболяването в групата с 10 mg/kg в сравнение с групата с плацебо (коефициент на риск 2,55; $p < 0,001$). Има малка разлика с гранична статистическа значимост между времето до прогресия на заболяването в групата с 3 mg/kg и при групата с плацебо (коефициент на риск 1,26; $p = 0,053$). Четирима пациенти са с обективен (частичен) отговор и всички те са получавали бевацизумаб в доза от 10 mg/kg; честотата на обективен отговор за дозата от 10 mg/kg е 10%.

Епителен карцином на яйчниците, фалопиевите тръби и първичен перитонеален карцином

Първа линия на лечение на карцином на яйчниците

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

GOG-0218

Клиничното проучване GOG-0218 е фаза III многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с три групи, оценяващо ефекта на добавяне на бевацизумаб към одобрената химиотерапевтична схема (карбоплатин и паклитаксел), при пациентки с напреднал (Стадии IIIB, IIIC и IV, според версията за стадиране по FIGO от 1988 г.) епителен карцином на яйчниците, фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином.

Пациентките, които са получавали предшестваша терапия с бевацизумаб или предшестваша системна противоракова терапия за карцином на яйчниците (напр. химиотерапия, терапия с моноклонални антитела, терапия с инхибитори на тирозин киназата или хормонална терапия), или предшествашо лъчелечение на корема или таза, са изключени от проучването.

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

- CPP група: 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
- CPB15 група: Пет цикъла с бевацизумаб (15 mg/kg на 3 седмици, започнали 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
- CPB15+ група: Пет цикъла с бевацизумаб (15 mg/kg на 3 седмици, започнали от цикъл 2), в комбинация с карбоплатин (AUC 6) и паклитаксел (175 mg/m²), в продължение на 6 цикъла, последвани от продължителна употреба на бевацизумаб (15 mg/kg на 3 седмици), като монотерапия, общо до 15 месеца.

Повечето от пациентите, включени в проучването, са от бялата раса (87 % и в трите групи); средната възраст е 60 години в CPP и CPB15 групите и 59 години в CPB15+ групата, а 29% от пациентите в CPP или CPB15 и 26% в CPB15+групата са над 65-годишна възраст. Общо приблизително 50% от пациентките имат 0 точки по GOG PS на изходно ниво, 43% имат 1 точка по GOG PS и 7% - 2 точки по GOG PS. Повечето пациенти имат ЕОС (82% при CPP и CPB15, 85 % при CPB15+), следвано от PPC (16% при CPP, 15% при CPB15, 13% при CPB15+) и FTC (1% при CPP, 3% при CPB15, 2% при CPB15+). Повечето от пациентите са имали серозен хистологичен тип аденокарцином (85% при CPP и CPB15, 86% при CPB15+). Общо приблизително 34% от пациентите са FIGO стадий III, 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 или нивата на СА 125, или на симптоматично влошаване по протокола. В допълнение е проведен предварително специфициран анализ на данните, оценяващи СА-125 прогресията на събитията, както и независим преглед на ПБП, определена от резултатите от скенера.

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, получавали бевацизумаб в доза 15 mg/kg на 3 седмици, в комбинация с химиотерапия и продължили да получават само бевацизумаб (CPB15+), имат клинично изразено и статистически значимо подобрене на ПБП.

При пациентките, които са получавали само бевацизумаб в комбинация с химиотерапия и не са продължили лечение само с бевацизумаб (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 от проучване GOG-0218

Преживяемост без прогресия ¹			
	СРР (n=625)	СРВ15 (n=625)	СРВ15+ (n=623)
Медиана на ПБП (месеци)	10,6	11,6	14,7
Коефициент на риск (95% CI) ²		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
р-стойност ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Честота на действителен отговор ⁵			
	СРР (n=396)	СРВ15 (n=393)	СРВ15 + (n=403)
% пациенти с действителен 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 ОП (месеци)	40,6	38,8	43,8
Коефициент на риск (95% CI) 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, специфициран в GOG протокола (без проверка за СА-125 прогресия, 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 Едностронна log-rank р-стойност

⁴ При граница на р-стойността от 0,0116

⁵ Пациентки с измеримо заболяване на изходно 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

(без проверка за СА-125 прогресия или за терапия извън протокола [ТИП]), показва стратифициран коефициент на риск от 0,71 (95 % CI: 0,61-0,83, 1но-странна log-rank p-стойност < 0,0001), когато CPB15+ се сравнява с CPP, с медиана на ПБП 10,4 месеца в CPP групата и 14,1 месеца в CPB15+ групата.

- Първичният анализ на ПБП, според оценката на изследователя (след проверка за СА-125 прогресия и ТИП), показва стратифициран коефициент на риск от 0,62 (95 % CI: 0,52-0,75, 1-странна log-rank p-стойност < 0,0001), когато CPB15+ се сравнява с CPP, с медиана на ПБП 12,0 месеца в CPP групата и 18,2 месеца в CPB15+ групата
- Анализът на ПБП, определен от независима надзорна комисия (проверка за ТИП), показва стратифициран коефициент на риск от 0,62 (95 % CI: 0,50-0,77, 1но-странна log-rank p-стойност < 0,0001), когато CPB15+ се сравнява с CPP, с медиана на ПБП 13,1 в CPP групата и 19,1 месеца в CPB15+ групата.

Подгруповите анализи на ПБП по стадий на заболяването и състояние на регрес са обобщени в Таблица 17. Тези резултати показват нечувствителност на метода на анализ на ПБП, както е показано в Таблица 16.

Таблица 17 Резултати за ПБП¹ по стадий на заболяването и състояние на регрес от проучване GOG-0218

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

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

² С остатъчно заболяване макроскопски

³ 3,7 % от общата рандомизирана популация пациенти са имали стадий IIIB заболяване

⁴ Отнасящ се за контролната група.

