

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Avastin 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Бевацизумаб (*bevacizumab*) 25 mg на милилитър. Всеки флакон съдържа 100 mg бевацизумаб в 4 ml и съответно 400 mg в 16 ml.

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

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

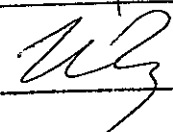
Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистра до леко опалесцентна, безцветна до светло кафява течност

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ:

Приложение към
разрешение за употреба № 17333/04.10.06

№ 12/20.09.06
СВЕТОВЕН



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Avastin (бевацизумаб) в комбинация с интравенозно приложение на 5-флуороурацил/фолинова киселина или интравенозно приложение на 5-флуороурацил/фолинова киселина/иринотекан е показан за лечение от първа линия при пациенти с метастазирал рак на дебелото черво или ректума.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Препоръчва се лечението да продължи до прогресиране на основното заболяване.

Препоръчваната доза Avastin е 5 mg/kg телесно тегло, прилагани веднъж, на всеки 14 дни под формата на интравенозна инфузия. Не се препоръчва намаляване на дозата при нежелани събития. Ако е необходимо, лечението трябва да се преустанови или временно да се прекъсне, както е описано в точка 4.4.

Началната доза трябва да се приложи под формата на интравенозна инфузия в продължение на 90 минути. Ако първата инфузия се понесе добре, втората инфузия може да се приложи в продължение на 60 минути. Ако 60-минутната инфузия се понесе добре, всички последващи инфузии може да се прилагат в продължение на 30 минути.

Първата доза трябва да се приложи след химиотерапия, всички последващи дози може да се дадат преди или след химиотерапия.

Да не се прилага като краткотрайна или болусна интравенозна инжекция.

В точка 6.6 са описани инструкциите за приготвяне на инфузиите на Avastin. Инфузиите на Avastin не трябва да се прилагат или да се смесват с разтвори на глюкоза (вж. точка 6.2).



Специални популации

Деца и подрастващи: Безопасността и ефикасността при деца и подрастващи не са изследвани. Не се препоръчва употребата на Avastin при деца и подрастващи поради липсата на данни за безопасността и ефикасността (вж. точка 5.3).

Пациенти в напреднала възраст: Не се изисква коригиране на дозата при пациентите в напреднала възраст.

Бъбречно увреждане: Безопасността и ефикасността при пациенти с бъбречно увреждане не са изследвани.

Чернодробно увреждане: Безопасността и ефикасността при пациенти с чернодробно увреждане не са изследвани.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Свръхчувствителност към клетъчни продукти от овариални клетки на китайски хамстер (СНО) или други рекомбинантни човешки или хуманизирани антители.
- Бременност (вж. точка 4.6).
- Avastin е противопоказан при пациенти с нелекувани метастази в ЦНС (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Някои пациенти може да са изложени на повишен риск от развитие на перфорация на стомашно-чревния тракт при лечение с Avastin. *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.* Лечението трябва окончателно да се преустанови при пациенти, които развият перфорация на стомашно-чревния тракт.

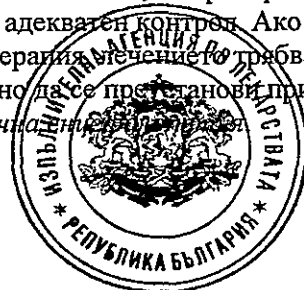
Усложнения при зарастване на рани (вж. точка 4.8)

Avastin може да повлияе неблагоприятно процеса на зарастване на раните. 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.

Хипертензия (вж. точка 4.8)

При пациенти, лекувани с Avastin, е наблюдавана повишена честота на хипертензия. Клиничните данни за безопасност показват, че има вероятност честотата на хипертензия да бъде дозозависима. Няма информация за ефекта на Avastin при пациенти с неконтролирана хипертензия по времето на започване на лечението. Поради това се изисква внимание преди започване на лечение при тези пациенти. По принцип се препоръчва мониториране на артериалното налягане по време на лечение.

При пациенти с тежка хипертензия, изискваща медикаментозно лечение, се препоръчва временно прекъсване на лечението с Avastin до постигане на адекватен контрол. Ако хипертензията не може да се контролира с медикаментозна терапия, лечението трябва окончателно да се преустанови. Лечението трябва окончателно да се преустанови при пациенти, които развият хипертонична криза или хипертонична енцефалопатия.



Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS) (вж. точка 4.8)
Рядко има съобщения за пациенти, лекувани с Avastin, развиващи признаци и симптоми, които съответстват на Синдрома на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS) - рядко неврологично нарушение, което, освен с друго, може да се манифестира със следните признаци и симптоми: гърчове, главоболие, променено психическо състояние, зрителни нарушения или корова слепота, със или без свързана хипертензия. Образните изследвания на мозъка потвърждават диагнозата RPLS. При пациенти, развиващи RPLS, се препоръчва лечение на специфичните симптоми, включващо контролиране на хипертензията заедно с прекратяване на Avastin. Безопасността на подновяване на терапията с Avastin при пациенти, получили RPLS преди това, не е установена.

