

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Oуавас 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Всеки флакон от 4 ml съдържа 100 mg бевацизумаб.

Всеки флакон от 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 клетъчни линии от яйчник на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Безцветна до жълтеникава или кафеникава опалесцираща течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Oуавас в комбинация с химиотерапия на базата на флуоропиримидини е показан за лечение при възрастни пациенти с метастазирал карцином на дебелото черво или ректума.

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

Oуавас 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 с Oуавас в комбинация с капецитабин. За допълнителна информация относно HER2 статуса, моля, вижте точка 5.1.

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

Oуавас, в комбинация с ерлотиниб, е показан за лечение от първа линия при възрастни пациенти с неоперабилен напреднал, метастазирал или рецидивиращ несквамозен

недробноклетъчен рак на белия дроб с активиращи мутации на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) (вж. точка 5.1).

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

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

Ouavas, 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.

Ouavas, в комбинация с топотекан или пегилиран липозомален доксорубицин, е показан за лечение на възрастни пациентки с първично-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 средства, прицелващи се във VEGF-рецептора (вж. точка 5.1).

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Не разклащайте флакона.

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

Дозировка

Метастазирал карцином на дебелото черво или ректума (МКДЧР)

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

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

Метастазирал рак на млечната жлеза (МРМЖ)

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

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

Недкребоклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Напреднал и/или метастазирал бъбречноклетъчен карцином (МБКК)

Препоръчителната доза на Оуавас е 10 mg/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици под формата на интравенозна инфузия.

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

Епителен карцином на яйчниците, фалопиевите тръби и първичен перитонеален карцином

Първа линия на лечение

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

Препоръчителната доза на Оуавас е 15 mg/kg телесно тегло веднъж на всеки 3 седмици под формата на интравенозна инфузия.

Лечение на чувствително на платина рецидивиращо заболяване

Оуавас се прилага 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 Оуавас като монотерапия до прогресия на заболяването. Препоръчителната доза на Оуавас е 15 mg/kg телесно тегло веднъж на всеки 3 седмици под формата на интравенозна инфузия.

Лечение на платина-резистентно рецидивиращо заболяване

Оуавас се прилага в комбинация с едно от следните средства – топотекан (прилаган седмично) или пегилиран липозомален доксорубицин. Препоръчителната доза на Оуавас е 10 mg/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици под формата на интравенозна инфузия. Когато Оуавас се прилага в комбинация с топотекан (прилаган в ден 1 – 5, на всеки 3 седмици), препоръчителната доза на Оуавас 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 маточната шийка

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

Препоръчителната доза на Оуавас е 15 mg/kg телесно тегло веднъж на всеки 3 седмици под формата на интравенозна инфузия.

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

Специални популации

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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

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

Начин на приложение

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

Не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус.

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

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

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6. Инфузионните разтвори на Opavac не трябва да се смесват с разтвори на глюкоза. Той 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 антители.
- 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 партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

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

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

СЧ вагинални фистули в проучване GOG-0240

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

Фистули извън СЧ тракт (вж. точка 4.8)

Когато се лекуват с бевацизумаб, пациентите може да са изложени на повишен риск от развитие на фистули. Лечението с Opavac при пациенти с трахеоезофагеална (ТЕ) фистула или всякаква друга фистула от степен 4 [Национален онкологичен институт на САЩ – Общи терминологични критерии за нежелани събития (NCI-CTCAE v.3)] трябва окончателно да се

преустанови. Информацията относно продължително приложение на бевацизумаб при пациенти с други фистули е ограничена.

В случай на вътрешна фистула извън стомашно-чревния тракт трябва да се обмисли преустановяване на Оуавас.

Усложнения при зарастване на рани (вж. точка 4.8)

Бевацизумаб може да повлияе неблагоприятно процеса на зарастване на раните. Докладвани са сериозни усложнения при зарастване на рани, включително усложнения на мястото на анастомоза, 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 прекъсне при планова операция.

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

Хипертония (вж.точка 4.8)

При пациенти, лекувани с бевацизумаб, е наблюдавана повишена честота на хипертония. Клиничните данни за безопасност показват, че има вероятност честотата на хипертонията да бъде зависима от дозата. Преди започване на лечение с Оуавас трябва адекватно да се контролира предшестваща хипертония. Няма информация за ефекта на бевацизумаб при пациенти с неконтролирана хипертония по времето на започване на лечението.

По принцип се препоръчва наблюдение на артериалното налягане по време на лечение.

В повечето случаи хипертонията се контролира адекватно, като се прилага стандартно антихипертензивно лечение, подходящо за конкретното състояние на засегнатия пациент. Не се препоръчва употребата на диуретици за лечение на хипертония при пациенти, които получават химиотерапевтична схема на базата на цисплатин. Оуавас 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.

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

Има редки съобщения за пациенти, лекувани с бевацизумаб, развиващи признаци и симптоми, които съответстват на СПОЕ – рядко неврологично нарушение, което, освен 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. Диагнозата на СПОЕ е необходимо да бъде потвърдена чрез образно изследване на мозъка, за предпочитане ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). При пациенти, развиващи СПОЕ, се препоръчва лечение на специфичните симптоми, включващо контролиране на хипертонията, заедно с прекратяване на Оуавас. Безопасността при подновяване на терапията с бевацизумаб при пациенти, получили СПОЕ преди това, не е известна.

Протеинурия (вж. точка 4.8)

Пациенти с анамнеза за хипертония може да са изложени на повишен риск от развитие на протеинурия при лечение с бевацизумаб. Има доказателства, които предполагат, че всички степени (NCI-CTCAE v.3) протеинурия могат да бъдат свързани с дозата. Препоръчва се мониториране на протеинурията с анализ на урината чрез тест-лентички преди началото и по

време на лечението. Наблюдавана е протеинурия степен 4 (нефротичен синдром) при до 1,4 % от пациентите, лекувани с бевацизумаб. Лечението трябва окончателно да се преустанови при пациенти, които развият нефротичен синдром (NCI-CTCAE v.3).

Артериален тромбоемболизъм (вж. точка 4.8)

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

При пациенти, лекувани с бевацизумаб плюс химиотерапия, с анамнеза за артериален тромбоемболизъм, диабет или на възраст над 65 години, има повишен риск от развитие на артериални тромбоемболични реакции по време на лечението. Трябва да се внимава при лечение на тези пациенти с Oуavas.

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

Венозен тромбоемболизъм (вж. точка 4.8)

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

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

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

Кръвоизлив

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

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

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

Белодробен кръвоизлив/хемоптиза

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

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 започването на лечение с Oуavas трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

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

По време на клиничните изпитвания се съобщава за реакции, отговарящи на ЗСН. Находките варират от асимптомно намаление на левокамерната фракция на изтласкване до изявена ЗСН, налагаща лечение или хоспитализация. Необходимо е внимание, когато пациенти с клинично значимо сърдечно-съдово заболяване, напр. предшестваща исхемична болест на сърцето или застойна сърдечна недостатъчност, се лекуват с Oуavas.

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

При пациентите в AVF3694g, които са получавали или не са получавали антрациклини преди това, не е наблюдавана увеличена честота на всички степени ЗСН в групата с антрациклин + бевацизумаб в сравнение с лечението само с антрациклини. Реакциите на ЗСН степен 3 или по-висока са били до известна степен по-чести при пациентите, получавали бевацизумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение с пациентите, лекувани само с химиотерапия. Това съответства на резултатите при пациентите в други проучвания на метастазирал рак на гърдата, 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) са наблюдавани при пациенти, лекувани с някои миелотоксични схеми на химиотерапия плюс бевацизумаб, в сравнение със самостоятелно приложение на химиотерапия. Това е наблюдавано предимно в комбинация с терапия на базата на платина или таксани при лечение на НДКРБД, МРМЖ и в комбинация с паклитаксел и топотекан при персистиращ, рецидивиращ или метастазирал рак на маточната шийка.

Реакции на свръхчувствителност (включително анафилактичен шок)/реакции към инфузията (вж. точка 4.8)

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

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

Съобщават се случаи на остеоонекроза на челюстта (ОНЧ) при пациенти с рак, лекувани с бевацизумаб, повечето от които са получавали предшествашо или едновременно интравенозно лечение с бифосфонати, при което ОНЧ е идентифициран риск. Необходимо е повишено внимание, когато Оуавас и бифосфонати интравенозно се прилагат едновременно или последователно.

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

Интравитреално приложение

Оуавас не е разработен за интравитреално приложение.