BO17707 (ICON7)

BO17707 (ICON7) BO17707 е многоцентрово фаза III, рандомизирано, контролирано, открито клинично проучване с две групи, сравняващо ефекта от добавяне на бевацизумаб към карбоплатин плюс паклитаксел при пациенти след операция на епителен карцином на яйчниците, фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином FIGO стадий I или IIА (степен 3 или само чиста клетъчна хистология; n=142) или FIGO стадий IIВ - IV (всички степени и всички хистологични типове, n=1386) (NCI-CTCAE v.3). В това изпитване е използвана версията за стадиране по FIGO от 1988 г.

Пациентите, които са получавали предшестваща терапия с бевацизумаб или предшестваща системна противоракова терапия за карцином на яйчниците (напр. химиотерапия, терапия с моноклонални антитела, терапия с инхибитори на тирозин киназата или хормонална терапия) или предшестващо лъчелечение на корема или таза, са изключени от проучването.

Общо 1528 пациентки са рандомизирани на равни части към следните две групи:

- СР група: Карбоплатин (AUC 6) и паклитаксел (175 mg/m²) в продължение на 6 цикъла с продължителност от 3 седмици
- СРВ7.5+ група: Карбоплатин (AUC 6) и паклитаксел (175 mg/m²) в продължение на 6 цикъла от 3 седмици плюс бевацизумаб (7,5 mg/kg на 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 били 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 имали ECOG PS - 1; 7% от пациентките във всяка група на лечение са имали ECOG PS - 2. Повечето от пациентите са имали ЕОС (87,7%), следвано от РРС (6,9%) и FTC (3,7%) или комбинация от трите (1,7%). Повечето пациенти са били FIGO стадий III (и двете 68%), следвани от FIGO стадий IV (13% и 14%), FIGO стадий II (10% и 11%) и FIGO стадий I (9% и 7%). Болшинството пациенти във всяка група на лечение (74% и 71%) са имали на изходно ниво слабо диференцирани (степен 3) първични тумори. Честотата на всеки хистологичен подтип ЕОС е подобна в групите на лечение; 69 % от пациентите във всяка група на лечение са имали серозен хистологичен тип аденокарцином.

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

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

Резултатите от това проучване са обобщени в Таблица 18.

Таблица 18 Резултати за ефикасност при проучване BO17707 (ICON7)

Преживяемост без прогресия		
Медиана ПБП (месеци) ² Коефициент на риск [95% CI] ²	СР (n=764) 16,9 0,86 [0,75; 0,98] (p-стойност = 0,0185)	СРВ7.5+ (n=764) 19,3
Честота на действителен отговор ¹		
Честота на отговор	СР (n=277) 54,9% (p-стойност = 0,0188)	СРВ7.5+ (n=272) 64,7%
Обща преживяемост ³		
Медиана (месеци) Коефициент на риск [95% CI]	СР (n=764) 58,0 0,9 [0,85; 1,15] (p-стойност = 0,8910)	СРВ7.5+ (n=764) 57,4

¹ При пациенти с измеримо заболяване на изходно ниво

- ² Анализ на ПБП, според оценката на изследователя, с крайна дата за събиране на данните 30 ноември, 2010 г.
- ³ Окончателният анализ на общата преживяемост е направен, когато 46,7 % от пациентите са починали, с крайна дата за включване в анализа 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 от 0,79 (95% CI: 0,68-0,91, 2-странна log-rank p-стойност 0,0010) с медиана на ПБП от 16,0 месеца в CP групата и 18,3 месеца в CPB7.5+ групата.

Подгруповите анализи на ПБП според стадия на заболяването и състоянието на регрес са обобщени в Таблица 19. Тези резултати показват нечувствителност на метода на първичния анализ на ПБП, както е показано в Таблица 18.

Таблица 19 Резултати за ПБП¹ според стадия на заболяването и състоянието на регрес от клинично проучване BO17707 (ICON7)

Рандомизирани пациенти в стадий III с оптимален регрес на заболяването ^{2,3}		
	CP (n=368)	CPB7.5+ (n=383)
Медиана ПБП (месеци)	17,7	19,3
Коефициент на риска (95% CI) ⁴		0,89 (0,74; 1,07)
Рандомизирани пациенти в стадий III със субоптимален регрес на заболяването ³		
	CP (n=154)	CPB7.5+ (n=140)
Медиана ПБП (месеци)	10,1	16,9
Коефициент на риск (95% CI) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
Рандомизирани пациенти в стадий IV на болестта		
	CP (n=97)	CPB7.5+ (n=104)
Медиана ПБП (месеци)	10,1	13,5
Коефициент на риск (95% CI) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

¹ Анализ на ПБП, според оценката на изследователя, с крайна дата за събиране на данните 30 ноември, 2010 г.

² Със или без остатъчно заболяване макроскопски.

³ 5,8 % от общата рандомизирана популация пациенти са имали стадий IIIB заболяване.

⁴ Отнасящ се за контролната група.

Рецидивиращ карцином на яйчниците

Ефикасността и безопасността на бевацизумаб при лечение на рецидивиращ епителен карцином на яйчниците, фалопиевите тръби и първичен перитонеален карцином, са изследвани в три проучвания фаза III (AVF4095g, MO22224 и GOG-0213) при различни популации пациенти и схеми на химиотерапия.

- AVF4095g оценява ефикасността и безопасността на бевацизумаб в комбинация с карбоплатин и гемцитабин, последвано от бевацизумаб самостоятелно при пациенти с чувствителен на платина рецидивиращ епителен карцином на яйчниците, 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 пациенти с чувствителен на платина рецидивиращ епителен карцином на яйчниците, фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином.
- MO22224 оценява ефикасността и безопасността на бевацизумаб в комбинация с паклитаксел, топотекан или пегилиран липозомен доксорубицин при пациенти с

платина-резистентен рецидивиращ епителен карцином на яйчниците, фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином.

AVF4095g

Безопасността и ефикасността на бевацизумаб при лечение на пациентки с рецидивиращ, чувствителен към лечение с платина епителен карцином на яйчниците, фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином, които не са получавали преди това химиотерапия за рецидивиращо заболяване или лечение с бевацизумаб, са изследвани в едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза III (AVF4095g). Клиничното изпитване сравнява ефекта на добавяне на бевацизумаб към химиотерапия с карбоплатин и гемцитабин и продължаване на бевацизумаб като монотерапия, до прогресия със самостоятелно 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, рецидивирал > 6 месеца след химиотерапия на основата на платина, които не са получавали химиотерапия за рецидивиралото заболяване и не са получавали предшестваща терапия с бевацизумаб, други инхибитори на VEGF или други VEGF рецептор-прицелни агенти.