Протеинурия (вж. точка 4.8)

Пациенти с анамнеза за хипертензия може да са изложени на повишен риск от развитие на протеинурия при лечение с Avastin. Съществуват данни, които показват, че протеинурия степен 1 [Национален онкологичен институт на САЩ – Критерии за обща токсичност (NCI-CTC), версия 2.0] може да бъде свързана с дозата. Препоръчва се мониториране на протеинурията с анализ на урината чрез тест-лентички преди началото и по време на лечението. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които развият протеинурия степен 4 (нефротичен синдром).

Артериален тромбоемболизъм (вж. точка 4.8)

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

Анамнеза за артериални тромбоемболични събития или възраст над 65 години са били свързани с повишен риск от развитие на артериални тромбоемболични събития по време на лечението. Трябва да се внимава при лечение на тези пациенти с Avastin.

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

Кръвоизлив

Рискът от кръвоизлив в ЦНС при пациенти с метастази в ЦНС, получаващи Avastin, не може да се оцени напълно, тъй като тези пациенти са изключвани от клиничните изпитвания. Поради това, Avastin не трябва да се прилага при тези пациенти (вж. точки 4.3 и 4.8).

Пациенти с метастазирал рак на дебелото черво или ректума може да са изложени на повишен риск от развитие на кръвоизливи, свързани с тумора. Avastin трябва да се спре окончателно при пациенти, които получат кръвене степен 3 или 4 по време на лечение с Avastin (вж. точка 4.8).

Няма информация относно профила на безопасност на Avastin при пациенти с вродена диатеза на кръвене, придобита коагулопатия или при пациенти, получавали пълна доза антикоагуланти за лечение на тромбоемболизъм преди началото на лечение с Avastin, 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 изглеждат имат повишена честота на сериозно кръвене, когато се лекуват едновременно с пълна доза



варфарин и Avastin.

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

Предшестваща експозиция на антрациклини и/или предшестващо облъчване на гръдния кош може да са възможни рискови фактори за развитие на ЗСН. Трябва да се внимава преди началото на лечение с Avastin при пациенти с тези рискови фактори.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специални проучвания на лекарствените взаимодействия с други антинеопластични средства. От съществуващите данни обаче може да се предположи, че бевацизумаб не повлиява в клинично значима степен фармакокинетиката на 5-флуороурацил (5-FU), карбоплатин, паклитаксел и доксорубицин.

В едно проучване концентрациите на иринотекан са били подобни при пациенти, получаващи иринотекан/5-FU/фолинова киселина (IFL) самостоятелно и в комбинация с бевацизумаб. Концентрациите на SN38, активният метаболит на иринотекан, са били анализирани при една подгрупа пациенти (приблизително 30 във всяка група на лечение). Концентрациите на SN38 са били средно с 33% по-високи при пациенти, получаващи IFL в комбинация с бевацизумаб, в сравнение само с IFL. Поради високата интериндивидуална вариабилност на пациентите и ограничената извадка не е сигурно дали наблюдаваното повишение на нивата на SN38 се дължи на бевацизумаб. Наблюдавано е слабо увеличение на нежеланите събития диария и левкопения (известни нежелани лекарствени реакции на иринотекан), а също така при пациенти, лекувани с IFL + бевацизумаб, са били съобщени повече случаи на намаление на дозата на иринотекан.

При пациентите, които развият тежка диария, левкопения или неутропения при комбинирана терапия с бевацизумаб и иринотекан, трябва да се промени дозата на иринотекан според указанията в Кратката характеристика на продукта на лекарството, съдържащо иринотекан.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма данни от употреба на Avastin при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. точка 5.3). Известно е, че IgG преминават през плацентата, и се очаква Avastin да потисне ангиогенезата на фетуса, като така се предполага, че може да причини тежки малформации на новороденото, ако се прилага по време на бременност. Avastin е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Жени с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението (и до 6 месеца след лечението).

Кърмене

Не е известно дали бевацизумаб се екскретира в кърмата при човека. 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 Avastin.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с



машини. Няма обаче данни, че лечението с Avastin води до повишаване на нежеланите събития, които могат да доведат до увреждане на способността за шофиране или работа с машини или до увреждане на психичните способности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Общият профил на безопасност на Avastin се основава на 1132 пациенти с метастазирал рак на дебелото черво или ректума, локално авансирал или метастазирал недребноклетъчен рак на белия дроб, метастазирал рак на млечната жлеза и хормоно-резистентен рак на простатата, които са получавали Avastin като монотерапия или в комбинация с химиотерапия по време на клиничните изпитвания.

Най-сериозните нежелани събития са били:

- Перфорации на стомашно-чревния тракт (вж. точка 4.4).
- Кръвоизлив (вж. точка 4.4).
- Артериален тромбоемболизъм (вж. точка 4.4).

Най-често наблюдаваните нежелани събития от всички клинични изпитвания при пациенти, получавали Avastin със или без химиотерапия, са били астения, диария, гадене и болка (неохарактеризирана по друг начин).

Анализите на клиничните данни за безопасност показват, че има вероятност появата на хипертензия и протеинурия при лечение с Avastin да е дозозависима.

