

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVASTIN® 25 mg/ml concentrate for solution for infusion  
АВАСТИН 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Bevacizumab 25 mg/ml. Всеки флакон съдържа 100 mg bevacizumab в 4 ml и съответно 400 mg в 16 ml.

Bevacizumab представлява рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез ДНК технология в клетъчна линия на яйчник от китайски хамстер.

За пълен списък на помощните вещества виж раздел 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Прозрачна до леко опалесцентна, безцветна до светло кафява течност.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 14206/25-08-07	
№ 9/28.06.06	
Савшев И-З	

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

AVASTIN (bevacizumab) в комбинация с интравенозно приложение на 5-fluorouracil/folinic acid или 5-fluorouracil/folinic acid/irinotecan е показан за първа линия на лечение на пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума.

### 4.2. Дозировка и метод 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 през 14 дни под формата на интравенозна инфузия. Не се препоръчва намаление на дозата при поява на нежелани събития. Ако е необходимо, лечението трябва да се преустанови или временно да се прекъсне, както е описано в раздел 4.4.

Началната доза AVASTIN трябва да се приложи под формата на венозна инфузия в продължение на 90 минути. Ако първата инфузия се понесе добре, втората инфузия може да се приложи за 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 химиотерапията, а последващи дози може да се дадат преди или след химиотерапия.



Да не се прилага като интравенозна струйна или болус инжекция.

AVASTIN инфузионен разтвор не трябва да се прилага или да се смесва с разтвори на декстроза или глюкоза (виж раздел 6.2.).

#### *Специални популации*

*Деца и подрастващи:* Безопасността и ефективността на AVASTIN при деца и подрастващи не са изследвани. Не се препоръчва приложението на AVASTIN при деца и подрастващи поради липса на данни за безопасност и ефективност (виж раздел 5.3.).

*Пациенти в напреднала възраст:* Няма нужда от коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

*Бъбречно увреждане:* Безопасността и ефективността на AVASTIN при пациенти с бъбречно увреждане не са изследвани.

*Чернодробно увреждане:* Безопасността и ефективността на AVASTIN при пациенти с чернодробно увреждане не са изследвани.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества
- Свръхчувствителност към клетъчни продукти от овариални клетки на китайски хамстер (СНО) или други рекомбинантни човешки или хуманизирани антители.
- Бременност (виж раздел 4.6.).
- AVASTIN е противопоказан при пациенти с нелекувани метастази в ЦНС (виж раздели 4.4. и 4.8).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### *Перфорации в стомашно-чревния тракт (виж раздел 4.8.)*

Пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума и с интраабдоминален възпалителен процес може да са изложени на повишен риск от развитие на перфорация на стомашно-чревния тракт при лечение с AVASTIN и химиотерапия. Поради това трябва да се внимава при лечението на тези пациенти. Лечението трябва да се прекъсне напълно при пациенти, които развият перфорация на стомашно-чревния тракт.

#### *Усложнения при зарастване на рани (виж раздел 4.8.)*

AVASTIN може да повлияе неблагоприятно процеса на зарастване на раните. Лечението с AVASTIN не трябва да започва поне до 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.



*Хипертония (виж раздел 4.8.)*

При пациенти, лекувани с AVASTIN, е наблюдавана повишена честота на хипертония. Данните от клиничната безопасност показват, че има вероятност честотата на хипертония да бъде дозозависима. Няма информация за ефекта на AVASTIN върху пациенти с неконтролирана хипертония по времето на започване на лечение с AVASTIN. Поради това при тези пациенти трябва да се внимава преди започване на лечение с AVASTIN. Препоръчва се мониториране на артериалното налягане по време на терапия с AVASTIN.

При пациенти с тежка хипертония, изискваща медикаментозно лечение, се препоръчва временно прекъсване на лечението с AVASTIN до постигане на адекватен контрол. Ако хипертонията не може да се контролира медикаментозно, лечението трябва да се преустанови трайно. Лечението трябва да се преустанови завинаги при пациенти, които развият хипертонична криза.