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

- Карбоплатин (AUC4, ден 1) и гемцитабин (1 000 mg/m² в дни 1 и 8) и едновременно плацебо на всеки 3 седмици в продължение на 6 и до 10 цикъла, последвани от плацебо самостоятелно (на всеки 3 седмици) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност
- Карбоплатин (AUC4, ден 1) и гемцитабин (1000 mg/m² в дни 1 и 8) и едновременно бевацизумаб (15 mg/kg ден 1) на всеки 3 седмици в продължение на 6 и до 10 цикъла, последвани от бевацизумаб (15 mg/kg на всеки 3 седмици) самостоятелно, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия въз основа на преценката на изследователя с помощта на модифициран 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 клинично изпитване са обобщени в таблица 20.

Таблица 20 Резултати за ефикасност от проучване AVF4095g

Преживяемост без прогресия				
	Оценка на изследователя		Оценка на IRC	
	Плацебо+ C/G (n=242)	Бевацизумаб + C/G (n=242)	Плацебо+ C/G (n=242)	Бевацизумаб + C/G (n=242)
<i>Без проверка за ТИП</i>				
Медиана ПБП (месеци)	8,4	12,4	8,6	12,3
Коефициент на риск (95% CI)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p –стойност	<0,0001		<0,0001	
<i>Със проверка за ТИП</i>				
Медиана ПБП (месеци)	8,4	12,4	8,6	12,3
Коефициент на риск (95% CI)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p –стойност	< 0,0001		<0,0001	
Честота на действителен отговор				
	Оценка на изследователя		Оценка на IRC	
	Плацебо+ C/G (n=242)	Бевацизумаб + C/G (n=242)	Плацебо+ C/G (n=242)	Бевацизумаб + C/G (n=242)
% пациентки с действителен отговор	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p–стойност	< 0,0001		< 0,0001	
Обща преживяемост				
	Плацебо + C/G (n=242)		Бевацизумаб + C/G (n=42)	
Медиана обща преживяемост (месеци)	32,9		33,6	
Коефициент на риск (95% CI)	0,952 [0,771; 1,176]			
p-стойност	0,6479			

Подгруповите анализи на ПБП 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

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

GOG-0213

GOG-0213 е рандомизирано, контролирано, открито клинично изпитване фаза III, което изследва безопасността и ефикасността на бевацизумаб при лечение на пациенти с рецидивиращ епителен карцином на яйчниците, фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином, чувствителен към лечение с платина, които не са получавали преди това химиотерапия за рецидивиращо заболяване. Предишна антиангиогенна терапия не е изключващ критерий. Проучването оценява ефекта на добавяне на бевацизумаб към карбоплатин + паклитаксел и продължаването на бевацизумаб самостоятелно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, в сравнение със самостоятелното приложение на карбоплатин + паклитаксел.

Общо 673 пациенти са рандомизирани в еднакво съотношение към следните две групи на лечение:

- CP група: Карбоплатин (AUC5) и паклитаксел (175 mg/m² интравенозно) на всеки 3 седмици в продължение на 6 и до 8 цикъла.
- CPB група: Карбоплатин (AUC5) и паклитаксел (175 mg/m² интравенозно) и едновременно бевацизумаб (15 mg/kg) на всеки 3 седмици в продължение на 6 и до 8 цикъла, последвано от бевацизумаб (15 mg/kg на всеки 3 седмици) самостоятелно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Повечето пациенти в CP групата (80,4%) и CPB групата (78,9%) са от бялата раса. Медианата на възрастта е 60,0 години в CP групата и 59,0 години в CPB групата. По-голямата част от пациентите (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) са във възрастовата категория < 65 години. На изходно ниво повечето пациенти в двете групи на лечение са имали GOG PS 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) или 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). Функционален статус 2 по GOG на изходно ниво е съобщен при 0,9% от пациентите в CP групата и 1,2% от пациентите в CPB групата.

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} от проучване GOG-0213

Първична крайна точка		
Обща преживяемост (ОП)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Медиана на ОП (месеци)	37,3	42,6
Коефициент на риск (95% CI) (eCRF) ^a	0,823 [CI: 0,680; 0,996]	
p-стойност	0,0447	
Коефициент на риск (95% CI) (формуляр за регистрация) ^b	0,838 [CI: 0,693; 1,014]	
p-стойност	0.0683	
Вторична крайна точка		
Преживяемост без прогресия (ПБП)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Медиана ПБП (месеци)	10,2	13,8
Коефициент на риск (95% CI)	0,613 [CI: 0,521; 0,721]	
p-стойност	<0.0001	

¹ Окончателен анализ ² Туморните оценки и оценките на отговора са определени от изследователите с помощта на GOG критериите на 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 Сох, стратифицирани по продължителност на интервала без лечение с платина преди включването в това проучване, според eCRF (електронна клинична карта) и статус по отношение на вторична хирургична циторедукция 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 статуса по отношение на вторична хирургична циторедукция Да/Не.

Клиничното изпитване е постигнало своята основна цел за подобряване на ОП. Лечението с бевацизумаб с доза 15 mg/kg на всеки 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 неприемлива токсичност при данни, получени от eCRF, води до клинично изявено и статистически значимо подобрение в ОП, в сравнение с лечението с карбоплатин и паклитаксел самостоятелно.

MO22224

Проучването MO22224 оценява ефикасността и безопасността на бевацизумаб в комбинация с химиотерапия при резистентен на платина рецидивиращ епителен карцином на яйчниците, фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином. Това проучване е планирано като отворено, рандомизирано фаза III с две групи за оценка на бевацизумаб плюс химиотерапия (CT+BV) спрямо химиотерапия самостоятелно (CT).