При едно рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано проучване фаза III на метастазирал рак на дебелото черво или ректума (проучване AVF2107g) 396 пациенти са били лекувани с IFL + плацебо (група 1), 392 пациенти са били лекувани с IFL + Avastin (група 2) и 109 пациенти са били лекувани с 5-флуороурацил/фолинова киселина (5-FU/FA) + Avastin (група 3). При едно рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано проучване фаза II (проучване AVF2192g) безопасността на Avastin е била изследвана при 204 пациенти с метастазирал рак на дебелото черво или ректума, които не са били оптималните кандидати за лечение от първа линия с иринотекан. От тези пациенти 104 са били лекувани с 5-FU/FA + плацебо (група 1) и 100 пациенти са били лекувани с 5-FU/FA + Avastin (група 2). Прегледът на безопасността на тези две проучвания е показан в Таблица 1 по-долу:

Таблица 1: Преглед на безопасността на проучване AVF2107g и AVF2192g

	AVF2107g		AVF2192g	
	IFL + плацебо N = 396	IFL + Avastin N = 392	5-FU/FA + плацебо N = 104	5-FU/FA + Avastin N = 100
Смърт до 60 дни след рандомизирането	4.9%	3.0%	13.5%	5.0%
Средна продължителност на наблюдението на безопасността (седмици)	28	40	23	31
Сериозни нежелани събития, водещи до смърт	2.8%	2.6%	6.7%	4.0%
Нежелани събития, водещи до преустановяване на лечението с изследваното лекарство	7.1%	8.4%	11.5%	10.0%

Данните не са коригирани според различната продължителност на наблюдението.



В клиничните изпитвания фаза III и II при метастазирал рак на дебелото черво или ректума (AVF2107g, AVF2192g), нежеланите събития степен 3 и 4 (независимо от причинно-следствената връзка), наблюдавани при $\geq 10\%$ и $\geq 1\% - < 10\%$ от пациентите, лекувани с Avastin, в сравнение с контролните групи са показани в Таблица 2:

Таблица 2: Нежелани събития степен 3 и 4 (независимо от причинно-следствената връзка и възникващи с честота по-висока $\geq 2\%$ в групата, лекувана с Avastin, в сравнение с контролната група), наблюдавани при $\geq 10\%$ и $\geq 1\% - < 10\%$ от пациентите, лекувани с Avastin: клинични изпитвания AVF2107g и AVF2192g

Честота на нежеланите събития Системо-органни класове	AVF2107g IFL + Avastin	AVF2192g 5-FU/FA + Avastin
$\geq 10\%$ Сърдечни нарушения		Хипертензия
$\geq 1\%$ и $< 10\%$ Сърдечни нарушения	Хипертензия	Застойна сърдечна недостатъчност Предсърдна тахикардия
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи	Левкопения	Анемия Тромбоцитопения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка	Астения Болка
Стомашно-чревни нарушения	Диария Коремна болка	Стомашно-чревно нарушение Чревна обструкция Илеус
Инфекции и инфестации		Сепсис Абсцес Инфекция на пикочните пътища
Изследвания		Удължаване протромбиновото време
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипокалиемия
Нарушения на нервната система		Мозъчна исхемия Синкоп Сънливост
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея Хипоксия
Съдови нарушения	Тромбоза на дълбоките вени Тромбоемболизъм (артериален)*	Тромбоемболизъм (артериален)*



**Обобщени артериални тромбоемболични събития, включващи мозъчно-съдови инциденти, инфаркт на миокарда, преходни исхемични пристъпи и други артериални тромбоемболични събития. Данните не са коригирани според различната продължителност на времето за лечение*

В клиничните изпитвания фаза III и II при метастазирал рак на дебелото черво или ректума (AVF2107g, AVF2192g), нежеланите събития от всички степени (независимо от причинно-следствената връзка), които са възникнали при $\geq 10\%$ и $\geq 1\% - < 10\%$ от пациентите, лекувани с Avastin, в сравнение с контролните групи, са показани в Таблица 3:

Таблица 3: Нежелани събития от всички степени (независимо от причинно-следствената връзка и възникващи с честота $\geq 10\%$ по-висока в групата, лекувана с Avastin, в сравнение с контролната група), наблюдавани при $\geq 10\%$ и $\geq 1\% - < 10\%$ от пациентите, лекувани с Avastin, в сравнение с контролните групи: клинични изпитвания AVF2107g и AVF2192g

Честота на нежеланите събития Системо-органи класове	AVF2107g IFL + Avastin	AVF2192g 5-FU/FA+Avastin
$\geq 10\%$		
Сърдечни нарушения	Хипертензия	Хипертензия
Стомашно-чревни нарушения	Ректален кръвоизлив Стоматит Запек	Стоматит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка	Астения Болка Пирексия
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	
$\geq 1\%$ и $< 10\%$		
Нарушения на окото	Нарушения на окото	
Нарушения на нервната система	Дизгеузия	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис Диспнея Ринит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ексфолиативен дерматит Промяна на цвета на кожата Сухота на кожата	
<i>Данните не са коригирани според различната продължителност на времето за лечение</i>		