*Протеинурия (виж раздел 4.8.)*

Пациенти с анамнеза за хипертония може да са подложени на повишен риск от развитие на протеинурия при лечение с AVASTIN. Съществуват данни, които показват, че протеинурия степен 1 [Национален раков 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. Терапията трябва да се преустанови при пациенти, които развият протеинурия степен 4 (нефротичен синдром).

*Артериален тромбоемболизъм (виж раздел 4.8.)*

При пет рандомизирани клинични изпитвания честотата на артериалните тромбоемболични събития, включително мозъчно-съдови инциденти (МСИ), е била по-висока при пациенти, получаващи AVASTIN в комбинация с химиотерапия, в сравнение с болните, лекувани само с химиотерапия.

Анамнеза за артериални тромбоемболични събития или възраст над 65 години са били свързани с развитие на артериално тромбоемболично събитие по време на лечението. Трябва да се внимава при лечение на тези пациенти с AVASTIN.

Лечението трябва да се преустанови трайно 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 болни са изключвани от клиничните изпитвания. Поради това AVASTIN не трябва да се прилага при тези пациенти (виж раздели 4.3. и 4.8.).

Пациенти с метастазирал рак на дебелото черво или ректума може да са подложени на повишен риск от развитие на кръвоизливи, свързани с тумора. Лечението с AVASTIN трябва да се преустанови завинаги при пациенти, които са получили кръвене степен 3 или 4 по време на лечение с AVASTIN (виж раздел 4.8.).



Няма информация относно профила на безопасност на AVASTIN при пациенти с вродена диатеза на кървене, придобита коагулопатия или при болни, 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, изглежда нямат повишена честота на сериозно кървене при едновременно лечение с пълна доза warfarin и AVASTIN.

**Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)/Кардиомиопатия** (виж раздел 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 лечението с AVASTIN при пациенти с тези рискови фактори.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани формални проучвания на взаимодействията с други антинеопластични средства. От съществуващите данни обаче може да се предположи, че bevacizumab не повлиява в клинично значима степен фармакокинетиката на 5-fluorouracil (5-FU), carboplatin, paclitaxel и doxorubicin.

В едно проучване концентрациите на irinotecan са били подобни при пациенти, получаващи irinotecan/5-FU/folinic acid (IFL) самостоятелно и в комбинация с bevacizumab. Концентрациите на SN38, активния метаболит на irinotecan, 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 bevacizumab, в сравнение само с IFL. Поради високата интериндивидуална вариабилност и ограничената извадка не е сигурно дали наблюдаваното повишение на нивата на SN38 се дължи на bevacizumab. Наблюдавано е слабо увеличение на нежеланите събития диария и левкопения (известни нежелани лекарствени реакции на irinotecan), а също така при пациенти, лекувани с IFL + bevacizumab, са били съобщени повече случаи на намаление на дозата на irinotecan.

При пациентите, които развият тежка диария, левкопения или неутропения при комбинирана терапия с bevacizumab и irinotecan, трябва да се промени дозата на irinotecan според указанията в Кратката характеристика на продукта на лекарства, съдържащи irinotecan.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### **Бременност**

Няма данни от употреба на AVASTIN при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност, включително малформации (виж раздел 5.3.). Известно е, че IgG преминават през плацентата, и се очаква AVASTIN да подтисне ангиогенезата на плода. Поради това се предпазва, че може да предизвика сериозни вродени дефекти, когато се прилага по време на



бременност. Приложението на AVASTIN по време на бременност е противопоказано (виж раздел 4.3.). Жените в детородна възраст трябва да прилагат ефективна контрацепция по време на лечение и до 6 месеца след това.