Общо 361 пациенти са включени в това изпитване и са получили химиотерапия (паклитаксел, топотекан, или пегилиран липозомен доксорубицин (PLD)) самостоятелно или в комбинация с бевацизумаб:

- CT група (химиотерапия самостоятелно):
 - Паклитаксел 80 mg/m² като 1-часова интравенозна инфузия в дни 1, 8, 15 и 22 на всеки 4 седмици.
 - Топотекан 4 mg/m² като 30-минутна интравенозна инфузия в дни 1, 8, и 15 на всеки 4 седмици. Алтернативно може да се приложи доза от 1,25 mg/m² в продължение на 30 минути в дни 1–5 на всеки 3 седмици.
 - PLD 40 mg/m² като интравенозна инфузия със скорост 1 mg/min само в ден 1 на всеки 4 седмици. След цикъл 1, лекарственият продукт може да се прилага като 1-часова инфузия.
- CT+BV група (химиотерапия плюс бевацизумаб):
 - Избраната химиотерапия е комбинирана с бевацизумаб 10 mg/kg интравенозно на всеки 2 седмици (или бевацизумаб 15 mg/kg на всеки 3 седмици, ако се използва в комбинация с топотекан 1,25 mg/m² в дни 1–5 на всеки 3 седмици).

Подходящите за включване пациенти са имали епителен карцином на яйчниците, фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином, който е прогресирал в рамките на <6 месеца от предшестваща терапия с платина, състояща се от най-малко 4 цикъла на терапия с платина. Пациентките трябва да са имали очаквана продължителност на живот от ≥ 12 седмици и да не са получавали преди това лъчетерапия на таза и корема. Повечето пациентки са били с FIGO стадий IIIc или стадий IV. Повечето от болните в двете групи са имали ECOG функционален статус (PS) 0 (CT: 56,4% срещу CT + BV: 61,2%). Процентът на пациентките с ECOG PS от 1 или ≥ 2 е 38,7% и 5,0% в групата със CT и 29,8% и 9,0% в групата със CT + BV. Има информация за расовата принадлежност на 29,3% от пациентките, като почти всички болни са били от бялата раса. Медианата на възрастта на пациентките е 61,0 (граница: 25–84) години. Общо 16 пациентки (4,4%) са на възраст > 75 години. Общата честота на преустановяване поради нежелани събития е 8,8% в групата със CT и 43,6% в групата със CT + BV (предимно поради нежелани събития степен 2-3), а медианата на времето до преустановяване в групата със CT + BV е 5,2 месеца в сравнение с 2,4 месеца в групата със CT. Честотата на преустановяване поради нежелани събития в подгрупата пациентки на възраст > 65 години е 8,8% в групата със CT и 50,0% в групата със CT + BV. HR за ПБП е 0,47 (95% CI: 0,35; 0,62) и 0,45 (95% CI: 0,31; 0,67) в подгрупите < 65 и ≥ 65 съответно.

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия, с вторични крайни точки, включващи степен на обективно повлияване и обща преживяемост. Резултатите са представени в Таблица 23.

Таблица 23 Резултати за ефикасност от изпитване MO22224

Първична крайна точка		
Преживяемост без прогресия*		
	СТ (n=182)	СТ+BV (n=179)
Медиана (месеци)	3,4	6,7
Коефициент на риск (95% CI)	0,379 [0,296; 0,485]	
р-стойност	<0,0001	
Вторични крайни точки		
Честота на обективен отговор**		
	СТ (n=144)	СТ+BV (n=142)
% пациентки с обективен отговор	18 (12,5%)	40 (28,2%)
р – стойност	0,0007	
Обща преживяемост (окончателен анализ)***		
	СТ (n=182)	СТ+BV (n=179)
Медиана ОП (месеци)	13,3	16,6
Коефициент на риск (95% CI)	0,870 [0,678; 1,116]	
р-стойност	0,2711	

Всички анализи, представени в тази таблица, са стратифицирани анализи.

* Първичният анализ е извършен с крайна дата за събиране на данните 14 ноември 2011 г.

** Рандомизирани пациенти с измеримо заболяване на изходно ниво.

*** Окончателният анализ на общата преживяемост е извършен при наблюдаването на 266 смъртни случаи, което представлява 73,7 % от включените пациенти.

Изпитването постига първичната си цел – подобрене на ПБП. В сравнение с пациентите с рецидивиращ, резистентен на платина карцином, лекувани с химиотерапия (паклитаксел, топотекан или PLD) самостоятелно, пациентите, които са получавали бевацизумаб в доза 10 mg/kg на всеки 2 седмици (или 15 mg/kg на всеки 3 седмици, ако е използван в комбинация с 1,25 mg/m² топотекан в дни 1-5 на всеки 3 седмици) в комбинация с химиотерапия и продължават да получават бевацизумаб до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, са имали статистически значимо подобрене на ПБП. Експлораторните анализи на ПБП и ОП според химиотерапевтичната кохорта (паклитаксел, топотекан и PLD) са обобщени в Таблица 24.

Таблица 24 **Експлораторни анализи на ПБП и ОП по химиотерапевтичната кохорта**

	СТ	СТ+BV
Паклитаксел	n=115	
Медиана ПБП (месеци)	3,9	9,2
Коефициент на риск (95% CI)	0,47 [0,31; 0,72]	
Медиана ОП (месеци)	13,2	22,4
Коефициент на риск (95% CI)	0,64 [0,41; 0,99]	
Топотекан	n=120	
Медиана ПБП (месеци)	2,1	6,2
Коефициент на риск (95% CI)	0,28 [0,18; 0,44]	
Медиана ОП (месеци)	13,3	13,8
Коефициент на риска (95% CI)	1,07 [0,70; 1,63]	
PLD	n=126	
Медиана ПБП (месеци)	3,5	5,1
Коефициент на риск (95% CI)	0,53 [0,36; 0,77]	
Медиана ОП (месеци)	14,1	13,7
Коефициент на риск (95% CI)	0,91 [0,61; 1,35]	

Рак на шийката на матката

GOG-0240

Ефикасността и безопасността на бевацизумаб в комбинация с химиотерапия (паклитаксел и цисплатин или паклитаксел и топотекан) при лечение на пациенти с персистиращ, рецидивиращ или метастатичен карцином на шийката на матката е оценена в проучване GOG-0240, рандомизирано, открито, многоцентрово клинично изпитване фаза III с четири рамена.