Нарушения на очите

Има съобщения за индивидуални случаи на сериозни очни нежелани реакции при неodobрено интравитреално приложение на бевацизумаб от флакони, одобрени за интравенозно приложение при пациенти с рак. Тези реакции включват инфекциозен ендодфталмит, вътреочно възпаление като стерил ендодфталмит, увеит и витреит, отлепване на ретината, разкъсване на пигментния епител на ретината, увеличено вътреочно налягане, вътреочен кръвоизлив като кръвоизлив в стъкловидното тяло или ретината, кръвоизлив в конюнктивата. Някои от тези реакции са довели до различна степен на загуба на зрението, включително трайна слепота.

Системни ефекти след интравитреално приложение

Доказано е намаление на концентрацията на циркулиращия VEGF след интравитреално анти VEGF лечение. Има съобщения 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 с бевацизумаб.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в един флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на антинеопластичните продукти върху фармакокинетиката на бевацизумаб

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

Ефект на бевацизумаб върху фармакокинетиката на други антинеопластични продукти

Не е наблюдаван клинично значим ефект на бевацизумаб върху фармакокинетиката на едновременно прилаган интерферон алфа-2а, ерлотиниб (и неговия активен метаболит OSI-420) или химиотерапия с иринотекан (и неговия активен метаболит SN38), капецитабин, оксалиплатин (определен чрез измерване на свободната и общата фракция на платината), 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 метастазирал бъбречноклетъчен карцином се съобщава за микроангиопатична хемолитична анемия (МАХА) при 7 от 19 пациенти, лекувани с комбинация от бевацизумаб (10 mg/kg през две седмици) и сунитиниб малат (50 mg дневно).

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

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

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

Лъчетерапия

Безопасността и ефикасността на съпътстващо приложение на лъчетерапия 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 МКДЧР в комбинация с химиотерапия, съдържаща бевацизумаб. Резултатите от рандомизираните фаза III изпитвания, PACCE и CAIRO-2, при пациенти с МКДЧР предполагат, че употребата на анти-EGFR моноклоналните антитела панитумумаб и цетуксимаб, съответно в комбинация с бевацизумаб плюс химиотерапия, се свързва с понижена преживяемост без прогресия (ПБП) и/или обща преживяемост (ОП), и повишена токсичност в сравнение само с бевацизумаб плюс химиотерапия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция

Жени 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 имуноглобулините G (IgG) преминават 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 постмаркетинговата употреба са наблюдавани случаи на фетални аномалии при жени, лекувани с бевацизумаб самостоятелно или в комбинация с известни ембриотоксични химиотерапевтични средства (вж. точка 4.8). Оуавас е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

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

Фертилитет

Проучванията за токсичност при многократно приложение при животни обаче са показали, че бевацизумаб може да има нежелан ефект върху фертилитета на женските (вж. точка 5.3). В едно клинично изпитване фаза III с адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво проучването 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 употреба на бевацизумаб (вж. таблица 1 в точка 4.8). Ако пациентите получат симптоми, които засягат зрението, концентрацията им или способността им за реагиране, те трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини до отзвучаване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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

Най-сериозните нежелани реакции са:

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

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

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, изброени в тази точка, спадат към следните категории на честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до

<1/1 000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В Таблицы 1 и 2 по системно-органен клас по MedDRA са представени нежеланите реакции, свързани с употребата на бевацизумаб в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания.

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 1. Нежелани реакции по честота

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Сепсис, Абсцес ^{б,г} , Целулит, Инфекция, Инфекция на пикочните пътища		Некротизиращ фасциит ^а		

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нече сти	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Фебрилна неутропения, Левкопения, Неутропения ^б , Тромбоцитопения	Анемия, Лимфопения				
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност, реакции към инфузията ^{а,б,г}		Анафилактичен шок		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия, Хипомагнезиемия, Хипонатриемия	Дехидратация				
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия ^б , Дизартрия, Главоболие, Дисгеузия	Мозъчно- съдов 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} , Тромбоемболизъм (венозен) ^{б,г}	Тромбоемболизъм (артериален) ^{б,г} , Кръвоизлив ^{б,г} , Дълбока венозна тромбоза				Бъбречна тромботична микроангиопатия ^{а,б} , Аневризми и артериални дисекации
Респираторни, гърдни и медиастинални и нарушения	Диспнея, Ринит, Епистаксис, Кашлица	Белодробен кръвоизлив/ Хемоптиза ^{б,г} , Белодробен емболизъм, Хипоксия, Дисфония ^а				Белодробна хипертония ^а , Перфорация на носната преграда ^а

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нече сти	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, Ректо- вагинални фистули ^{г,д} , Стомашно- чревно нарушение, Прокталгия				Стомашно- чревна язва ^а
Хепатобилиар ни нарушения						Перфорация на жлъчния мехур ^{а,б}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Усложнения при зарастване на раните ^{б,г} , Ексфолиатив ен дерматит, Сухота на кожата, Промяна в цвета на кожата	Синдром на палмарно- плантарна еритродизестез ия				
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителнат а 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 възпроизводит елната система и гърдата	Овариална недостатъчн ост ^{б,в,г}	Болка в таза				
Вродени, фамилни и генетични нарушения						Фетални аномалии ^{а,б}

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нече- сти	Редки	Много редки	С неизвестна честота
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.

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

^bТермините 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. артериални тромбоемболични реакции включват мозъчно-съдов инцидент, инфаркт на миокарда, преходен исхемичен пристъп и други артериални тромбоемболични реакции).

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

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

^dРекто-вагиналните фистули са най-честите фистули в категорията СЧ вагинални фистули.

^eНаблюдавани само при педиатричната популация.

Таблица 2. Тежки нежелани реакции по честота

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечест и	Редки	Мног о редк и	С неизвестна честота
Инфекции и инфестац ии		Сепсис, Целулит, Абсцес ^{a,b} , Инфекция, Инфекц ия на пикочните пътища				Некротизира щ фасциит ^b
Нарушени я на кръвта и лимфната система	Фебрилна неутропения, Левкопения, Неутропения ^a , Тромбоцитопен ия	Анемия, Лимфопения				
Нарушени я на имунната система		Свръхчувствител- ност, реакции към инфузията ^{a,b,v}		Анафилактич ен шок		^b

Нарушени я на метаболиз ма и храненето		Дехидратация, Хипонатриемия				
Нарушени я на нервната система	Периферна сензорна невропатия ^а	Мозъчно-съдов инцидент, Синкоп, Сънливост, Главоболие				Синдром на постериорна обратима енцефалопатия ^{а,б,в} , Хипертензивна енцефалопатия ^в
Сърдечни нарушения		Застойна сърдечна недостатъчност ^{а,б} , Надкамерна тахикардия				
Съдови нарушения	Хипертония ^{а,б}	Артериален тромбоемболизъм ^а , ^б , Кръвоизлив ^{а,б} , Тромбоемболизъм (венозен) ^{а,б} Дълбока венозна тромбоза				Бъбречна тромботична микроангиопатия ^{б,в} , Аневризми и артериални дисекации
Респирато рни, гърдни и медиастин ални нарушения		Белодробен кръвоизлив/ Хемоптиза ^{а,б} , Белодробен емболизъм, Епистаксис, Диспнея, Хипоксия				Белодробна хипертония ^в , Перфорация на носната преграда ^в
Стомашно- чревни нарушения	Диария, Гадене, Повръ щане, Коремна болка	Чревна перфорация, Илеус, Чревна обструкция, Ректо-вагинални фистули ^{г,д} , Стомашно-чревно нарушение, Стоматит, Прокталгия				Стомашно-чревна перфорация ^{а,б} , Стомашно-чревна язва ^в , Ректален кръвоизлив
Хепатобил иарни нарушения						Перфорация на жлъчния мехур ^{б,в}
Нарушени я на кожата и подкожнат а тъкан		Усложнения при зарастване на раните ^{а,б} , Синдром на палмарно- плантарна еритродизестезия				
Нарушени я на мускулно- скелетната система и съединител ната тъкан		Фистула ^{а,б} , Миалгия, Артралгия, Мускулна слабост, Болка в гърба				Остеонекроза на челюстта ^{б,в}

Нарушени я на бъбреците и пикочните пътища		Протеинурия ^{а,б}				
Нарушени я на възпроизво дителната система и гърдата		Болка в таза				Овариална недостатъчност ^{а,б}

Таблица 2 представя честотата на тежките нежелани реакции. Тежките реакции се определят като нежелани реакции с най-малко 2 % разлика в сравнение с контролната група в клиничните проучвания за реакциите от степен 3-5 според NCI-CTCAE.

Таблица 2 включва също и нежелани 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 контролната група. Таблица 2 включва 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“.