#### **Кърмене**

Не е известно дали bevacizumab се екскретира в кърмата при човека. Тъй като майчините IgG се екскретират в кърмата и bevacizumab може да увреди растежа и развитието (виж раздел 5.3.), жените трябва да преустановят кърменето по време на лечение и да не кърмят поне 6 месеца след прилагане на последната доза на AVASTIN.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране или работа с машини. Няма обаче данни, че лечението с AVASTIN води до повишаване на нежеланите събития, които могат да причинят увреждане на способността за шофиране или работа с машини или до увреждане на психичните способности.

#### **4.8 Нежелани ефекти**

Общият профил на безопасност на AVASTIN се основава на 1132 пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума, локално напреднал или метастатичен не-дребноклетъчен карцином на белите дробове, метастатичен рак на гърдата 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 (виж раздел 4.4.)
- Кръвоизлив (виж раздел 4.4.)
- Артериален тромбоемболизъм (виж раздел 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 (не охарактеризирана по друг начин).

Анализът на клиничните данни за безопасност показва, че има вероятност появата на хипертония и протеинурия при лечение с AVASTIN да е дозозависима.

При едно рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано проучване фаза III на метастатичен карцином на дебелото черво или ректума (изследване 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-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) + AVASTIN (група 3). При едно рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано проучване фаза II (изследване AVF2192g) безопасността на AVASTIN е била изследвана при 204 пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума, които не са



били оптималните кандидати за първа линия на лечение с irinotecan. От тези пациенти 104 са били лекувани с 5-FU/FA + плацебо (група 1) и 100 болни са били лекувани с 5-FU/FA + AVASTIN (група 2). Прегледът на безопасността на тези две изследвания е показан на таблица 1 по-долу:

**Таблица 1: Преглед на безопасността на изследване 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 ефекти, водещи до преустановяване на лечението с изследваното лекарство	7.1%	8.4%	11.5%	10.0%

*Данните не са коригирани според различната продължителност на времето за лечение*

Нежеланите събития степен 3 или 4 (независимо от причинно-следствената връзка), наблюдавани при  $\geq 10\%$  и  $\geq 1\%$  -  $< 10\%$  от пациентите с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума, лекувани с AVASTIN по време на клиничните изпитвания фаза III и II (AVF2107g, AVF2192g) в сравнение с контролната група са показани в Таблица 2:

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

Честота на нежеланите събития Система орган клас	AVF2107g IFL + Avastin	AVF2192g 5-FU/FA+Avastin
$\geq 10\%$ Сърдечни нарушения		Хипертония
$\geq 1\%$ и $< 10\%$ Сърдечни нарушения	Хипертония	Застойна сърдечна недостатъчност Суправентрикуларна тахикардия
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения	Анемия Тромбоцитопения
Общи нарушения и състояния на	Болка	



мястото на приложение		Болка
Стомашно-чревни нарушения	Диария Коремна болка	Стомашно-чревни нарушения Чревна обструкция Илеус
Инфекции и опаразитяване		Сепсис Абсцес Инфекция на пикочните пътища
Изследвания		Удължаване на протромбиновото време
Метаболизъм и хранителни нарушения		Хипокалиемия
Нарушения на нервната система		Мозъчна исхемия Синкоп Сомнолентност
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения		Диспнея Хипоксия
Съдови нарушения	Тромбоза на дълбоките вени Тромбоемболизъм (артериален)*	Тромбоемболизъм (артериален)*
*Обобщени артериални тромбоемболични събития, включващи мозъчно-съдови инциденти, миокарден инфаркт, преходни исхемични пристъпи и други артериални тромбоемболични събития		
Данните не са коригирани според различната продължителност на времето за лечение		

Нежеланите събития от всички степени (независимо от причинно-следствената връзка), наблюдавани при  $\geq 10\%$  и  $\geq 1\% - < 10\%$  от пациентите с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума, лекувани с AVASTIN по време на клиничните изпитвания фаза III и II (AVF2107g, AVF2192g) в сравнение с контролната група са показани в Таблица 3:

Таблица 3: Нежелани събития от всички степени (независимо от причинно-следствената връзка), възникващи с честота  $\geq 2\%$  в групата, лекувана с AVASTIN в сравнение с контролната група, наблюдавани при  $\geq 10\%$  и  $\geq 1\% - < 10\%$  от пациентите, лекувани с AVASTIN по време на клиничните изпитвания AVF2107g и AVF2192g

Честота на нежеланите събития	AVF2107g IFL + Avastin	AVF2192g 5-FU/FA+Avastin
Система орган клас		
$\geq 10\%$		
Сърдечни нарушения	Хипертония	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения	Ректален кръвоизлив Стоматит	Стоматит



Общи нарушения и състояния на мястото на приложение	Запек Болка	Астения Болка Пирексия
Метаболитни и хранителни нарушения	Анорексия	
≥1% и <10%		
Очни нарушения	Очни нарушения	
Нарушения на нервната система	Дисгеузия	
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	Епистаксис Диспнея Ринит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ексфолиативен дерматит Промяна на цвета на кожата Сухота на кожата	

*Данните не са коригирани според различната продължителност на времето за лечение*

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

#### *Перфорация на стомашно-чревния тракт (виж раздел 4.4.)*

Прилагането на AVASTIN е било свързано със сериозни случаи на перфорация на стомашно-чревния тракт при пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума.

По време на клиничните изпитвания при пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума перфорация на стомашно-чревния тракт е наблюдавана при 1.4% - 2.0% от болните, лекувани с AVASTIN. От тях 0.4-1% са завършили летално. 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 (виж раздел 4.4.)*

Тъй като AVASTIN може да повлияе неблагоприятно на зарастването на раните, пациенти, прекарвали голяма операция през последните 28 дни, са били изключени от участие в клиничното изпитване фаза III на метастатичен карцином на дебелото черво или ректума. По време на клиничните изпитвания при пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума болните, които са били подложени на операция, свързана с карцинома, между 28 и 60 дни преди началото на терапията, не са наблюдавани повишен риск от постоперативно кървене или усложнения при зарастване на раната в сравнение с контролните групи.

Нежелани събития, отговарящи на постоперативно кървене или усложнения при





зарастване на раните, са наблюдавани при 10-20% от пациентите, лекувани с AVASTIN, претърпели голяма операция по време на лечението.

*Хипертония (виж раздел 4.4.)*

При пациенти, лекувани с AVASTIN, е наблюдавана повишена честота на хипертония. Хипертонията 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 (0.7% от всички пациенти, лекувани с AVASTIN) или хоспитализация и в един случай (0.1%) е предизвикала хипертонична енцефалопатия. Рискът от хипертония, свързана с лечението с AVASTIN, не е корелирал с изходните характеристики на пациентите, с основното заболяване или съпътстващото лечение.

По време на клиничните изпитвания при пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума хипертония от различни степени е възникнала при 22.4% - 32.0% от пациентите, лекувани с AVASTIN. Хипертония степен 3 (изискваща перорални антихипертензивни средства) е съобщена при 11.0% - 16.0% от пациентите, получавали AVASTIN. Няма съобщения за хипертонична криза (степен 4). На седмица 24 от лечението средната промяна на артериалното налягане (АН) в сравнение с изходното е била диастолично АН + 4.1 до +5.4 mmHg и систолично АН + 5.5 до +8.4 mmHg при пациентите, лекувани с AVASTIN.

*Протеинурия (виж раздел 4.4.)*

Протеинурия като нежелано събитие е била съобщена при 23.3% от всички пациенти, лекувани с AVASTIN. Тя е варираща по тежест от клинично безсимптомна, преходна, следи от протеинурия до нефротичен синдром, като в голямото мнозинство от случаите е била протеинурия степен 1. Протеинурията, наблюдавана по време на клиничните изпитвания, не е била свързана с бъбречна дисфункция и рядко е изисквала трайно преустановяване на лечението.

По време на клиничните изпитвания при пациенти с метастатичен карцином 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.