Общо 452 пациенти са рандомизирани да получават:

- паклитаксел 135 mg/m² интравенозно за 24 часа на ден 1 и цисплатин 50 mg/m² интравенозно на ден 2, всеки 3 седмици; или
паклитаксел 175 mg/m² интравенозно за 3 часа на ден 1 и цисплатин 50 mg/m² интравенозно на ден 2 (всеки 3 седмици); или
паклитаксел 175 mg/m² интравенозно за 3 часа на ден 1 и цисплатин 50 mg/m² интравенозно на ден 1 (всеки 3 седмици)
- паклитаксел 135 mg/m² интравенозно за 24 часа на ден 1 и цисплатин 50 mg/m² интравенозно на ден 2 плюс бевацизумаб 15 mg/kg интравенозно на ден 2 (всеки 3 седмици); или
паклитаксел 175 mg/m² интравенозно за 3 часа на ден 1 и цисплатин 50 mg/m² интравенозно на ден 2 плюс бевацизумаб 15 mg/kg интравенозно на ден 2 (всеки 3 седмици); или
паклитаксел 175 mg/m² интравенозно за 3 часа на ден 1 и цисплатин 50 mg/m² интравенозно на ден 1 плюс бевацизумаб 15 mg/kg интравенозно на ден 1 (всеки 3 седмици)
- паклитаксел 175 mg/m² интравенозно за 3 часа на ден 1 и топотекан 0,75 mg/m² интравенозно за 30 минути на ден 1–3 (всеки 3 седмици)
- паклитаксел 175 mg/m² интравенозно за 3 часа на ден 1 и топотекан 0,75 mg/m² интравенозно за 30 минути на ден 1–3 плюс бевацизумаб 15 mg/kg интравенозно на ден 1 (всеки 3 седмици)

Подходящите за включване пациенти имат персистиращ, рецидивиращ или метастатичен

сквамозноклетъчен карцином, аденосквамозен карцином или аденокарцином на шийката на матката, които не са се повлияли от хирургично лечение и/или лъчелечение, и които не са получавали предшествваща терапия с бевацизумаб или други VEGF инхибитори, или средства с мишена VEGF-рецептора.

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

От 452 пациенти, рандомизирани на изходно 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 ≥ 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 анализ и проследяващия анализ са представени според лечението с бевацизумаб и според лечението в изпитването, съответно в таблица 25 и таблица 26.

Таблица 25 Резултати за ефикасност в проучване GOG-0240 според лечението с бевацизумаб

	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% CI]	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% CI]	0,76 [0,62; 0,94] (p-стойност ^{5,8} = 0,0126)	
Вторични крайни точки		
Преживяемост без прогресия – първичен анализ ⁶		
Медиана PFS (месеци) ¹	6,0	8,3
Коефициент на риск [95% CI]	0,66 [0,54; 0,81] (p-стойност ⁵ < 0,0001)	
Най-добър общ отговор – първичен анализ ⁶		
Респондери (честота на отговор ²)	76 (33,8%)	103 (45,4%)
95% CI за честотата на отговор ³	[27,6%; 40,4%]	[38,8%; 52,1%]
Разлика в честотата на отговор	11,60%	
95% CI за разликата в честотата на отговор ⁴	[2,4%; 20,8%]	
p-стойност (Chi-squared test)	0,0117	

¹ Оценки по Kaplan-Meier

² Пациенти и процент на пациентите с най-добър общ отговор с потвърден CR или PR процент, изчислен по отношение на пациентите с измеримо заболяване на изходно ниво

³ 95% CI за една биноминална проба с използване на метода на Pearson-Clopper

⁴ Приблизителен 95% CI за разликата от две стойности с използване на метода на Hauck-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 26 Резултати за общата преживяемост в изпитване GOG-0240 според лечението в изпитването

Сравняване на лечението	Друг фактор	Обща преживяемост – първичен анализ ¹ Коефициент на риск (95% CI)	Обща преживяемост – проследяващ анализ ² Коефициент на риск (95% CI)
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 спрямо	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)
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 с бевацизумаб 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), карцином на яйчниците (с изключение на рабдомиосарком и герминативноклетъчни тумори), карцином на фалопиевите тръби (с изключение на рабдомиосарком и герминативноклетъчни тумори), перитонеален карцином (с изключение на бластом и сарком) и карцином на шийката на матката, и карцином на матката.

Високостепенен глиом

Не е наблюдавана антитуморна активност в две по-ранни проучвания при общо 30 деца на възраст > 3 години с рецидивирал или прогресивен високостепенен глиом, лекувани с бевацизумаб и иринотекан (CPT-11). Няма достатъчно информация, за да се определи безопасността и ефикасността на бевацизумаб при деца с новодиагностициран високостепенен глиом.

- В едно клинично изпитване с едно рамо (РВТС-022), 18 деца с рецидивиращ или прогресивен високостепенен глиом извън варолиевия мост (включително 8 с глиобластом [СЗО степен IV], 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 (2005 г. до 2008 г.), с рецидивиращ или прогресивен високостепенен глиом (3 със СЗО степен IV, 9 със степен III) са лекувани с бевацизумаб (10 mg/kg) и иринотекан (125 mg/m²) всеки 2 седмици. Няма пълни отговори, като има 2 частични отговора (критерии на Macdonald).

В едно рандомизирано проучване фаза II (BO25041) общо 121 пациенти на възраст ≥ 3 години до < 18 години с новодиагностициран супратенториален или инфратенториален церебеларен или педункуларен високостепенен глиом (high-grade glioma, HGG) са лекувани постоперативно слъчелечение (ЛЛ) и адювантен темозоломид (Т) със или без бевацизумаб: 10 mg/kg на всеки 2 седмици интравенозно.