Следните нежелани събития са наблюдавани при пациенти, лекувани с Avastin, и може да бъдат свързани с терапията с Avastin:

Перфорации на стомашно-чревния тракт (вж. точка 4.4):

Avastin се свързва със сериозни случаи на перфорация на стомашно-чревния тракт

По време на клиничните изпитвания при метастазирал рак на дебелото черво



ректума перфорация на стомашно-чревния тракт е наблюдавана при 1.4% - 2.0% от пациентите, лекувани с Avastin. От тях 0.4% - 1% са имали летален изход. Тези събития са варирали по вид и тежест от наблюдаване на свободен въздух при обикновена рентгенография на корема, което е преминало без лечение, до перфорация на дебелото черво с абдоминален абсцес и летален изход. Общите характеристики при тези случаи са били интраабдоминално възпаление от язвена болест на стомаха, туморна некроза, дивертикулит или колит, свързан с химиотерапията.

Зарастване на рани (вж. точка 4.4):

Тъй като Avastin 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 на метастазирал рак на дебелото черво или ректума. По време на клиничните изпитвания на метастазирал рак на дебелото черво или ректума при пациентите, които са били подложени на операция, свързана с рака, между 28 и 60 дни преди началото на терапията, не е наблюдаван повишен риск от постоперативно кървене или усложнения при зарастване на раната по време на лечението в сравнение с контролните групи.

Нежелани събития, отговарящи на постоперативно кървене или усложнение при зарастване на раната, са наблюдавани при 10% - 20% от пациентите, лекувани с Avastin, претърпели голяма операция, докато са били лекувани.

Перфорации на назалната преграда:

Много рядко има съобщения за случаи на перфорации на назалната преграда при пациенти, лекувани с Avastin.

Хипертензия (вж. точка 4.4):

При пациенти, лекувани с Avastin, е наблюдавана повишена честота на хипертензия. Хипертензията обикновено е била лекувана 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 Avastin или хоспитализация. Има много редки съобщения за случаи на хипертонична енцефалопатия, някои от които са били с летален изход.* Рискът от хипертензия, свързана с Avastin, не е корелирал с изходните характеристики на пациентите, с основното заболяване или съпътстващото лечение.

По време на клиничните изпитвания при метастазирал рак на дебелото черво или ректума хипертензия от различни степени е възникнала при 22.4% - 32.0% от пациентите, лекувани с Avastin. Хипертензия степен 3 (изискваща перорални антихипертензивни средства) е съобщена при 11.0% - 16.0% от пациентите, получаващи с Avastin. Няма съобщения за хипертензивна криза (степен 4). На седмица 24 от лечението средната промяна на артериалното налягане (АН) спрямо изходното е била диастолично АН + 4.1 до +5.4 mmHg и систолично АН + 5.5 до +8.4 mmHg при пациентите на лечение.

Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS) (вж. точка 4.4)

Рядко има съобщения за пациенти, лекувани с Avastin, развиващи признаци и симптоми, които съответстват на Синдрома на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS) - рядко неврологично нарушение, което, освен с друго, може да се манифестира със следните признаци и симптоми: гърчове, главоболие, променено психическо състояние, зрителни нарушения или корова слепота, със или без свързана хипертензия.

Протеинурия (вж. точка 4.4):

Протеинурия като нежелано събитие е била съобщена при 23.3% от всички пациенти, лекувани с Avastin. Тя е варирала по тежест от клинично безсимптомна до



следи от протеинурия до нефротичен синдром, като в голямото мнозинство от случаите е била протеинурия степен 1. Протеинурията, наблюдавана при клиничните изпитвания, не е била свързана с бъбречна дисфункция и рядко се е налагало окончателно преустановяване на лечението.

По време на клиничните изпитвания при метастазирал рак на дебелото черво или ректума протеинурия като нежелано събитие се съобщава при 21.7 % – 38.0% от пациентите, лекувани с Avastin. Не се съобщава за протеинурия степен 4.

Кръвоизлив (вж. точка 4.4):

При всички пациенти, лекувани с Avastin, са били наблюдавани общо 4.0% събития на кръвене степен 3 и 4 според NCI-CTC. По време на клиничните изпитвания при метастазирал рак на дебелото черво или ректума не е наблюдавана значима разлика в честотата на събитията на кръвене степен 3 и 4 между пациентите, лекувани с Avastin (3.1% - 5.1%), и контролите (2.5% - 2.9%).

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

Кръвоизлив, свързан с тумора, е наблюдаван при клинични изпитвания фаза I и фаза II. При пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб, получавали Avastin, е наблюдаван сериозен кръвоизлив *при шестима пациенти (9% от лекуваните пациенти) в едно клинично изпитване фаза II. Четири случая (2/3 от пациентите със сериозен кръвоизлив) са довели до летален край.* Тези събития са възникнали внезапно и са се проявили с голяма или масивна хемоптиза при пациенти с тумор със сквамозноклетъчна хистология и/или тумори, разположени в центъра на гръдния кош в непосредствена близост до големи кръвоносни съдове. В някои случаи тези кръвоизливи са били предшествани от кавитация и/или некроза на тумора.