*Кървоизлив (виж раздел 4.4.)*

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

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

*Кървоизливи, свързани с тумора, са наблюдавани при клиничните изпитвания*



фаза I и фаза II. При пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб, получавали AVASTIN, сериозни кръвоизливи са наблюдавани в 9% (6% с летален изход). 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 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 при други туморни видове и локализации, включително в централната нервна система (ЦНС) при пациент с хематом с окултни метастази (виж раздел 4.3.) в ЦНС и продължително сълзене на кръв от сарком на бедрото с некроза.

По време на клиничните изпитвания при пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума тумор-свързани кръвоизливи 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 с AVASTIN *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 пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума епистаксис е съобщен 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 кървене от венците и вагинално кървене.

*Тромбоемболизъм* (виж раздел 4.4.)

По време на клиничните изпитвания при пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума общата честота на тромбоемболични събития при пациентите, получавали AVASTIN (18.0% - 19.4%), и контролите (16.2% - 18.3%) е била подобна.

*Артериален тромбоемболизъм:*

По време на клиничните изпитвания при пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума честотата на артериални тромбоемболични събития, включително мозъчно-съдови инциденти, миокарден инфаркт, преходни исхемични пристъпи и други артериални тромбоемболични събития, е била по-висока при пациентите, получавали AVASTIN (3.3% - 10%) в сравнение с контролите (1.3% - 4.8%).

По време на пет клинични изпитвания, включващи пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума (n=1745), артериални тромбоемболични събития, включително мозъчно-съдови инциденти, миокарден инфаркт, преходни исхемични пристъпи и други артериални тромбоемболични събития, са възникнали при 3.8% (37/963) от пациентите, лекувани с AVASTIN в комбинация с химиотерапия, в сравнение с



(13/782) от болните, получавали само химиотерапия. При пациентите, лекувани с AVASTIN в комбинация с химиотерапия, артериални тромбоемболични събития са довели до летален изход при 0.8% (8/963). При болни, получавали само химиотерапия, летален изход от артериални тромбоемболични събития се съобщава в 0.5% (4/782). Мозъчно-съдови инциденти, включително преходни исхемични пристъпи, са наблюдавани при 2.3% от пациентите, лекувани с AVASTIN в комбинация с химиотерапия, и при 0.5% от болните, получавали само химиотерапия. Миокарден инфаркт е възникнал при 1.4% от пациентите, лекувани с AVASTIN в комбинация с химиотерапия, в сравнение с 0.7% от болните, получавали само химиотерапия.

#### *Венозен тромбоемболизъм*

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

#### *Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)/Кардиомиопатия*

При едно контролирано клинично изпитване фаза III на метастатичен рак на гърдата за ЗСН 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 (doxorubicin с кумулативна доза от 240 – 360 mg/m<sup>2</sup>). Много от тези пациенти са получили преди това лъчелечение 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 болните с предшестваща ЗСН от II – IV клас по NYHA (New York Heart Association) при започване на лечението с AVASTIN, тъй като тези пациенти са били изключени от клиничните изпитвания. Сред пациентите с метастатичен рак на дебелото черво или ректума, включително клинично изпитване AVF2192g, не е отбелязано значително повишение на честотата на ЗСН при болните, лекувани с AVASTIN.

#### *Пациенти в напреднала възраст*

Данни от 5 рандомизирани клинични изпитвания са показали, че възрастта над 65 години е свързана с повишен риск от развитие на артериални тромбоемболични събития, включително мозъчно-съдови инциденти, преходни исхемични пристъпи и миокарден инфаркт, при лечение с AVASTIN (виж раздели 4.4. и 4.8. *Тромбоемболизъм*). Не е установена повишена честота на събития, свързани с лечението с AVASTIN, включително перфорация на стомашно-чревния тракт, усложнения при заздравяване на раните и хипертония, протеинурия и кръвоизливи при пациенти в напреднала възраст (над 65 години) с метастатичен рак на дебелото черво или ректума, лекувани с AVASTIN в сравнение с болните на възраст ≤ 65 години, получавали AVASTIN.