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

Добавянето на бевацизумаб към ЛЛ/Т не показва клинична полза в проучване BO25041 при 60 пациенти – деца, подходящи за оценка, с новодиагностициран супратенториален или инфратенториален церебеларен или педункуларен високостепенен глиом (HGG) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Сарком на меките тъкани

В едно рандомизирано проучване фаза II (BO20924) общо 154 пациенти на възраст ≥ 6 месеца до < 18 години с новодиагностициран метастатичен рабдомиосарком и сарком на меките тъкани, различен от рабдомиосарком, са лекувани със стандартно лечение (индукция IVADO/IVA+/- локална терапия, последвано от поддържаща терапия с винорелбин и циклофосфамид) със 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 (PFS), оценена при независим централен преглед, не показва статистически значима разлика между двете рамена на лечение, HR 0,93 (95% CI: 0,61, 1,41; p-стойност = 0,72).

Разликата в ORR между двете рамена на лечение при малкото пациенти, които са имали измерим тумор на изходно ниво и потвърден отговор преди получаване на каквото и да е локална терапия, оценен при независим централен преглед, е 18% (CI: 0,6%, 35,3%) между двете терапевтични рамена при няколкото пациента с оценен тумор на изходното ниво и с потвърден отговор преди получаване на каквото и да е локално лечение: 27/75 пациента (36,0%, 95% CI: 25,2%, 47,9%) в рамото с химиотерапия и 34/63 пациенти (54,0%, 95% CI: 40,9%, 66,6%) в рамото с Бв + химиотерапия. Окончателните анализи на общата преживяемост (ОП) не показват значима клинична полза от добавянето на бевацизумаб към химиотерапия при тази популация пациенти.

В клинично изпитване BO20924 добавянето на бевацизумаб към стандартното лечение не е показало клинична полза при подлежащите на оценка 71 пациенти деца (на възраст от 6 месеца до под 18-годишна възраст) с метастатичен рабдомиосарком и сарком на меките тъкани, различен от рабдомиосарком. (Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Честотата на НС, включително НС степен ≥ 3 и сериозни нежелани събития (СНС), е сходна между двете рамена на лечение. И в двете рамена 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 инфузия. Скоростта на инфузията зависи от поносимостта, като продължителността на началната инфузия е била 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 IgGs 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 едновременно с антинеопластични средства. След коригиране според телесното тегло мъжете са имали по-голям V_c (+ 20%) в сравнение с жените.

Биотрансформация

Оценката на метаболизма на бевацизумаб при зайци след единична интравенозна доза от 125 I-бевацизумаб е показала, че метаболитният му профил е подобен на този, очакван при нативната IgG молекула, която не свързва VEGF. Метаболизмът и елиминирането на бевацизумаб са подобни на процесите при ендогенния IgG, т.е. предимно чрез протеолитичен катаболизъм в организма, включително в ендотелните клетки, като не се разчита предимно на елиминиране през бъбреците и черния дроб. Свързването на IgG с FcRn рецептор води до предотвратяване на 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 мъже и жени. 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 при типичните пациенти от женски пол и 20 дни при типичните пациенти от мъжки пол.

Ниските стойности на албумина и високо туморно натоварване по принцип 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 със стойности на албумина и туморното натоварване около медианата.

Фармакокинетика при специални популации

Популационната фармакокинетика е била анализирана при възрастни и педиатрични пациенти с цел оценка на ефектите на демографските характеристики. При възрастни пациенти резултатите не са показали 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 (7 месеца до 21 години, 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 проучване BO20924 (1,4 до 17,6 години; 11,6 до 77,5 kg) и 59 пациенти в проучване BO25041 (1 до 17 години; 11,2 до 82,3 kg). В проучване BO20924 експозицията на бевацизумаб по принцип е по-ниска в сравнение с типичната за възрастен пациент при същата доза. В проучване BO25041 експозицията на бевацизумаб е подобна при сравнение с типичната за възрастен пациент при същата доза. В двете проучвания има тенденция експозицията на бевацизумаб да се понижава при намаляване на телесното тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания с продължителност до 26 седмици при 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. Доказано е, че ефектът върху заздравяването на раните е бил напълно обратим.

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

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

Доказано е, че бевацизумаб има ембриотоксичен и тератогенен ефект при прилагане при зайци. Наблюдаваните ефекти са включвали 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 фетусите е наблюдаван при всички изследвани дози, от които най-ниската доза е довела до средни серумни концентрации приблизително 3 пъти по-високи от достигнатите при индивиди, получавали 5 mg/kg през 2 седмици. Информация за фетални малформации, които са наблюдавани при постмаркетинговата употреба, е дадена в точка 4.6 „Фертилитет, бременност и кърмене“ и в точка 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Янтарна киселина
Динатриев едетат
Полисорбат 80 (Е 433)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
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 разтвори на глюкоза (5%).

6.3 Срок на годност

Флакон (неотворен)

3 години

Разреден лекарствен продукт

Химична и физична стабилност по време на употреба е доказана за период до 35 дни при 2°C до 8°C и за период до 48 часа при температура, ненадвишаваща 30°C, след разреждане в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането не 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 след разреждане на лекарствения продукт 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

Не разклащайте флакона.

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

Необходимото количество бевацизумаб трябва да се изтегли и разрежи до нужния обем за приложение с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Концентрацията на крайния разтвор на бевацизумаб трябва да бъде в границите от 1,4 mg/ml до 16,5 mg/ml. В повечето случаи необходимото количество Zirabev може да бъде разрежено с 0,9% инжекционен разтвор на натриев хлорид до общ обем от 100 ml.

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

Не е наблюдавана несъвместимост между Zirabev и сакове от поливинил хлорид или полиолефин или системите за инфузия.

Zirabev 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1344/001	100 mg/4 ml флакон
EU/1/18/1344/002	400 mg/16 ml флакон

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

Дата на първо разрешаване: 14 февруари 2019 г.
Дата на последно подновяване: 06 ноември 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

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

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, LLC
1 Burt Road
Andover
Massachusetts
01810
САЩ

или

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon
Република Корея

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаване на съответната партида.