Тумор-свързан кръвоизлив е бил рядко наблюдаван и при други туморни видове и локализации, включително кръвене в централната нервна система (ЦНС) при пациент с хематом с окулни метастази (вж. точка 4.3) в ЦНС и продължително сълзене на кръв от сарком на бедрото с некроза.

По време на клиничните изпитвания при метастазирал рак на дебелото черво или ректума тумор-свързани хеморагични събития са били наблюдавани при 1 %– 3% от пациентите, лекувани с Avastin. Добавянето на Avastin не е довело до значимо покачване на честотата или тежестта на хеморагичните събития степен 3 или 4.

Във всички клинични изпитвания *кожно-лигавични кръвоизливи* са наблюдавани при 20% - 40% от пациентите, лекувани с Avastin. Те са били най-често епистаксис степен 1 според NCI-CTC, който е продължил по-малко от 5 минути, отзвучал е без лекарска намеса и не е изисквал промени в схемата на лечение. По време на клиничните изпитвания при метастазирал рак на дебелото черво или ректума е имало съобщения за епистаксис при 22.0% - 34.3% от пациентите, лекувани с Avastin.

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

Тромбоемболизъм (вж. точка 4.4):

По време на клиничните изпитвания при метастазирал рак на дебелото черво или ректума общата честота на тромбоемболични събития, е била сходна между пациентите, лекувани с Avastin (18.0% - 19.4%), и контролите (16.2% - 18.3%).



Артериален тромбоемболизъм

По време на клиничните изпитвания при метастазирал рак на дебелото черво или ректума честотата на артериални тромбоемболични събития включително мозъчно-съдови инциденти, инфаркт на миокарда, преходни исхемични пристъпи и други артериални тромбоемболични събития е била по-висока при пациентите, лекувани с Avastin (3.3% - 10.0%) в сравнение с контролите (1.3% - 4.8%).

По време на пет рандомизирани клинични изпитвания, в т.ч. и изпитвания при метастазирал рак на дебелото черво или ректума (N=1745), артериални тромбоемболични събития, включително мозъчно-съдови инциденти, инфаркт на миокарда, преходни исхемични пристъпи и други тромбоемболични събития са възникнали при 3.8% (37/963) от пациентите, лекувани с Avastin в комбинация с химиотерапия, в сравнение с 1.7% (13/782) от пациентите, получавали химиотерапия самостоятелно. При пациентите, лекувани с Avastin в комбинация с химиотерапия, артериални тромбоемболични събития са довели до летален изход при 0.8% (8/963). При пациенти, получавали самостоятелно химиотерапия, летален изход от артериални тромбоемболични събития се съобщава при 0.5% (4/782). Мозъчно-съдови инциденти (включително преходни исхемични пристъпи) са възникнали при 2.3% от пациентите, лекувани с Avastin в комбинация с химиотерапия, и при 0.5% от пациентите, получавали химиотерапия самостоятелно. Инфаркт на миокарда е възникнал при 1.4% от пациентите, лекувани с Avastin в комбинация с химиотерапия, в сравнение с 0.7% от пациентите, получавали химиотерапия самостоятелно.

Венозен тромбоемболизъм

По време на клиничните изпитвания при метастазирал рак на дебелото черво или ректума венозни тромбоемболични събития, включително тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм и тромбофлебит, са възникнали при 9.0% - 16.6% от пациентите, лекувани с Avastin, в сравнение с 13.5% - 15.2% при контролите. Не може да се определи дали тези събития са се дължали на основното раково заболяване на пациентите, на цитотоксичната химиотерапия, Avastin или други рискови фактори.

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)/Кардиомиопатия

При контролираното клинично изпитване фаза III на метастазирал рак на млечната жлеза, ЗСН/кардиомиопатия се съобщава при 3% от пациентите, лекувани с Avastin, в сравнение с 1% в контролната група. Тези събития са варирали по тежест от безсимптомно намаление на левокамерната фракция на изтласкване до симптоми на ЗСН, налагащи хоспитализация и лечение. Всички пациенти, лекувани с Avastin, са били лекувани преди това с антрациклини (доксорубицин с кумулативна доза в граници от 240 – 360 mg/m²). Много от тези пациенти са получили преди това и лъчетерапия на лявата стена на гръдния кош. Повечето от тези пациенти са показали подобрене на симптомите и/или на левокамерната функция след подходяща медикаментозна терапия.

Няма информация относно пациентите с предшестваща ЗСН (New York Heart Association (NYHA) II – IV) при започване на лечението, тъй като тези пациенти са били изключени от клиничните изпитвания. Сред пациентите с метастазирал рак на дебелото черво или ректума, включително при клинично изпитване AVF2192g, не е имало значително повишение в честота на ЗСН при пациентите, лекувани с Avastin.