клинично изпитване AVF2192g не е отбелязано значително повишение на честотата на ЗСН при пациентите, лекувани с AVASTIN.

При клиничното изпитване фаза III при пациенти с метастатичен рак на дебелото черво или ректума (AVF2107g) 114 от 392 болни, лекувани с AVASTIN, са били по-възрастни от 65 години. При пациентите в напреднала възраст само левкопения степен 3/4 е възникнала с честота от  $\geq 5\%$  при болните в напреднала възраст (над 65 години) в сравнение с пациентите на възраст  $\leq 65$  години.

При клиничното изпитване фаза II при пациенти с метастатичен рак на дебелото черво или ректума (AVF2192g) повечето от болните, 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*

Лечението с AVASTIN може да бъде свързано 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  $\geq 5\%$  от болните, 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, активния метаболит на irinotecan (виж раздел 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**

Фармако-терапевтична група: антинеопластични средства, моноклонално анти тяло, АТС код: L01XC07

#### *Механизъм на действие*

Bevacizumab се свързва със съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) и по този начин инхибира свързването на VEGF с неговите рецептори.



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 bevacizumab или сродното му мише антитяло на ксенотрансплантирани модели на рак на голи мишки е довело до екстензивна антитуморна активност при човешки рак, включително рак на дебелото черво, гърдата, панкреаса и простатата. Прогресирането на метастатичното заболяване е било подтиснато и микроваскуларният пермеабилитет е бил намален.

#### *Клинична ефективност*

Безопасността и ефективността на препоръчаната доза AVASTIN (5 mg/kg телесно тегло през две седмици) при метастатичен 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 irinotecan/болус 5-fluorouracil/folinic acid (схема IFL) в продължение на общо 4 седмици от всеки 6-седмичен цикъл (схема на лечение на Saltz).
- **AVF0780g:** В комбинация с болус 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) в продължение на общо 6 седмици от всеки 8-седмичен цикъл (схема на лечение на Roswell Park).
- **AVF2192g:** В комбинация с болус 5-FU/FA в продължение на общо 6 седмици от всеки 8-седмичен цикъл (схема на лечение на Roswell Park) при пациенти, които не са били оптималните кандидати за първа линия на лечение с irinotecan.

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 метастатичен карцином на дебелото черво или ректума.

**AVASTIN в комбинация с IFL като първа линия на лечение на метастатичен карцином на дебелото черво или ректума (AVF2107g):** Това е рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано клинично изпитване фаза III за оценка на действието на AVASTIN в комбинация с IFL като първа линия на лечение на метастатичен карцином 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) (виж 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 лъчелечение, а 28.4% са били лекувани преди това с химиотерапия.



Таблица 4 Схеми на лечение при клинично изпитване AVF2107g

	Лечение	Начална доза	Схема
Група 1	Irinotecan 5-fluorouracil Folinic acid	125 mg/m <sup>2</sup> i.v. 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. 20 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Веднъж седмично в продължение на 4 седмици през 6 седмици
	Плацебо	i.v.	През 2 седмици
Група 2	Irinotecan 5-fluorouracil Folinic acid	125 mg/m <sup>2</sup> i.v. 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. 20 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Веднъж седмично в продължение на 4 седмици през 6 седмици
	AVASTIN	5 mg/kg i.v.	През 2 седмици
Група 3	5-fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Веднъж седмично в продължение на 6 седмици през 8 седмици
	Folinic acid	500 mg/m <sup>2</sup> i.v.	
	AVASTIN	5 mg/kg i.v.	През 2 седмици

*5-fluorouracil: венозна болус инжекция веднага след фолиновата киселина*  
*Folinic acid: венозна болус инжекция (за 1-2 минути) веднага след всяка доза irinotecan*

Първичният показател за ефективност на клиничното изпитване е била продължителността на преживяване. Добавянето на AVASTIN към IFL е довело до статистически значимо повишение на общата преживяемост (виж Таблица 5). Клинична полза от приложението на AVASTIN, 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 ефективността от приложението на AVASTIN с IFL химиотерапия са показани на Таблица 5.