^аТермините 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. артериални тромбоемболични реакции включват мозъчно-съдов инцидент, инфаркт на миокарда, преходен исхемичен пристъп и други артериални тромбоемболични реакции).

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

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

^гРекто-вагиналните фистули са най-честите фистули в категорията СЧ вагинални фистули.

Описание на избрани сериозни нежелани реакции

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

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

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

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

Летален изход е бил 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 съобщавани с честота до 2 % при пациенти с метастазирал карцином на дебелото черво и ректума 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 метастазирал рак на маточната шийка честотата на СЧ вагинални фистули е 8,3 % при пациентите, лекувани с бевацизумаб, и 0,9 % при контролната група пациенти, като всички са имали анамнеза за предшестваща лъчетерапия на таза. Честотата на СЧ вагинални фистули в групата, лекувана с бевацизумаб + химиотерапия, е по-висока при пациенти с рецидив в областта на предшестваща лъчетерапия (16,7 %) в сравнение с пациенти без предшестваща лъчетерапия и/или без рецидив в областта на предшестваща лъчетерапия (3,6 %). Съответните честоти при контролната група, получаваща само химиотерапия, са съответно 1,1 % спрямо 0,8 %. Пациентите, които развиват СЧ вагинални фистули, може също да имат 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, завършили със смърт.

От клинично изпитване при пациенти с персистиращ, рецидивиращ или метастазирал рак на маточната шийка (GOG-240) 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 различни показания. Съобщава се за фистули и от 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 терапията.

Зарастване на рани (вж. точка 4.4)

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

По време на клиничните изпитвания на метастазирал рак на дебелото черво или ректума не е наблюдаван повишен риск от постоперативно кървене или усложнения при зарастване на раната при пациенти, които са били подложени на голяма операция 28-60 дни преди началото на прилагане на бевацизумаб. Повишена честота на постоперативно кървене или усложнение при зарастване на раната, които са се проявили до 60 дни след голяма операция, е наблюдавана, ако пациентът е бил лекуван с бевацизумаб към времето на операцията. Честотата е варирила между 10 % (4/40) и 20 % (3/15).

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

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

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

Хипертония (вж. точка 4.4)

В клиничните изпитвания, с изключение на проучване JO25567, общата честота на хипертония (всички степени) достига до 42,1 % в групите, лекувани с бевацизумаб, в сравнение с до 14 % при контролните групи. Общата честота на хипертония степен 3 и 4 по NCI-CTC при пациентите, лекувани с бевацизумаб, варира от 0,4 % до 17,9 %. Хипертония 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 НДКРБД 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 била адекватно контролирана с перорални антихипертензивни средства като инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, диуретици и калциеви антагонисти. В редки случаи тя е довела до преустановяване на лечението с бевацизумаб или хоспитализация.

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

Рискът от хипертония, свързана с бевацизумаб, не е корелирал с изходните характеристики на пациентите, с основното заболяване или съпътстващото 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 СПОЕ, 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 СПОЕ често са неспецифични и поради това за диагностициране на СПОЕ е необходимо потвърждение чрез образна диагностика на мозъка, за предпочитане посредством ядрено-магнитен резонанс (ЯМР).

При пациенти, развиващи СПОЕ се препоръчва ранно разпознаване на симптомите с незабавно лечение на специфичните симптоми, включително контрол на хипертонията (ако заболяването е свързано с тежка неконтролирана хипертония), както и преустановяване на терапията с бевацизумаб. Симптомите обикновено отзвучават или се подобряват до дни след спиране на лечението, въпреки че някои от пациентите са имали неврологични последици. Безопасността при подновяване на терапията с бевацизумаб при пациенти, получили СПОЕ преди това, не е известна.

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

Протеинурия (вж. точка 4.4)

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

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

Кръвоизлив (вж. точка 4.4)

По време на клиничните изпитвания при всички показания общата честота на реакциите с 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.

От клинично изпитване при пациенти с персистиращ, рецидивиращ или метастазирал рак на маточната шийка (проучване GOG-0240), реакции с кръвене степен 3-5 се съобщават при не повече от 8,3 % от пациентите, лекувани с бевацизумаб в комбинация с паклитаксел и топотекан, в сравнение с не повече 4,6 % от пациентите, лекувани с паклитаксел и топотекан.

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

Кръвоизлив, свързан с тумора (вж. точка 4.4)

Голям или масивен белодробен кръвоизлив/хемоптиза е наблюдаван предимно при изпитванията при пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД). Възможните рискови фактори включват сквамозноклетъчна хистология, лечение с антиревматични/противовъзпалителни вещества, лечение с антикоагуланти, предшестваща лъчетерапия, терапия с бевацизумаб, анамнеза за 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. Пациенти с НДКРБД с известна сквамозноклетъчна хистология или със смесен клетъчен тип с преобладаваща сквамозноклетъчна хистология са изключени от последващите изпитвания във фаза III, а са включвани пациенти с неизвестна туморна хистология.

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

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

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

Честотата на кръвене 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 кръвене в ЦНС (всичките степен 4) при лечение с бевацизумаб в сравнение с 1 случай (степен 5) от 96 пациенти (1 %), които не са експонирани на бевацизумаб. В две последователни изпитвания (които включват около 800 пациенти) при пациенти с лекувани метастази в мозъка по време на междинния анализ на безопасността се съобщава за 1 случай при пациент с кръвоизлив в ЦНС степен 2 от общо 83 лица, лекувани с бевацизумаб (1,2 %) (NCI-CTCAE v.3).

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

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

Тромбоемболизъм (вж. точка 4.4)

Артериален тромбоемболизъм

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

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

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

Венозен тромбоемболизъм

Честотата на венозни тромбоемболични реакции при клиничните изпитвания 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, белодробен емболизъм и тромбофлебит.

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

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

От клинично изпитване при пациенти с персистиращ, рецидивиращ или метастазирал рак на маточната шийка (проучване GOG-0240) венозни тромбоемболични реакции от степен 3-5 се съобщават при не повече от 15,6 % от пациентите, лекувани с бевацизумаб в комбинация с паклитаксел и цисплатин, в сравнение с не повече от 7,0 % от пациентите, лекувани с паклитаксел и цисплатин.

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

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

В клиничните изпитвания с бевацизумаб е наблюдавана застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) при всички показания с рак, изследвани досега, но е възниквала предимно при пациенти с метастазирал рак на млечната жлеза. В четири изпитвания фаза III (AVF2119g, E2100, BO17708 и AVF3694g) при пациенти с метастазирал рак на млечната жлеза се отбелязва ЗСН степен 3 (NCI-CTCAE v.3) или по-голяма при до 3,5 % от пациентите, лекувани с бевацизумаб в комбинация с химиотерапия в сравнение с до 0,9 % в контролните групи. При пациентите от проучване AVF3694g, получавали 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 метастазирал 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 за МРМЖ, са показали подобрене на симптомите и/или на левокамерната функция след подходяща медикаментозна терапия.

При повечето клинични изпитвания с бевацизумаб пациентите с предшестваща ЗСН по NYHA (New York Heart Association) II – IV са били изключени. Поради това няма информация относно риска от ЗСН при тази популация.

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

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

Реакции на свръхчувствителност (включително анафилактичен шок)/реакции към 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 метастазирал рак на маточната шийка (проучване GOG-0240), инфекции степен 3-5 се съобщават при не повече от 24 % от пациентите, лекувани с бевацизумаб в комбинация с паклитаксел и топотекан, в сравнение с не повече 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 ≥ 30 mIU/ml и отрицателен тест за бременност при измерване на β -HCG в серума, е оценявана при 295 жени в предменопауза. Нови случаи на овариална недостатъчност се съобщават при 2,6 % от пациентките в mFOLFOX-6 групата, в сравнение с 39 % в групата mFOLFOX-6 + бевацизумаб. След преустановяване на лечението с бевацизумаб овариалната функция се е възстановила при 86,2 % от тези оценявани жени. Дългосрочните ефекти от лечението с бевацизумаб върху фертилитета не са известни.

Лабораторни отклонения

Терапията с 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 са показали, че преходните повишения на серумния креатинин (вариращи между 1,5 и 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

При рандомизирани клинични изпитвания възрастта > 65 години е била свързана с повишен риск от развитие на артериални тромбоемболични реакции, включително мозъчно-съдови инциденти (МСИ), преходни исхемични пристъпи (ПИП) и инфаркт на миокарда (ИМ). Други реакции, наблюдавани с по-висока честота при пациенти над 65, са били 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 при *Тромбоемболизъм*). В едно клинично изпитване честотата на хипертония степен ≥ 3 е два пъти по-висока при пациентите на възраст > 65 години, отколкото в по-младата възрастова група (< 65 години). В едно проучване при пациентки с резистентен на платина

рецидивиращ рак на яйчниците се съобщава също и за алопеция, възпаление на лигавиците, периферна сензорна невропатия, протеинурия и хипертония, които възникват с честота най-малко с 5 % по-висока в групата с химиотерапия + бевацизумаб 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 под 18-годишна възраст не са установени.