Пациенти в напреднала възраст

Данни от 5 рандомизирани клинични изпитвания са показали, че възрастта > 65 години е свързана с повишен риск от развитие на артериални тромбоемболични събития, включително мозъчно-съдови инциденти (МСИ), преходни исхемични пристъпи (ПИП) и инфаркт на миокарда (ИМ), при лечение с Avastin (вж. точки 4.4 и 4.8 при *Тромбоемболизъм*). Не е наблюдавана повишена честота на събития, свързани с Avastin, включително перфорация на стомашно-чревния тракт, усложнения при



засдравяване на раните, хипертензия, протеинурия и кръвоизлив при пациенти в напреднала възраст (> 65 години) с метастазирал рак на дебелото черво или ректума, получаващи Avastin, в сравнение с пациентите на възраст ≤ 65 години, лекувани с Avastin. При клинично изпитване AVF2192g не е наблюдавано значимо увеличение в честотата на ЗСН при пациентите, лекувани с Avastin.

При клиничното изпитване фаза III при метастазирал рак на дебелото черво или ректума (AVF2107g) 114 от 392 пациенти, получавали Avastin, са били по-възрастни от 65 години. Само левкопения степен 3/4 е възникнала с честота от ≥ 5% при пациентите в напреднала възраст (> 65-годишна възраст) в сравнение с пациентите на възраст ≤ 65 години.

При клиничното изпитване фаза II при метастазирал рак на дебелото черво или ректума (AVF2192g) повечето от пациентите, лекувани с Avastin, са били по-възрастни от 65 години (83%). Общият профил на безопасност на Avastin при това изпитване е бил сравним с общия профил на безопасност, наблюдаван в проучването AVF2107g.

Лабораторни отклонения

Avastin може да се свърже с намаление на броя на неутрофилите, намаление на броя на белите кръвни клетки и наличие на протеин в урината.

Намален брой на неутрофили и намален брой на бели кръвни клетки са били най-често наблюдаваните лабораторни отклонения степен 3 и 4 при пациенти, лекувани с Avastin, във всички клинични изпитвания. Лабораторните отклонения степен 3 и 4, възникнали при ≥ 5% от пациентите, лекувани с Avastin със или без химиотерапия, във всички клинични изпитвания са включвали намален брой неутрофили, намален брой на белите кръвни клетки, наличие на протеин в урината, намален калий в кръвта, намален фосфор в кръвта, повишена кръвна глюкоза и повишена кръвна алкална фосфатаза.

По-високата честота на намаление на броя на неутрофилите и намаление на броя на белите кръвни клетки, наблюдавана в групата с IFL + Avastin, вероятно корелира с повишените концентрации на SN38, активният метаболит на иринотекан (вж. точка 4.5).

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонално антитяло, АТС код: L01X C07

Механизъм на действие

Бевацизумаб се свързва със съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) и по този начин инхибира свързването на VEGF с неговите рецептори - Flt-1 (VEGFR-1) и KDR (VEGFR-2) - на повърхността на ендотелните клетки. Неутрализирането на биологичната активност на VEGF намалява васкуларизацията на туморите, като по този начин инхибира туморния растеж.

Фармакодинамични ефекти



Приложението на бевацизумаб или сродното му мише антитяло на ксенотрансплантирани модели на рак при голи мишки е довело до екстензивна антитуморна активност при рак при човека, включително на дебелото черво, млечната жлеза, панкреаса и простатата. Прогресирането на метастазиралото заболяване е било потиснато и микроваскуларният пермеабилитет е бил намален.

Клинична ефикасност

Безопасността и ефикасността на препоръчаната доза (5 mg/kg телесно тегло през две седмици) при метастазирал рак на дебелото черво или ректума са проучвани в три рандомизирани, активно контролирани клинични изпитвания в комбинация с първа линия химиотерапия, основана на флуоропиримидини. Avastin 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.

Всичките три клинични изпитвания са оценявали приложението на Avastin в доза 5 mg/kg телесно тегло през 2 седмици, като са включвали пациенти с нелекуван преди това метастазирал рак на дебелото черво или ректума.

Avastin в комбинация с IFL химиотерапия като лечение от първа линия на метастазирал рак на дебелото черво или ректума (AVF2107g): Това е рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано клинично изпитване фаза III за оценка на Avastin в комбинация с IFL като лечение от първа линия на метастазирал рак на дебелото черво или ректума. Осемстотин и тринадесет пациенти са били рандомизирани да получават IFL + плацебо (група 1) или IFL + Avastin (5 mg/kg през 2 седмици, група 2) (вж. Таблица 4). Трета група от 110 пациенти е получавала болус 5-FU/FA + Avastin (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 Avastin и IFL и тя е била преценена като приемлива. Лечението във всички групи е продължило до прогресиране 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.