Таблица 5 Резултати от проучването на ефективността в клинично изпитване AVF2107g

	AVF2107g	
	Група 1 IFL + плацебо	Група 2 IFL + AVASTIN <sup>a</sup>
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 <sup>б</sup> стойност на p		0.660 0.00004
Преживяемост без прогресиране		
Средно време (месеци)	6.2	10.6
Рисков коефициент стойност на p		0.54 < 0.00001
Обща степен на отговор		
Степен (%)	34.8	44.8
95% интервал на доверителност стойност на p	30.2-39.6	39.9-49.8 0.0036
Продължителност на отговора		
Средно време (месеци)	7.1	10.4
Перцентил 25-75 (месеци)	4.7-11.8	7.1-15.0

<sup>a</sup> 5 mg/kg през 2 седмици



<sup>6</sup>По отношение на контролната група

При 110 пациенти, рандомизирани за лечение 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 първа линия на лечение на метастатичен карцином на дебелото черно или ректума при пациенти, които не са били оптимални кандидати за първа линия на лечение с irinotecan (AVF2192g):** Това е рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано клинично изпитване фаза II за оценка на ефективността и безопасността на AVASTIN в комбинация с 5-FU/FA като първа линия на лечение на метастатичен карцином на дебелото черво или ректума при пациенти, които не са били оптимални кандидати за първа линия на лечение с irinotecan. Болните трябва да са били по-чувствителни към токсичността на irinotecan ( $\geq 65$  години, предшестващо лъчелечение на таза или корема) или вероятността да се повлияят благоприятно от лечението с irinotecan е била по-малка (PS  $\geq 1$ , изходно ниво на албумин под 3.5 g/dl), за да се включат в клиничното изпитване. Сто и пет пациенти са били рандомизирани в групата с 5-FU/FA + плацебо и 104 болни в групата с 5-FU/FA + AVASTIN (10 mg/kg през 2 седмици). Лечението в групите 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 2 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 химиотерапията само с 5-FU/FA (виж Таблица 6). Тези данни за ефективност отговарят на резултатите от клиничните изпитвания AVF 2107g и AVF0780g.

**AVASTIN в комбинация с химиотерапия с 5-FU/FA като първа линия на лечение на метастатичен карцином на дебелото черно или ректума (AVF0780g):** Това е рандомизирано, активно контролирано отворено клинично изпитване фаза II за оценка на действието на AVASTIN в комбинация с 5-FU/FA като първа линия на лечение на метастатичен колоректален карцином. Средната възраст е била 64 години, 19% от пациентите са получили преди това химиотерапия, а 14% са били с предшестващо лъчелечение. 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 5-FU/FA + AVASTIN (10 mg/kg през 2 седмици). Пациентите са били лекувани до прогресиране на заболяването. Първичните показатели на клиничното изпитване са били степента на обективен отговор и преживяемостта без прогресиране на заболяването. Добавянето на AVASTIN 5 mg/kg през 2 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 само с 5-FU/FA (виж Таблица 6). Тези данни за ефективност отговарят на резултатите от клиничното изпитване AVF2107g.



Данните за ефективността, получени в клиничните изпитвания AVF0780g и AVF2192g, проучващи приложението на AVASTIN в комбинация с химиотерапия с 5-FU/FA, са резюмирани в Таблица 6.