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

Ouavas 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 към 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 <i>Реакции на свръхчувствителност</i> /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 <i>Хипертония</i> в точка 4.8) Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (СПОЕ), (редки) (вж. също точка 4.4).
Съдови нарушения	Бъбречна тромботична микроангиопатия, която може клинично да се прояви като протеинурия (с неизвестна честота) със или без съпътстващо приложение на сунитиниб. За допълнителна информация за протеинурията вижте точка 4.4 и <i>Протеинурия</i> 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 (ОНЧ) при пациенти, лекувани с бевацизумаб, повечето от които са възникнали при пациенти с идентифицирани рискови фактори за ОНЧ, по-специално експозиция на интравенозни бифосфонати и/или анамнеза за заболяване на зъбите, налагащо инвазивни стоматологични процедури (вж. също точка 4.4) Наблюдавани са случаи на остеонекроза, която не засяга долната челюст, при педиатрични пациенти, лекувани с 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 националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

Приложението на бевацизумаб или сродното му мише 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 метастазиралото заболяване е била потисната и микроваскуларният пермеабилитет е бил намален.

Клинична ефикасност и безопасност

Метастазирал карцином на дебелото черво или ректума (МКДЧР)

Безопасността и ефикасността на препоръчителната доза (5 mg/kg телесно тегло през две седмици) при метастазирал карцином на дебелото черво и ректума са проучвани в три рандомизирани, активно контролирани клинични изпитвания в комбинация с първа линия химиотерапия, основана на флуоропиримидини. Бевацизумаб е бил 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 МКДЧР: 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 (5FU/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 метастазирал карцином на дебелото черво и ректума. Осемстотин и тринадесет пациенти са били рандомизирани да получават IFL + плацебо (група 1) или IFL + бевацизумаб (5 mg/kg през 2 седмици, група 2). Трета група от 110 пациенти е получавала болус 5-FU/FA + бевацизумаб (група 3). Набирането на пациенти в група 3 е било преустановено, както е било предвидено, след като е била установена безопасността на схемата на лечение с бевацизумаб и IFL и тя е била преценена като приемлива. Лечението във всички групи е продължавало до прогресия на заболяването. Общата средна възраст е била 59,4 години; 56,6 % от пациентите са имали статус по ECOG 0, 43 % са имали стойност 1, а 0,4 % са имали стойност 2. 15,5 % са получили предварително лъчетерапия, а 28,4 % са лекувани преди това с химиотерапия.

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

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

Таблица 4. Резултати за ефикасност в клинично изпитване AVF2107g

	AVF2107g	
	Група 1 IFL + плацебо	Група 2 IFL + бевацизумаб ^a
Брой пациенти	411	402
Обща преживяемост		
Медиана на времето (месеци)	15,6	20,3
95 % 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 степен на повлияване		
Степен (%)	34,8	44,8
	(p-стойност = 0,0036)	

^a5 mg/kg през 2 седмици.

^bПо отношение на контролната група.

При 110-те пациенти, рандомизирани в група 3 (5-FU/FA + бевацизумаб) преди преустановяване на участието на тази група, медианата на общата преживяемост е била 18,3 месеца и медианата на преживяемостта без прогресия на заболяването е била 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 метастазирал карцином на дебелото черво и ректума при пациенти, които не са били оптимални кандидати за лечение от първа линия с иринотекан. Сто и пет пациенти са били рандомизирани в групата с 5-FU/FA + плацебо и 104 пациенти в групата с 5-FU/FA + бевацизумаб (5 mg/kg през 2 седмици). Лечението във всички групи е продължавало до прогресия на заболяването. Добавянето на бевацизумаб 5 mg/kg през две седмици към 5-FU/FA е довело до по-висока степен на обективно повлияване, 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, отворено клинично изпитване фаза II за оценка на бевацизумаб в комбинация с 5-FU/FA като лечение от първа линия на метастазирал карцином на дебелото черво и ректума. Медианата на възрастта е била 64 години. 19 % от пациентите са получили преди това химиотерапия, а 14 % са били с предшестваща лъчетерапия. Седемдесет и един пациенти са били рандомизирани да получават болус 5-FU/FA или 5-FU/FA + бевацизумаб (5 mg/kg през 2 седмици). Трета група от 33 пациенти са получавали болус 5-FU/FA + бевацизумаб (10 mg/kg през 2 седмици). Пациентите са били лекувани до прогресия на заболяването. Първичните крайни точки на клиничното изпитване са били степента на обективно повлияване и преживяемостта без прогресия на заболяването. Добавянето на бевацизумаб 5 mg/kg през две седмици към 5-FU/FA е довело до по-висока степен на обективно повлияване, 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 клиничното изпитване AVF2107g.

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

Таблица 5. Резултати за ефикасност в 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 - 16,95	13,63 - 19,32
Коефициент на риск ^b	-	0,52	1,01		0,79
p-стойност		0,073	0,978		0,16
Преживяемост без прогресия					
Медиана на времето (месеци)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Коефициент на риск		0,44	0,69		0,5
p-стойност	-	0,0049	0,217		0,0002
Обща степен на повлияване					
Степен (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
p-стойност		0,029	0,43		0,055
Продължителност на повлияване					
Медиана на времето (месеци)	НД	9,3	5,0	6,8	9,2
25-75 персентила (месеци)	5,5 - НД	6,1 - НД	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

^a5 mg/kg през 2 седмици.

^b10 mg/kg през 2 седмици.

^cПо отношение на контролната група.

НД = не е достигнато.

NO16966

Това е фаза III, рандомизирано, двойносляпо (по отношение на бевацизумаб) клинично изпитване, изпитващо 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 групи (част I), при която пациентите са рандомизирани в две групи с различно лечение (XELOX и FOLFOX-4) и последваща част с 4 групи, 2 x 2 факторална, (част II), при която пациентите са рандомизирани в четири групи на лечение (XELOX + плацебо, FOLFOX-4 + плацебо, XELOX + бевацизумаб, FOLFOX-4 + бевацизумаб). В част II назначението на лечението е било двойносляпо по отношение на бевацизумаб.

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

Таблица 6. Схеми на лечение в клинично изпитване NO16966 (МКДЧР)

	Лечение	Начална доза	Схема
FOLFOX-4 или FOLFOX-4 + бевацизумаб	Оксалиплатин	85 mg/m ² интравенозно 2 ч	Оксалиплатин в ден 1
	Левковорин	200 mg/m ² интравенозно 2 ч	Левковорин в ден 1 и 2
	5-флуороурацил	400 mg/m ² болус интравенозно, 600 mg/m ² интравенозно 22 ч	5-флуороурацил болус/инфузия интравенозно, всяка в ден 1 и 2
	Плацебо или бевацизумаб	5 mg/kg интравенозно 30-90 мин.	Ден 1, преди FOLFOX-4, на всеки 2 седмици
XELOX или XELOX + бевацизумаб	Оксалиплатин	130 mg/m ² интравенозно 2 ч	Оксалиплатин в ден 1
	Капецитабин	1000 mg/m ² 2 пъти дневно перорално	Капецитабин перорално 2 пъти дневно за 2 седмици (последвано от 1 седмица без лечение)
	Плацебо или бевацизумаб	7,5 mg/kg интравенозно 30-90 мин.	Ден 1, преди XELOX, през 3 седмици
5-флуороурацил: интравенозна болус инжекция веднага след левковорин			

Първичният показател за ефикасност в изпитването е продължителността на преживяемостта без прогресия. При това изпитване са поставени две основни цели: 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 групите само с химиотерапия по отношение на преживяемостта без прогресия в ИТТ популацията (Таблица 7).

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

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

Крайни точки (месеци)	FOLFOX-4 или XELOX + плацебо (n = 701)	FOLFOX-4 или XELOX + бевацизумаб (n = 699)	р-стойност
Първична крайна точка			
Медиана на ПБП**	8,0	9,4	0,0023
Коефициент на риск (97,5 % CI) ^a	0,83 (0,72 - 0,95)		
Вторични крайни точки			
Медиана на ПБП (при лечение)**	7,9	10,4	< 0,0001
Коефициент на риск (97,5 % CI)	0,63 (0,52 - 0,75)		
Обща степен на повлияване (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 дата на заключване на клиничните данни 31 януари 2007 г.