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 във всички следващи одобрени 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).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zirabev 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

Захароза, янтарна киселина, динатриев едетат, полисорбат 80, натриев хидроксид, 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 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.
Съхранявайте флакона в картонената 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1344/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

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

Zirabev 25 mg/ml стерилен концентрат
бевацизумаб
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg/4 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zirabev 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

Захароза, янтарна киселина, динатриев едетат, полисорбат 80, натриев хидроксид, 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.
Съхранявайте флакона в картонената 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1344/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

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

Zirabev 25 mg/ml стерилен концентрат
бевацизумаб
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

400 mg/16 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

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

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 всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

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

1. Какво представлява Zirabev и за какво се използва

Zirabev 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 (VEGF), който се намира върху вътрешната повърхност на кръвоносните и лимфните съдове в организма. Белтъкът VEGF предизвиква прорастване на кръвоносните съдове в тумора, като тези кръвоносни съдове снабдяват тумора с хранителни вещества и кислород. След като бевацизумаб се свърже с VEGF, туморният растеж се възпрепятства, като спира прорастването на кръвоносните съдове, които снабдяват тумора с хранителни вещества и кислород.

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

Zirabev 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.

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

Zirabev се използва също и за лечение на възрастни пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб в напреднал стадий, когато раковите клетки имат специфични мутации на протеин, наречен рецептор на епидермалния растежен фактор (EGFR). Zirabev ще бъде прилаган в комбинация с ерлотиниб.

Zirabev 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.

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

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

Когато се използва при възрастни пациенти с напреднал епителен карцином на яйчниците, фалопиевите тръби или първичен перитонеален карцином, чието заболяване се е възобновило преди изтичане на 6 месеца след последното лечение с химиотерапевтична схема, съдържаща платина, Zirabev ще се прилага в комбинация с паклитаксел, топотекан или пегилиран липозомен доксорубицин.

Zirabev се използва също за лечение на възрастни пациенти с персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на шийката на матката. Zirabev ще се прилага в комбинация с паклитаксел и цисплатин, или алтернативно с паклитаксел и топотекан при пациенти, които не могат да получават лечение с платина.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Zirabev

Не използвайте Zirabev:

- 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 или други рекомбинантни човешки или хуманизирани антитела.
- ако сте бременна.

Предупреждения и предпазни мерки

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

- Вашият лекар трябва да запише търговското име и партидния номер на Вашето лекарство.
- Възможно е Zirabev да увеличи риска от развитие на перфорации в чревната стена. Ако имате заболяване, предизвикващо възпалителен процес в корема (напр. дивертикулит, стомашна язва, колит, свързан с химиотерапия), обсъдете това с Вашия лекуващ лекар.
- Zirabev може да увеличи риска от появата на патологично каналче или ход между два органа или кръвоносни съдове. Рискът от развитие на патологични каналчета между влагалището и която и да е част от червата може да се увеличи, ако имате персистиращ, рецидивиращ или метастатичен рак на шийката на матката.
- Това лекарство може да увеличи риска от кървене или риска от проблеми при заздравяване 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.
- Zirabev може да увеличи риска от развитие на сериозни инфекции на кожата и по-дълбоките подкожни слоеве, особено ако сте имали перфорация на чревната стена или проблеми със заздравяване на раните.

- Zirabev може да повиши честотата на високо кръвно налягане. Ако имате повишено кръвно налягане, което не се контролира добре с лекарства за кръвно налягане, консултирайте се с Вашия лекар, тъй като е важно да се уверите, че кръвното Ви налягане е под контрол, преди да започнете лечението със Zirabev.
- Ако имате или сте имали аневризма (разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд) или разкъсване на стена на кръвоносен съд.
- Това лекарство може да увеличи 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. Говорете с Вашия лекар, тъй като кръвните съсиреци може да доведат до инфаркт на миокарда и мозъчен удар.
- Zirabev 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. 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 Zirabev да предизвика кървене в и около мозъка. Обсъдете това с Вашия лекар, ако имате метастатичен рак, засягащ мозъка.
- Възможно е Zirabev да увеличи риска от кървене в белите дробове, проявяващо се с кашлица или плюене на кръв. Обсъдете това с Вашия лекар, ако сте го забелязали преди това.
- Zirabev 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 правено лъчелечение 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 Zirabev да предизвика свръхчувствителност (включително анафилактичен шок) и/или реакции, свързани с инфузията (реакции, свързани с инжектирането на лекарството). Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако сте имали преди това проблеми след инжектирането, напр. замаяност/припадане, задух, подуване или кожен обрив.
- Рядка неврологична нежелана реакция, наречена синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES), е свързана с лечението с бевацизумаб. Ако имате главоболие, промени в зрението, обърканост или гърчове със или без повишено кръвно налягане, се свържете с Вашия лекар.

Консултирайте се с Вашия лекар, дори ако някое от горепосочените се е отнасяло до Вас в миналото.

Преди да Ви се приложи Zirabev или докато се лекувате със Zirabev:

- 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 заболяване или стоматологична операция, кажете на Вашия зъболекар, че се лекувате със Zirabev, особено когато получавате или сте получавали също и инжекция с бифосфонат в кръвта.

Може да бъдете посъветвани да се подложите на стоматологичен преглед преди започване на лечението със Zirabev.

Деца и юноши

Употребата на Zirabev 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 смърт на костна тъкан (остеонекроза) в костите, без засягане на челюстта, при пациенти на възраст под 18 години, лекувани с бевацизумаб.

Други лекарства и Zirabev

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Комбинирането на Zirabev 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 тези лекарства не се комбинират.

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

Информирайте Вашия лекар, ако наскоро Ви е прилагано или Ви се прилага лъчелечение.

Бременност, кърмене и фертилитет

Не трябва да използвате това лекарство, ако сте бременна. Zirabev може да увреди нероденото Ви дете, тъй като може да спре процеса на образуване на нови кръвоносни съдове. Вашият лекар ще Ви посъветва да използвате контрацепция по време на лечението със Zirabev и поне 6 месеца след последната доза на Zirabev.

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 със Zirabev и поне 6 месеца след прилагането на последната доза Zirabev, тъй като това лекарство може да повлияе растежа и развитието на Вашето бебе.