**Таблица 6 Резултати от проучването на ефективността в клинично изпитване AVF0780g**

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + AVASTIN <sup>a</sup>	5-FU/FA + AVASTIN <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup> стойност на p	-	0.52	1.01		0.79
Преживяемост без прогресиране					
Средно време (месеци)	5.2	9.0	7.2	5.5	9.2
Рисков коефициент 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 25-75 (месеци)	5.5 - НД	6.1 - НД	3.8 - 7.8	5.59-9.17	5.88-13.01

<sup>a</sup>5 mg/kg през 2 седмици

<sup>b</sup>10 mg/kg през 2 седмици

<sup>a</sup>По отношение на контролната група

НД = Не е достигнато

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните данни на bevacizumab са получени от 8 клинични изпитвания при пациенти със солидни тумори. При всички клинични изпитвания bevacizumab е прилаган чрез интравенозна инфузия. Скоростта на инфузията е зависела от поносимостта, като продължителността на началната инфузия е била 90 минути. Фармакокинетиката на bevacizumab 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 bevacizumab при зайци след еднократна интравенозна доза от  $^{125}\text{I}$ -bevacizumab е показала, че метаболитният му профил е подобен на този, очакван при нативната IgG молекула, която не свързва VEGF.

#### *Елиминиране*

Клирънсът на bevacizumab е бил 0.231 l дневно. Обемът на централния компартимент ( $V_c$ ) и клирънсът отговарят на начален полуживот от 1.4 дни и терминален полуживот от около 20 дни. Този полуживот отговаря на терминалния полуживот на човешкия ендогенен IgG, което е 18 до 23 дни. При пациенти с нисък албумин ( $\leq 29$  g/l) и високи стойности на алкалната фосфатаза ( $\geq 484$  U/L) (два маркера за тежестта на заболяването) клирънсът на bevacizumab 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 bevacizumab по отношение на възрастта.

*Деца и подрастващи:* Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката на bevacizumab при деца и подрастващи.

*Бъбречно увреждане:* Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката на bevacizumab при пациенти с бъбречно увреждане.

*Чернодробно увреждане:* Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката на bevacizumab при пациенти с чернодробно увреждане.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При проучвания с продължителност до 26 седмици при маймуни *супотолгус* приложението на AVASTIN е било свързано с дисплазия на епифизите при млади животни с отворени растежни плочки при средни серумни концентрации на bevacizumab под очакваните терапевтични средни серумни концентрации при човека. Доказано е, че при зайци bevacizumab 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 канцерогенния и мутагенния потенциал на bevacizumab.

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 с многократно приложение са показали инхибиране на узряването на яйцата.



фоликули и свързано с това намаление на теглото на яйчниците и матката, както и намаляване на броя на менструалните цикли.

Доказано е, че bevacizumab има ембриотоксичен и тератогенен ефект при зайци. Наблюдаваните ефекти са включвали намаляване на майчиното и феталното тегло, увеличен брой фетални резорбции и повишена честота на специфични големи висцерални и скелетни 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 човека след приложение на доза 5 mg/kg през 2 седмици.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Trehalose dehydrate

Sodium phosphate

Polysorbate 20

Water for injections

### **6.2 Несъвместимости**

Наблюдаван е зависим от концентрацията профил на разграждане на bevacizumab 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%). 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 температура 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

### **6.4 Специални предпазни мерки при съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2-8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разределения лекарствен продукт, виж раздел 6.3.

### **6.5 Естество и съдържание на опаковката**

Флакони за еднократна употреба (стъкло тип I) със запушалка от бутилова гума, съдържаща 100 mg bevacizumab в 4 ml концентрат за инфузионен разтвор.



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

Опаковка от 1 флакон, съдържащ 4 ml.

Опаковка от 1 флакон, съдържащ 16 ml.

#### **6.6. Специални предпазни мерки при употреба, работа с продукта и изхвърлянето му**

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. Изтегля се AVASTIN в количество, необходимо за доза от 5 mg/kg телесно тегло, и се разрежда с 9 mg/ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0.9%) до общ обем 100 ml. Останалата неупотребена част във флакона се изхвърля, тъй като продуктът не съдържа консерванти. Преди инжектирането им лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се проверят визуално за наличие на твърди частици и промяна на цвета.

Не са наблюдавани несъвместимости между AVASTIN и сакове от поливинил хлорид или полиолефин.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В БЪЛГАРИЯ**

20050200

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

07.04.2005г.

#### **10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