**Първичен анализ при дата на заключване на клиничните данни 31 януари 2006 г.

^a По отношение на контролната група.

В подгрупата със схема на лечение FOLFOX медианата на ПБП 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]; р-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]; р-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]; р-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]; р-стойност = 0,0698.

ECOG E3200

Това е рандомизирано, активно контролирано, отворено клинично изпитване фаза III, изпитващо 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 напреднал карцином на дебелото черво и ректума. 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 всякаква 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 степента на обективно повлияване (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 ^b	0,751 (p-стойност = 0,0012)	
Преживяемост без прогресия		
Медиана (месеци)	4,5	7,5
Коефициент на риск	0,518 (p-стойност < 0,0001)	
Честота на обективен отговор		
Степен	8,6 %	22,2 %
	(p-стойност < 0,0001)	

^a10 mg/kg през 2 седмици.

^bПо отношение на контролната група.

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 степента на обективно повлияване са били по-ниски в групата с монотерапия с бевацизумаб в сравнение с групата с FOLFOX-4.

ML18147

Това е рандомизирано, контролирано отворено 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, базирана на флуоропиримидин спрямо самостоятелното приложение на химиотерапия, базирана на флуоропиримидин при пациенти с МКДЧР, които са прогресирали при първа линия на лечение със схема, съдържаща бевацизумаб.

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

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

Таблица 9. Резултати за ефикасност при проучване 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)	
Степен на обективно повлияване (СОП)		
Пациенти, включени в анализа	406	404
Степен	3,9 %	5,4 %
	(p-стойност = 0,3113)	

^a5,0 mg/kg на всеки 2 седмици или 7,5 mg/kg на всеки 3 седмици.

Наблюдавано е също статистически значимо подобрене на преживяемостта без прогресия. Степента на обективно повлияване е ниска и в двете групи 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 ОП (HR 0,751 при проучване E3200; HR 0,81 при проучване ML18147) и ПБП (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 при проучване E3200 в сравнение с проучване ML18147.

Метастазиран рак на млечната жлеза (МРМЖ)

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

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

- Проучване E2100 (паклитаксел)
 - увеличаване на медианата на ПБП от 5,6 месеца, HR 0,421 ($p < 0,0001$; 95 % CI 0,343; 0,516)
- Проучване 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 проучване и резултатите са дадени по-долу.

ECOG E2100

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

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

Таблица 10. Резултати за ефикасност от клинично изпитване E2100

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

* Първичен анализ

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

Клинична полза от лечението с бевацизумаб, измерена чрез ПБП, е наблюдавана във всички изследвани, предварително определени подгрупи (включително интервал без заболяване, брой на местата с метастази, предварително получаване на адювантна химиотерапия или статус на естрогенните рецептори (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 (доксорубин/ циклофосфамид, епирубин/ циклофосфамид, 5-флуороурацил/ доксорубин / циклофосфамид, 5-флуороурацил / епирубин/ циклофосфамид), прилагани през три седмици (q3w). Бевацизумаб или плацебо е прилаган в доза от 15 mg/kg през три седмици.

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

^a1000 mg/m² перорално два пъти дневно в продължение на 14 дни, прилагани през 3 седмици

^bСтратифицираният 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 (НДКРБД)

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

Безопасността и ефикасността на бевацизумаб, добавен към химиотерапия на базата на платина, при лечение от първа линия при пациенти с несквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), са изследвани в изпитвания E4599 и BO17704. Изпитване E4599 с доза от 15 mg/kg 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 степента на повлияване.

E4599

E4599 е отворено, рандомизирано, активно контролирано, многоцентрово клинично изпитване, което оценява бевацизумаб като лечение от първа линия при пациенти с локално напреднал (стадий IIIB със злокачествен плеврален излив), метастазирал или рецидивиращ НДКРБД, с различна от преобладаваща сквамозноклетъчна хистология.

Пациентите са рандомизирани за лечение с химиотерапия на базата 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 до 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 групата с бевацизумаб + карбоплатин-паклитаксел са продължили да получават бевацизумаб като монотерапия през 3 седмици до прогресия на заболяването. 878 пациенти са рандомизирани в двете групи.

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

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

Таблица 12. Резултати за ефикасност в изпитване E4599

	Група 1 Карбоплатин/ Паклитаксел	Група 2 Карбоплатин/ Паклитаксел + бевацизумаб 15 mg/kg през 3 седмици
Брой пациенти	444	434
Обща преживяемост		
Медиана (месеци)	10,3	12,3
Коефициент на риск	0,80 (p = 0,003) 95 % 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 степен на повлияване		
Степен (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 напреднал (стадий IIIB с метастази в супраклавикуларен лимфен възел или злокачествен плеврален или перикардиален излив), метастазирал или рецидивиращ несквамозен НДКРБД, които преди това не са получавали химиотерапия. Първичната крайна точка е била преживяемост без прогресия, вторичните крайни точки на изпитването включват продължителност на обща преживяемост.

Пациентите са рандомизирани за химиотерапия на базата на платина, цисплатин 80 mg/m² интравенозна инфузия на ден 1-ви и гемцитабин 1250 mg/m² интравенозна инфузия на ден 1-ви и 8-ми от цикъла през 3 седмици в продължение на до 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 цикъла през 3 седмици. В групите с бевацизумаб пациентите са получавали бевацизумаб самостоятелно през 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 по отношение на ефикасността са представени в Таблица 13.

Таблица 13. Резултати за ефикасност в изпитване BO17704

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

^aпациенти с измеримо заболяване на изходно ниво

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

Първа линия на лечение на несквамозен НДКРБД 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, прилаган в допълнение към ерлотиниб при пациенти с несквамозен НДКРБД с EGFR активиращи мутации (делеция в екзон 19 или мутация в екзон 21 L858R), които не са получавали преди това системна терапия за стадий IIIВ/IV или рецидивиращо заболяване.

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

EGFR мутационният статус е определен за всеки пациент преди скрининга и 154 пациенти са рандомизирани да получават ерлотиниб + бевацизумаб (ерлотиниб 150 mg перорално дневно +

бевацизумаб [15 mg/kg интравенозно на всеки 3 седмици]) или монотерапия с ерлотиниб (150 mg перорално дневно) до прогресия на заболяването (ПЗ) или неприемлива токсичност. При липса на ПЗ преустановяването на един от компонентите на изпитваното лечение в групата на ерлотиниб + бевацизумаб не е довело до преустановяване на другия компонент от изпитваното лечение, както е определено в протокола на изпитването.

Резултатите за ефикасност на проучването са представени в Таблица 14.

Таблица 14. Резултати за ефикасност при проучване JO25567

	Ерлотиниб N = 77 [#]	Ерлотиниб + бевацизумаб N = 75 [#]
ПБП [^] (месеци)		
Медиана	9,7	16,0
HR (95 % CI)	0,54 (0,36; 0,79)	
р-стойност	0,0015	
Обща степен на повлияване		
Степен (брой)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
р-стойност	0,4951	
Обща преживяемост* (месеци)		
Медиана	47,4	47,0
HR (95 % CI)	0,81 (0,53; 1,23)	
р-стойност	0,3267	

[#]Рандомизирани са общо 154 пациенти (ECOG функционален статус 0 или 1). Двама от рандомизираните пациенти са прекратили участие в изпитването, преди да получат изпитваното лечение.

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

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

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

Напреднал и/или метастазирал бъбречноклетъчен карцином (МБКК)

Бевацизумаб в комбинация с интерферон алфа-2а за лечение от първа линия на напреднал и/или метастазирал бъбречноклетъчен карцином (ВО17705)

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 МБКК. 649-те рандомизирани пациенти (641 лекувани) са имали статус на представяне по Karnofsky (KPS) ≥ 70 %, липса на метастази в ЦНС и адекватна функция на органите. На пациентите е извършена нефректомия при първичен карцином на бъбречните клетки. Бевацизумаб 10 mg/kg е бил даван 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 на 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 ПБП и степента на обективно туморно повлияване. 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 по отношение на ефикасността 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)	5,4	10,2
Коефициент на риск 95 % CI	0,63 0,52; 0,75 (p-стойност < 0,0001)	
Степен на обективно повлияване (%) при пациенти с измеримо заболяване		
n	289	306
Честота на отговор	12,8 %	31,4 %
	(p-стойност < 0,0001)	

^aИнтерферон алфа-2а 9 MIU 3 пъти седмично.

^bБевацизумаб 10 mg/kg през 2 седмици.

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

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 месеца преди включването в изпитването, брой на местата с метастази, сумата на най-големите диаметри на таргетните лезии, скор на 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 групата с IFN алфа-2а.