Таблица 4 Схема на лечение при клинично изпитване AVF2107g

	Лечение	Начална доза	Схема
Група 1	Иринотекан	125 mg/m ² i.v.	Приложение веднъж седмично в продължение на 4 седмици, през 6 седмици
	5-флуороурацил	500 mg/m ² i.v.	
	Фолинова киселина	20 mg/m ² i.v.	
	Плацебо	i.v.	През 2 седмици
Група 2	Иринотекан	125 mg/m ² i.v.	Приложение веднъж седмично в продължение на 4 седмици, през 6 седмици
	5-флуороурацил	500 mg/m ² i.v.	
	Фолинова киселина	20 mg/m ² i.v.	
	Avastin	5 mg/kg i.v.	През 2 седмици



Група 3	5-флуороурацил Фолинова киселина	500 mg/m ² i.v. 500 mg/m ² i.v.	Приложение веднъж седмично в продължение на 6 седмици, през 8 седмици
	Avastin	5 mg/kg i.v.	През 2 седмици
<i>5-флуороурацил: i.v. болусна инжекция веднага след фолиновата киселина</i>			
<i>Фолинова киселина: i.v. болусна инжекция (за 1-2 минути) веднага след всяка доза иринотекан</i>			

Първичният показател за ефикасност на клиничното изпитване е била продължителността на преживяване. Добавянето на Avastin към IFL е довело до статистически значимо повишение на общата преживяемост (вж. Таблица 5). 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 от ефикасността от приложението на Avastin в комбинация с IFL химиотерапия са показани на Таблица 5.

Таблица 5 Резултати по отношение на ефикасността в клинично изпитване AVF2107g

	AVF2107g	
	Група 1 IFL + плацебо	Група 2 IFL + Avastin ^a
Брой пациенти	411	402
Обща преживяемост		
Средно време (месеци)	15.6	20.3
95% интервал на доверителност	14.29 – 16.99	18.46- 24.18
Рисков коефициент ^b		0.660
стойност на p		0.00004
Преживяемост без прогресиране		
Средно време (месеци)	6.2	10.6
Рисков коефициент		0.54
стойност на p		< 0.0001
Обща степен на отговор		
Степен (%)	34.8	44.8
95% интервал на доверителност	30.2-39.6	39.9-49.8
стойност на p		0.0036
Продължителност на отговора		
Средно време (месеци)	7.1	10.4
Персентил 25-75 (месеци)	4.7-11.8	6.7-15.0

^a5 mg/kg през 2 седмици

^bПо отношение на контролната група

При 110-те пациенти, рандомизирани в група 3 (5-FU/FA + Avastin), средната обща преживяемост е била 18.3 месеца, средната преживяемост без прогресиране на заболяването е била 8.8 месеца, общата степен на отговор е била 39% и средната продължителност на отговора е била 8.5 месеца.

Avastin в комбинация с химиотерапия с 5-FU/FA като лечение от първа линия на метастазирал рак на дебелото черно или ректума при пациенти, които не са били оптимални кандидати за лечение от първа линия с иринотекан (AVF2107g) Това е рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано клинично изпитване фаза II за оценка на ефикасността и безопасността на Avastin в комбинация с



лечение от първа линия на метастазирал колоректален карцином при пациенти, които не са били оптимални кандидати за лечение от първа линия с иринотекан. Пациентите трябва да са били по-чувствителни към токсичността на иринотекан (≥ 65 години, предшестваща лъчетерапия на таза или корема) или вероятността да се повлияят благоприятно от лечението с иринотекан е била по-малка ($PS \geq 1$, изходно ниво на албумин < 3.5 g/dl), за да бъдат подходящи за включване в изпитването. Сто и пет пациенти са били рандомизирани в групата с 5-FU/FA + плацебо и 104 пациенти в групата с 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg през 2 седмици). Лечението във всички групи е продължавало до прогресиране на заболяването. Общата средна възраст е била 71 години; 28.2% от пациентите са имали статус по ECOG 0, 65.1% са имали стойност 1, а 6.7% са имали стойност 2. Добавянето на Avastin 5 mg/kg през две седмици към 5-FU/FA е довело до по-висока степен на обективен отговор, значимо по-продължителна преживяемост без прогресиране на заболяването и тенденция към по-продължителна преживяемост в сравнение с химиотерапия с 5-FU/FA самостоятелно (вж. Таблица 6). Тези данни за ефикасност отговарят на резултатите от клиничните изпитвания AVF 2107g и AVF0780g.

Avastin в комбинация с химиотерапия с 5-FU/FA като лечение от първа линия на метастазирал рак на дебелото черво или ректума (AVF0780g): Това е рандомизирано, активно контролирано, отворено клинично изпитване фаза II за оценка на Avastin в комбинация с 5-FU/FA като лечение от първа линия на метастазирал колоректален карцином. Средната възраст 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 + Avastin (5 mg/kg през 2 седмици). Трета група от 33 пациенти са получавали болус 5-FU/FA + Avastin (10 mg/kg през 2 седмици). Пациентите са били лекувани до прогресиране на заболяването. Първичните критерии на клиничното изпитване са били степента на обективен отговор и преживяемостта без прогресиране на заболяването. Добавянето на Avastin 5 mg/kg през две седмици към 5-FU/FA е довело до по-висока степен на обективен отговор, по-продължителна преживяемост без прогресиране на заболяването и тенденция към по-продължителна преживяемост в сравнение с химиотерапията с 5-FU/FA самостоятелно (вж. Таблица 6). Тези данни за ефикасност отговарят на резултатите от клиничното изпитване AVF2107g.

Данните за ефикасността от клиничните изпитвания AVF0780g и AVF2192g, проучващи Avastin в комбинация с химиотерапия с 5-FU/FA, са обобщени в Таблица 6.