Zirabev може да увреди фертилитета при жените. Консултирайте се с Вашия лекар за повече информация.

Попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за съвет преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

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

Zirabev съдържа натрий и полисорбат 80

Натрий

Това лекарство съдържа 3,0 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон от 4 ml. Това количество е еквивалентно на 0,15% от препоръчителния

максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Това лекарство съдържа 12,1 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон от 16 ml. Това количество е еквивалентно на 0,61% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

В зависимост от Вашето телесно тегло и дозата Zirabev, може да Ви бъдат приложени няколко флакона. Това трябва да се вземе предвид, ако сте на диета с ниско съдържание на сол.

Полисорбат

Това лекарство съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 100 mg/4 ml и 3,2 mg във всеки флакон от 400 mg/16 ml, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Zirabev

Доза и честота на приложение

Необходимата доза Zirabev 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 Zirabev, която е подходяща за Вас. На Вас ще Ви се прилага Zirabev веднъж всеки 2 или 3 седмици. Броят на инфузиите, които ще Ви се направят, зависи от отговора Ви на лечението; Вие трябва да продължавате лечението с това лекарство, докато Zirabev престане да спира растежа на тумора. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Начин на прилагане и път на въвеждане

Zirabev е концентрат за инфузионен разтвор. В зависимост от дозата, която Ви е предписана, част или цялото съдържание на флакона Zirabev ще се разрежда с разтвор на натриев хлорид преди употреба. Лекар или медицинска сестра ще Ви приложат този разреден разтвор на Zirabev чрез интравенозна инфузия (вливане). 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 Zirabev 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 Zirabev 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,
- перфорация на чревната стена,
- неестествена тръбообразна връзка 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) и които лекуващият лекар счита за тежко отклонение от нормалното състояние,
- сериозни инфекции на кожата или по-дълбоките подкожни слоеве,
- кръвен съсирек в артериите,
- кръвен съсирек в кръвоносните съдове на белите дробове,
- тежък кръвоизлив.

Ако Ви се приложи повече от необходимата доза Zirabev

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

Ако сте пропуснали доза Zirabev

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

Ако сте спрели употребата на Zirabev

Преустановяване на лечението със Zirabev може да спре ефекта му върху туморния растеж. Не прекъсвайте лечението си със Zirabev, преди да сте обсъдили това 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 бевацизумаб е прилаган едновременно с химиотерапия. Това не означава непременно, че тези нежелани реакции са причинени точно от бевацизумаб.

Алергични реакции

Ако имате алергична реакция, уведомете веднага Вашия лекар или някой от 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, оток, световъртеж, ускорена сърдечна дейност и загуба на съзнание.

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

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

- високо 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.

Тежките нежелани реакции, които може да бъдат **чести** (може да засегнат до 1 на 10 души), включват:

- перфорация на черво,
- кръвене, включително кръвене от белите дробове при пациенти с недребноклетъчен 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, лющене, болезненост, болка или поява на мехури по пръстите на ръцете или краката,
- 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, половите 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,
- кръвене 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: неестествена връзка (като тръбичка) между вътрешни органи и кожата или други тъкани, които нормално не са свързани, включително връзки между влагалището и червата, при пациенти с рак на шийката на матката,
- 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).

Тежки нежелани реакции, които може да бъдат **редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души), включват:

- внезапна тежка алергична реакция със затруднено дишане, оток, световъртеж, ускорена сърдечна дейност, изпотяване и загуба на съзнание (анафилактичен шок).

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

- сериозни инфекции на кожата и по-дълбоките подкожни слоеве особено ако сте имали перфорация на чревната стена или проблеми със заздравяване на раните,
- 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, или PRES),
- симптоми, които предполагат промени в нормалната мозъчна функция (главоболие, промени в зрението, обърканост 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 тънкото черво (симптомите може да включват коремна болка, чувство за подуване на корема, катранено черни изпражнения или кръв в изпражненията (фекалиите) или кръв в повърнатите материи),
- кървене от долните отдели на дебелото черво,
- лезии 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 речта,
- промени във вкусовото усещане,
- хрема,
- сухота на кожата, лющене и възпаление на кожата, промяна в цвета на кожата,
- загуба на телесно тегло,
- кървене 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,
- високо кръвно налягане.

Zirabev може също да предизвика промени и в лабораторните изследвания, назначени 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 някои 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.

Zirabev е разработен за лечение на рак чрез инжектирането му в кръвта. Продуктът не е предназначен за инжектиране в окото. Поради това не е разрешено да се използва по този начин. При директно инжектиране на Zirabev 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 пролясъци светлина с плаващи частици, прогресиращо до частична загуба на зрението Ви,
- повишено вътреочно налягане,
- кръвоизлив в окото.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани 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 Zirabev

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ и съкращението „EXP“. 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 незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако инфузионните разтвори не са приготвени в стерилна среда. Zirabev е стабилен за период до 35 дни при 2°C до 8°C след разреждане и за период до 48 часа при температури, ненадвишаващи 30°C.

Не използвайте Zirabev, ако преди употреба забележите каквито и да е частици или промяна на цвета.

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 Zirabev

- Активното вещество е бевацизумаб. Всеки ml от концентрата съдържа 25 mg

бевацизумаб.

Всеки флакон от 4 ml съдържа 100 mg бевацизумаб.

Всеки флакон от 16 ml съдържа 400 mg бевацизумаб.

- Другите съставки са: захароза, янтарна киселина, динатриев едетат, полисорбат 80 (E 433), натриев хидроксид (за корекция на pH) и вода за инжекции (вижте точка 2 „Zirabev съдържа натрий и полисорбат 80“).

Как изглежда Zirabev и какво съдържа опаковката

Zirabev е концентрат за инфузионен разтвор. Концентратът е бистра до леко опалесцентна, безцветна до светлокафява течност 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 Zirabev съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба:

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Белгия

Производител:

Pfizer Service Company BV, Hermeslaan 11, 1932 Zaventem, Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS

Tlf.: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: + 356 2134 4610

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,

Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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