Деветдесет и седем (97) пациенти в групата с IFN алфа-2а и 131 пациенти в групата 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 ПБП без събития във времето, както е доказано при анализ на подгрупите. 131 пациенти в групата с бевацизумаб + IFN алфа-2а, които са намалили и поддържали дозата на IFN алфа-2а на 6 или 3 MIU по време на изпитването, са показали на 6, 12 и 18 месеца степен на ПБП 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 метастазирал светлоклетъчен БКК. 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 групата с бевацизумаб + плацебо и групата бевацизумаб + ерлотиниб (медиана на ПБП 8,5 спрямо 9,9 месеца). По седем пациенти във всяка група са имали обективно повлияване. Добавянето на ерлотиниб към бевацизумаб не е довело до подобрене на ОП (HR = 1,764; p = 0,1789), продължителността на

обективно повлияване (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 през 2 седмици (n = 39), 10 mg/kg през 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 имали обективно (частично) повлияване и всички те са получавали бевацизумаб в доза от 10 mg/kg; степента на обективно повлияване 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 клинични изпитвания от фаза III (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.

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

- СРР 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
- СРВ15 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
- СРВ15+ 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 СРР и СРВ15 групите и 59 години в СРВ15+ групата, а 29 % от пациентите в СРР или СРВ15 и 26 % в СРВ15+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 % имат 2 точки по GOG PS. Повечето пациенти имат ЕОС (82 % при СРР

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 първичната си цел – подобрение 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 подобрение 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			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (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)
p-стойност ^{3,4}		0,0437	<0,0001
Честота на действителен отговор ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% пациентки с обективен отговор	63,4	66,2	66,0
p-стойност		0,2341	0,2041
Обща преживяемост ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Медиана на 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)
p-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 Едностранина log-rank p-стойност.

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

⁵ Пациентки с измеримо заболяване на изходно ниво.

⁶Окончателен 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, едностранна log-rank р-стойност < 0,0001), когато СРВ15+ се сравнява с СРР, с медиана на ПБП 10,4 месеца в СРР групата и 14,1 месеца в СРВ15+ 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, едностранна log-rank р-стойност < 0,0001), когато СРВ15+ се сравнява с СРР, с медиана на ПБП 12,0 месеца в СРР групата и 18,2 месеца в СРВ15+ групата.
- Анализът на ПБП, делен от независима надзорна комисия (проверка за ТИП), показва стратифициран коефициент на риск от 0,62 (95 % CI: 0,50-0,77, едностранна log-rank р-стойност < 0,0001), когато СРВ15+ се сравнява с СРР, с медиана на ПБП 13,1 в СРР групата и 19,1 месеца в СРВ15+ 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}			
	СРР (n = 219)	СРВ15 (n = 204)	СРВ15+ (n = 216)
Медиана на 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			
	СРР (n = 253)	СРВ15 (n = 256)	СРВ15+ (n = 242)
Медиана на 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 в стадий IV заболяване			
	СРР (n = 153)	СРВ15 (n = 165)	СРВ15+ (n = 165)
Медиана на 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)

¹Анализ 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.

²С остатъчно заболяване макроскопски.

³3,7 % от общата рандомизирана популация пациенти са имали стадий IIIВ заболяване.

⁴Отнасящ се за контролната група.

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/m^2) в продължение на 6 цикъла с продължителност от 3 седмици
- СРВ7,5+ група: Карбоплатин (AUC 6) и паклитаксел (175 mg/m^2) в продължение на 6 цикъла от 3 седмици плюс бевацизумаб ($7,5 \text{ mg/kg}$ 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 – подобрене 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 $7,5 \text{ mg/kg}$ 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 VO17707 (ICON7)

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

¹При пациенти с измеримо заболяване на изходно ниво.

²Анализ на ПБП според оценката на изследователя с крайна дата за събиране на данните 30 ноември 2010 г.

³Окончателният анализ на общата преживяемост е направен, когато 46,7 % от пациентите са починали, с крайна дата за събиране на данните 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, двустранна 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 по стадий на заболяването и състояние 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 VO17707 (ICON7)

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

³ 5,8 % от общата рандомизирана популация пациенти са имали стадий IIIВ 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 клинични изпитвания 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 липозомален 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 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 или лечение с бевацизумаб, са изследвани в едно рандомизирано, двойносляпо 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 (AUC 4, ден 1) и гемцитабин (1000 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 (AUC 4, 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 проучване са обобщени в Таблица 20.

Таблица 20. Резултати за ефикасност от проучване AVF4095g

Преживяемост без прогресия				
	Оценка на изследователя		IRC оценка	
	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 на 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]	
р-стойност	<0,0001		<0,0001	
<i>С проверка за ТИП</i>				
Медиана на ПБП (месеци)	8,4	12,4	8,6	12,3
Коефициент на риск (95 % CI)	0,484 [0,388, 0,605]		0,451 [0,351, 0,580]	
р-стойност	<0,0001		<0,0001	
Честота на обективен отговор				
	Оценка на изследователя		IRC оценка	
	Плацебо + C/G (n = 242)	Бевацизумаб + C/G (n = 242)	Плацебо + C/G (n = 242)	Бевацизумаб + C/G (n = 242)
% пациенти с обективен отговор	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
р-стойност	<0,0001		<0,0001	
Обща преживяемост				

	Плацебо + C/G (n = 242)	Бевацизумаб + C/G (n = 242)
Медиана на ОП (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

Време от последната терапия с платина до рецидивирването	Оценка на изследвателя	
	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 на ПБП (месеци)	10,2	13,8
Коефициент на риск (95 % CI)	0,613 [CI: 0,521, 0,721]	
p-стойност	<0,0001	

¹Окончателен анализ

²Туморните 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).

^aКоефициентът на риск е изчислен от пропорционални модели на риска по Cox, стратифицирани по продължителност на интервала без лечение с платина преди включването в това проучване, според 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).

^bСтратифицирани 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 значимо и статистически значимо подобрене 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 (СТ + BV) спрямо химиотерапия самостоятелно (СТ).

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:

СТ 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 лекарството може да се прилага като 1-часова инфузия.

СТ + 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 III или стадий IV. Повечето от болните в двете групи са имали ECOG функционален статус (PS) 0 (СТ: 56,4 % срещу СТ + BV: 61,2 %). Процентът на пациентките с ECOG PS от 1 или ≥ 2 е 38,7 % и 5,0 % в групата с СТ и 29,8 % и 9,0 % в групата с СТ + 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 с СТ и 43,6 % в групата с СТ + BV (предимно поради нежелани събития степен 2–3), а медианата на времето до преустановяване в групата с СТ + BV е 5,2 месеца в сравнение с 2,4 месеца в групата с СТ. Честотата на преустановяване поради нежелани събития в подгрупата пациентки на възраст > 65 години е 8,8 % в групата с СТ и 50,0 % в групата с СТ + 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 проучване 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]	
p-стойност	< 0,0001	
Вторични крайни точки		
Степен на обективно повлияване**		
	СТ (n = 144)	СТ + BV (n = 142)
% пациенти с обективно повлияване	18 (12,5 %)	40 (28,2%)
p-стойност	0,0007	
Обща преживяемост (окончателен анализ)***		
	СТ (n = 182)	СТ + BV (n = 179)
Медиана на ОП (месеци)	13,3	16,6
Коефициент на риск (95 % CI)	0,870 [0,678, 1,116]	
p-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 според химиотерапевтичната кохорта

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

Рак на маточната шийка

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 метастазирал карцином на маточната шийка е оценена в проучване GOG-0240, рандомизирано, открито, многоцентрово клинично изпитване фаза III с четири рамена.

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

- Паклитаксел 135 mg/m² интравенозно за 24 часа на ден 1 и цисплатин 50 mg/m² интравенозно на ден 2, всеки 3 седмици (q3w); или
Паклитаксел 175 mg/m² интравенозно за 24 часа на ден 1 и цисплатин 50 mg/m² интравенозно на ден 2, всеки 3 седмици (q3w); или
Паклитаксел 175 mg/m² интравенозно за 3 часа на ден 1 и цисплатин 50 mg/m² интравенозно на ден 1 (q3w)
- 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 (q3w); 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 (q3w); 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 (q3w)
- Паклитаксел 175 mg/m² интравенозно за 3 часа на ден 1 и топотекан 0,75 mg/m² интравенозно за 30 минути на дни 1–3 (q3w)

- Паклитаксел 175 mg/m² интравенозно за 3 часа на ден 1 и топотекан 0,75 mg/m² интравенозно за 30 минути на дни 1–3 плюс бевацизумаб 15 mg/kg интравенозно на ден 1 (q3w)

Подходящите за включване пациенти са имали персистиращ, рецидивиращ или метастазирал сквамозноклетъчен карцином, аденосквамозен карцином или аденокарцином на маточната шийка, които не са се повлияли от хирургично лечение и/или лъчетерапия и които не са получавали предшестваща терапия с бевацизумаб или други VEGF инхибитори, или средства с мишена VEGF-рецептора.