Таблица 6: Резултати по отношение на ефикасността в клинични изпитвания AVF0780g и AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Avastin ^a	5-FU/FA + Avastin ^b	5-FU/FA + плацебо	5-FU/FA + Avastin
Брой пациенти	36	35	33	105	104
Обща преживяемост					
Средно време (месеци)	13.6	17.7	15.2	12.9	16.6
95% интервал на доверителност				10.35-16.95	13.63-19.32
Рисков коефициент ^b	-	0.52	1.01		0.79
стойност на p		0.073	0.978		0.16
Преживяемост без прогресиране					
Средно време (месеци)	5.2	9.0	7.2		
Рисков коефициент		0.44	0.69		



стойност на p	-	0.0049	0.217		0.0002
Обща степен на отговор					
Степен (процент)	16.7	40.0	24.2	15.2	26
95% интервал на доверителност	7.0 - 33.5	24.4 - 57.8	11.7 - 42.6	9.2-23.9	18.1-35.6
стойност на p		0.029	0.43		0.055
Продължителност на отговора					
Средно време (месеци)	НД	9.3	5.0	6.8	9.2
Персентил (месеци) 25-75	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

^вПо отношение на контролната група

НД = Не е достигнато

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните данни на бевацизумаб са получени от 8 клинични изпитвания при пациенти със солидни тумори. При всички клинични изпитвания бевацизумаб е прилаган чрез i.v. инфузия. Скоростта на инфузията е зависела от поносимостта, като продължителността на началната инфузия е била 90 минути. Фармакокинетиката на бевацизумаб е била линейна при дози, вариращи от 1 до 10 mg/kg.

Резорбция

Не е приложимо.

Разпределение

Според популационен фармакокинетичен анализ на 491 лица, получавали Avastin веднъж седмично през 2 седмици или през 3 седмици в дози, вариращи от 1 до 20 mg/kg, обемът на централния компартимент (V_c) е бил 2.92 l. Резултатите са показали също, че след коригиране за телесно тегло, мъжете са имали по-голям V_c (+22%) в сравнение с жените.

Метаболизъм

Оценката на метаболизма на бевацизумаб при зайци след еднократна i.v. доза от ^{125}I -бевацизумаб е показала, че метаболитният му профил е подобен на този, очакван при нативната IgG молекула, която не свързва VEGF.

Елиминиране

Клирънсът на бевацизумаб е бил 0.231 l дневно. Обемът на централния компартимент (V_c) и клирънсът отговарят на начално време на полуживот от 1.4 дни и терминално време на полуживот от около 20 дни. Това време на полуживот отговаря на терминалното време на полуживот на човешкия ендогенен IgG, което е 18 до 23 дни. При пациенти с нисък албумин ($\leq 29 \text{ g/l}$) и високи стойности на алкалната фосфатаза ($\geq 484 \text{ U/l}$) (два маркера за тежестта на заболяването) клирънсът е бил приблизително с 20% по-висок отколкото при пациенти със средни лабораторни стойности.

Фармакокинетика при специални популации

Популационната фармакокинетика е била анализирана с цел оценка на ефектите на демографските характеристики. Резултатите не са показали значима разлика във фармакокинетиката на бевацизумаб по отношение на възрастта.

Деца и подрастващи: Не са провеждани изследвания за проучване на фармакокинетиката на бевацизумаб при педиатрични пациенти.



Бъбречно увреждане: Не са провеждани изследвания за проучване на фармакокинетиката на бевацизумаб при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане: Не са провеждани изследвания за проучване на фармакокинетиката на бевацизумаб при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания с продължителност до 26 седмици при маймуни *супооlгus* 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 човека. 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 изследвания върху животни за определяне на ефекта върху фертилитета. Може обаче да се очаква нежелан ефект върху фертилитета при жените, тъй като токсикологичните изследвания при многократно приложение при животни са показали инхибиране на узряването на яйчниковите фоликули и намаляване/отсъствие на корпус лутеум 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. Небагоприятен 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Трехалоза дихидрат
Натриев фосфат
Полисорбат 20
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

6.3. Срок на годност

2 години

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба в продължение на 48 часа при 2°C до 30°C в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)



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 флаконът в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Флакон за еднократна употреба (стъкло тип I) със запушалка от бутилова гума, съдържащ 100 mg бевацизумаб в 4 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Флакон за еднократна употреба (стъкло тип I) със запушалка от бутилова гума, съдържащ 400 mg бевацизумаб в 16 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Опаковка от 1 флакон, съдържащ 4 ml.

Опаковка от 1 флакон, съдържащ 16 ml.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него

Avastin не съдържа антимикуробни консерванти; поради това трябва да се внимава, за да се осигури стерилността на приготвения разтвор.

Avastin трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника. Изтеглете бевацизумаб в количество, необходимо за доза от 5 mg/kg телесно тегло и разредете с 9 mg/ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0.9%) до общ обем от 100 ml. Останалата неупотребена част във флакона се изхвърля, тъй като продуктът не съдържа консерванти. Преди прилагането им лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се проверят визуално за наличие на частици и промяна на цвета.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" 16, 1618 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В БЪЛГАРИЯ II-10645

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

7 април 2005г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА агуст2006г.