Медианата на възрастта е 46,0 години (граници: 20–83) в групата само на химиотерапия и 48,0 години (граници: 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 \geq 6 месеца (72,5 % в групата само на химиотерапия и 64,4 % в групата на химиотерапия + бевацизумаб).

Първичната крайна точка за ефикасност е общата преживяемост. Вторичните крайни точки за ефикасност включват преживяемост без прогресия и степен на обективно повлияване. 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 от 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 ПБП (месеци) ¹	6,0	8,3
Коефициент на риск [95 % CI]	0,66 [0,54, 0,81] (p-стойност ⁵ < 0,0001)	
Най-добро общо повлияване – Първичен анализ ⁶		
Респондери (степен на повлияване) ²	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95 % CI за степени на повлияване ³	[27,6 %, 40,4 %]	[38,8 %, 52,1 %]
Разлика в степените на повлияване	11,60 %	

95 % CI за разликата в степените на повлияване ⁴	[2,4 %, 20,8 %]
p-стойност (Хи-квадрат тест)	0,0117

¹Оценки по Kaplan-Meier.

²Пациенти и процент на пациентите с най-добро общо повлияване с потвърден CR или PR процент, изчислен по отношение на пациентите с измеримо заболяване на изходно ниво.

³95 % CI за една биноминална проба с използване на метода на Pearson-Clopper.

⁴Приблизителен 95 % CI за разликата от две стойности с използване на метода на Nauck-Anderson.

⁵Логаритмично преобразуван ранков тест (стратифициран).

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

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

⁸p-стойността е показана само с описателна цел.

Таблица 26. Резултати за обща преживяемост от проучване 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 Цисплатин + Паклитаксел	Бевацизумаб	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 спрямо 17,5 месеца; p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 спрямо 17,5 месеца; p = 0,3769)
	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)

¹Първичният анализ е извършен при крайна дата за събиране на данните 12 декември 2012 г. и се счита за окончателен анализ

²Проследяващият 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 за одобрените показания при рак на гърдата, 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), 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 рецидивиращ или прогресивен високостепенен глиом, лекувани с бевацизумаб и иринотекан (СРТ 11). Няма достатъчно информация, за да се определи

безопасността и ефикасността на бевацизумаб при деца с новодиагностициран високостепенен глиом.

- В едно клинично проучване с една група (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 СРТ-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) през 2 седмици. Няма пълни отговори, като има 2 частични отговора (критерии на MacDonald).

В едно рандомизирано проучване фаза II (ВО25041) 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 с лъчетерапия (ЛТ) и адювантен темозоломид (Т) със или без бевацизумаб: 10 mg/kg през 2 седмици интравенозно.

Проучването не постига първичната си крайна точка за доказване на значимо подобрене на преживяемостта без събития (ПБС) (оценка на Централната комисия за преглед на рентгенографските данни (Central Radiology Review Committee, CRRC) след добавяне на бевацизумаб към рамото с ЛТ/Т в сравнение с рамото само с ЛТ/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 (ПБС, оценена от изследователя, и СОП и ОП) не показват подобрене, свързано с добавянето на бевацизумаб към рамото с ЛТ/Т в сравнение с рамото само с ЛТ/Т.

Добавянето на бевацизумаб към ЛТ/Т не показва клинична полза в проучване ВО25041 при 60 пациенти – деца, подходящи за оценка, с новодиагностициран супратенториален или инфратенториален церебеларен или педункуларен високостепенен глиом (HGG) (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Сарком на меките тъкани

В едно рандомизирано проучване фаза II (ВО20924) общо 154 пациенти на възраст ≥ 6 месеца до < 18 години с новодиагностициран метастазирал 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 (ПБС), 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 СОП между двете рамена на лечение при малкото пациенти, които са имали измерим тумор на изходно ниво и потвърден отговор преди получаване на каквато и да е локална терапия, оценен при независим централен преглед, е 18 % (CI: 0,6 %, 35,3 %): 27/75 пациенти (36,0 %, 95 % CI: 25,2 %, 47,9 %) в групата на химиотерапия и 34/63 пациенти (54,0 %, 95 % CI: 40,9 %, 66,6 %) в групата с BV + 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 метастазирал рабдомиосарком и сарком на меките тъкани, различен от рабдомиосарком (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Честотата на нежелани събития, включително нежелани събития степен ≥ 3 и сериозни нежелани събития, е сходна между двете рамена на лечение. И в двете рамена на лечение не са настъпили нежелани събития, 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 е зависела 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 обема на разпределение в централния компартимент (V_c) е 2,73 l и 3,28 l съответно за мъже и жени, което е в границите, описани за IgG и други моноклонални антитела. Обичайната стойност за периферния обем на разпределение (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 еднократна интравенозна доза от 125l-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 клирънса 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 жени и 20 дни при типичните пациенти мъже.

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

Фармакокинетика при специални популации

Популационната фармакокинетика е 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 млади 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 типичен възрастен пациент при същата доза. В проучване BO25041 експозицията на бевацизумаб е подобна в сравнение с типичен 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 извършвани специфични проучвания върху животни за определяне на ефекта върху фертилитета. Може обаче да се очаква нежелан ефект върху фертилитета при жените, тъй като проучванията за токсичност при многократно приложение при животни 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 точки 4.6 и 4.8.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Трехалоза дихидрат
Моноосновен натриев фосфат монохидрат
Динатриев фосфат
Полисорбат 20
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

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

6.3. Срок на годност

Неотворен флакон

36 месеца

Разреден лекарствен продукт

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба в продължение на 30 дни при 2°C до 8°C и допълнително в продължение на 48 часа при температура, ненадвишаваща 30°C, в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

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

Да не се замразява.

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

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

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

Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не разклащайте флакона.

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

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

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

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

Ouavas 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1510/001 – 100 mg/4 ml
EU/1/20/1510/002 – 400 mg/16 ml

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

Дата на първо разрешаване: 26 март 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

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

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

C. 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.

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

• План за управление на риска (ПУР)

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оуавас 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
бевацизумаб

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

Всеки флакон с концентрат съдържа 100 mg бевацизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Трехалоза дихидрат, моноосновен натриев фосфат монохидрат, динатриев фосфат, полисорбат 20, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон с 4 ml
100 mg/4 ml

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

За i.v. приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1510/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

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

Oуавас 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

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оуавас 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
бевацизумаб

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

Всеки флакон с концентрат съдържа 400 mg бевацизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Трехалоза дихидрат, моноосновен натриев фосфат монохидрат, динатриев фосфат,
полисорбат 20, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон с 16 ml
400 mg/16 ml

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

За i.v. приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1510/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод 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

Oуавас 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

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

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

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Оуавас и за какво се използва

Оуавас 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 изборително с белтък, наречен човешки съдов ендотелен растежен фактор (VEGF), който се намира върху вътрешната повърхност на кръвоносните и лимфни 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 от блокиране на прорастването на кръвоносните съдове, които снабдяват тумора с хранителни вещества и кислород.

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

Оуавас се използва също така и за лечение на възрастни пациенти с метастазирал 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.

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

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

Оуавас се използва 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.

Оуавас се използва 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 тези 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, съдържащ средството платина, Оуавас ще се прилага в комбинация с карбоплатин и гемцитабин или с карбоплатин и паклитаксел.

Когато се използва при тези 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, Оуавас ще се прилага в комбинация с топотекан или пегилиран липозомен доксорубицин.

Оуавас се използва и за лечение на възрастни пациенти с персистиращ, рецидивиращ или метастазирал рак на маточната шийка. Оуавас 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 Оуавас

Не използвайте Оуавас, ако:

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

- Възможно е Оуавас 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), моля, обсъдете това с Вашия лекуващ лекар.
- Оуавас 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 метастазирал рак на маточната шийка.
- Оуавас може да увеличи риска от кръвене или риска от проблеми при зарастване на раната след операция. Ако Ви предстои операция, ако сте претърпели голяма операция през последните 28 дни или ако все още имате незаздравяла рана след операция, не трябва да се лекувате с това лекарство.
- Оуавас може да увеличи риска от развитие на сериозни инфекции на кожата и подълбоките подкожни слоеве, особено ако сте имали перфорация на чревната стена или проблеми със зарастване на раните.

- Оуавас може да повиши честотата на високо кръвно налягане. Ако имате повишено кръвно налягане, което не се контролира добре с лекарства за кръвно налягане, моля, консултирайте се с Вашия лекар, тъй като е важно да се уверите, че кръвното Ви налягане е под контрол, преди да започнете лечението с Оуавас.
- Ако имате или сте имали аневризма (разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд) или разкъсване на стена на кръвоносен съд.
- Оуавас 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. Моля, говорете с Вашия лекар, тъй като кръвните съсиреци може да доведат до инфаркт на миокарда и инсулт.
- Оуавас може също да повиши риска от развитие на кръвни съсиреци във вените (вид кръвоносни съдове).
- Оуавас може да предизвика кървене, особено свързано с тумора. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, ако при Вас или във Вашето семейство има случаи на кървене или ако вземате лекарства за разреждане на кръвта по каквато и да е причина.
- Оуавас може да предизвика кървене в и около мозъка. Моля, обсъдете това с Вашия лекар, ако имате мозъчни метастази.
- Оуавас може да увеличи риска от кървене в белите дробове, проявяващо се с кашлица или плюене на кръв. Моля, обсъдете това с Вашия лекар, ако сте го забелязали преди.
- Оуавас може да увеличи риска от развитие на сърдечна слабост. Важно е Вашият лекар да знае, ако някога сте се лекували с антрациклини (например, доксорубицин – специфичен вид химиотерапия, която се прилага за лечение на някои видове рак) или Ви е правена лъчетерапия на гръдния кош, или ако имате сърдечно заболяване.
- Оуавас може да предизвика инфекции и намаление на броя на неутрофилите (вид кръвни клетки, важни за защитата Ви от бактерии).
- Оуавас може да предизвика свръхчувствителност (включително анафилактичен шок) и/или реакции към инфузията (реакции, свързани с инжектирането на лекарството). Моля, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако сте имали преди това проблеми след инжектирането, напр. замайване/припадане, задух, подуване или кожен обрив.
- Рядка неврологична нежелана реакция, наречена синдром на постериорна обратима енцефалопатия (СПОЕ), е свързана с лечението с Оуавас. Ако имате главоболие, промени в зрението, обърканост или гърчове с или без повишено кръвно налягане, моля, свържете се с Вашия лекар.
- Съобщава се за загиване на костна тъкан (остеонекроза) в костите, без засягане на долната челюст, при пациенти на възраст под 18 години, лекувани с Оуавас. Болка в устата, зъбите и/или челюстта, подуване или рани в устата, изтръпване или чувство на тежест в челюстта или разклащане на зъб може да бъдат признаци и симптоми на увреждане на костта на челюстта (остеонекроза). Уведомете незабавно Вашия лекар или зъболекар, ако получите някой от тях.

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

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

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

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

Оуавас е разработен за лечение на рак посредством 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 Оуавас в окото (неодобрена употреба) могат да възникнат следните нежелани реакции:

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

Деца и юноши

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

Други лекарства и Оуавас

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

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

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

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

Бременност, кърмене и фертилитет

Не трябва да използвате това лекарство, ако сте бременна. Оуавас може да увреди нероденото Ви дете, тъй като може да спре процеса на образуване на нови кръвоносни съдове. Вашият лекар ще Ви посъветва да прилагате мерки за предпазване от забременяване по време на лечението с Оуавас и поне 6 месеца след последната доза на Оуавас.

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

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

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

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.

Шофиране и работа с машини

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

Оуавас съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на един флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Оуавас

Дозировка и честота на приложение

Необходимата доза Оуавас 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 Оуавас, която е подходяща за Вас. Вие ще получавате Оуавас веднъж на 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 Оуавас престане да възпрепятства растежа на тумора. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Метод и начин на приложение

Не разклащайте флакона. Оуавас е концентрат за инфузионен разтвор. В зависимост от дозата, която Ви е предписана, част или цялото съдържание на флакона Оуавас ще се разрежи с разтвор на натриев хлорид преди употреба. Лекар или медицинска сестра ще Ви приложат този разрежен разтвор на Оуавас под формата на интравенозна инфузия (венозно капково). 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 Оуавас 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 Оуавас 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,
- патологична 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 се дава твърде много Оуавас,

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

Ако сте пропуснали доза Оуавас,

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

Ако сте спрели употребата на Оуавас

Преустановяване на лечението с Оуавас може да спре ефекта му върху туморния растеж. Не прекъсвайте лечението си с Оуавас, 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.

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

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.

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

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

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

- 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),
- перфорация на черво,
- кървене, включително кървене от белите дробове при пациенти с недробенклетъчен карцином на белите дробове,

- запушване на артериите от кръвен съсирек,
- запушване на вените от кръвен съсирек,
- запушване на кръвоносните съдове на белите дробове от кръвен съсирек,
- запушване на вените на краката от кръвен съсирек,
- сърдечна недостатъчност,
- проблеми със заздравяване на раните след операция,
- зачервяване, 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, репродуктивните органи и пикочните пътища,
- ранички в устата и хранопровода (тръбата от устата до стомаха), които може да са болезнени и да причинят затруднено преглъщане,
- болка, включително главоболие, болка в гърба и болка в таза и областта на ануса,
- локализирано събиране на гной,
- инфекция и по-специално инфекция на кръвта или пикочния мехур,
- намалено кръвоснабдяване на мозъка или инсулт,
- сънливост,
- 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: патологична тръбообразна връзка между вътрешни органи и кожата, или други тъкани, които нормално не са свързани, включително връзки между влагалището и червата при пациенти с рак на маточната шийка.

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 или по-дълбоките слоеве под кожата, особено ако имате отвори в чревната стена или проблеми, свързани със зарастването 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, объркване и промени в зрението (синдром на постериорна обратима енцефалопатия или СПОЕ),
- симптоми, които предполагат промени в нормалната мозъчна функция (главоболие, промени в зрението, объркване или гърчове) и високо кръвно налягане,
- разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции),
- запушване на много малък(ки) кръвоносен(ни) съд(ове) в бъбреците,
- необичайно високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове, което прави работата на дясната страна на сърцето по-трудна от нормалното,
- отвор в хрущялната стена, която разделя ноздрите на носа,

- отвор в стомаха или червата,
- отворена рана или отвор в лигавицата на стомаха или 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),
- кръвене 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,
- кръвене от носа.

Чести(засягат от 1 до 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.

Ouavas може 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.

Съобщаване на нежелани реакции

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на флакона, съответно след „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 използват 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. Оуавас е стабилен за период до 30 дни при 2°C до 8°C след разреждане и за период до 48 часа при температури, ненадвишаващи 30°C.

Не използвайте Оуавас, ако забележите някакви видими частици или промяна на цвета преди употреба.

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 Оуавас

- Активното вещество е бевацизумаб. Всеки ml от концентрата съдържа 25 mg бевацизумаб, съответстващ на 1,4 до 16,5 mg/ml, когато е разреден според препоръките. Всеки флакон от 4 ml съдържа 100 mg бевацизумаб, съответстващи на 1,4 mg/ml, когато е разреден според препоръките. Всеки флакон от 16 ml съдържа 400 mg бевацизумаб, съответстващи на 16,5 mg/ml, когато е разреден според препоръките.
- Другите съставки са трехалоза дихидрат, моноосновен натриев фосфат монохидрат, динатриев фосфат, полисорбат 20 и вода за инжекции (вижте точка 2 „Оуавас съдържа натрий“).

Как изглежда Оуавас и какво съдържа опаковката

Оуавас е концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат). Концентратът е безцветна до жълтеникава или кафеникава опалесцентна 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 Оуавас съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

Производител
GH GENHELIX S.A.

Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Испания

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd.
Tel: + 356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

Polska

STADA Poland Sp. z.o.o.
Tel: +48 227377920

France

EG Labo - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG

Τηλ: +49 61016030

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +370 52603926

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)

STADA Arzneimittel AG

Tel: +49 61016030

Дата на последно преразглеждане на листовката <{ММ/ГГГГ}><{месец ГГГ}>.

Други източници на информация

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

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА ЗА
РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за бевацизумаб, научните заключения на CHMP са, както следва:

Анафилактични и анафилактоидни реакции са включени в КХП точка 4.8 в „Реакции на свръхчувствителност/реакции към инфузията“. С оглед на наличните данни относно анафилактичен шок от литературата и от спонтанните съобщения, включващи близка времева връзка, отшумяването ѝ при преустановяване на приложението на лекарството и/или възобновяването ѝ при повторно въвеждане на същото лекарство, и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между бевацизумаб и анафилактичен шок е най-малкото възможно да съществува.

PRAC заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи бевацизумаб, трябва съответно да се измени.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за бевацизумаб CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) бевацизумаб, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.