

14. srpnja 2008.

Dopis liječnicima o važnim podacima vezanim uz sigurnost liječenja tijekom neodobrene kombinirane primjene lijekova Avastin® i sunitinib malat.

Poštovani,

Sažetak

- Roche d.o.o. u suradnji sa Agencijom za lijekove i medicinske proizvode vas želi obavijestiti o važnim novim podacima vezanim uz sigurnost liječenja tijekom kombinirane primjene lijekova AVASTIN® (bevacizumabum) i sunitinib malata. Napominjemo da upotreba Avastina u kombinaciji sa sunitinib malatom nije odobrena ni u jednoj indikaciji. Za sada nije dostupno dovoljno kliničkih podataka na temelju kojih bi bilo moguće izvesti čvrste zaključke o sigurnosti kombinirane primjene Avastina i sunitinib malata.
- Radi se o **nuspojavama** koje su se javile u kliničkom ispitivanju faze I povećanja doze, iniciranom od strane ispitivača u kojem su bolesnici s metastatskim karcinomom bubrežnih stanica (mRCC) liječeni kombinacijom Avastina i rastućim dozama sunitinib malata. Laboratorijski nalazi pet od 12 bolesnika koji su primali najveću dozu sunitinib malata (50 mg jednom dnevno) upućivali su na mikroangiopatsku hemolitičku anemiju (MAHA).
- Slanje ovih podataka liječnicima onkolozima, odobreno je od strane hrvatske Agencije za lijekove i medicinske proizvode.

Detaljnije informacije o nalazima vezanima uz sigurnost

Sigurnost i maksimalna doza podnošljivosti sunitinib malata u kombinaciji s bevacizumabom ispitivana je u bolesnika s mRCC-om u studiji faze I. Procijenjivane su tri skupine bolesnika koji su primali fiksnu dozu Avastina od 10 mg/kg/iv. svaka 2 tjedna i rastuće doze sunitiniba koje su iznosile 25 mg, 37,5 mg i 50 mg peroralno, jednom dnevno tijekom četiri tjedna, nakon čega je načinjena dvotjedna pauza.

U sklopu ispitivanja liječeno je ukupno 25 bolesnika, a 12 ih je primalo najveću dozu sunitiniba. Laboratorijski nalazi kod pet od 12 bolesnika u ovoj skupini upućivali su na mikroangiopatsku hemolitičku anemiju (MAHA). Niti jednom bolesniku koji je primao nižu dozu sunitiniba nije bila dijagnosticirana MAHA. MAHA je podgrupa hemolitičke anemije do koje dolazi zbog trombotskih lezija u malim krvnim žilama i drugih mehaničkih uzroka, a povezana je s trombocitopenijom i fragmentacijom crvenih krvnih stanica. Ona se dijagnosticira prisutnošću šistocita u mikroskopskom pregledu krvnog razmaza zajedno s drugim laboratorijskim odstupanjima, primjerice povećanjem razine LDH-a i smanjenjem serumskog haptoglobina.

Dva od 5 slučajeva ocijenjeni su kao ozbiljni zbog pojave dodatnih nuspojava poput trombocitopenije, anemije, retikulocitoze, smanjenja serumskog haptoglobina, malog povećanja serumskog kreatinina i teške hipertenzije, sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) i proteinurije. I bez dodatne intervencije u ova dva slučaja došlo je do normalizacije nalaza unutar tri tjedna od prekida primjene oba lijeka.

Zbog gore navedenih informacija prekinuta je studija faze II tvrtke Genentech, u kojoj je ispitivan sunitinib u prvoj liniji liječenja mRCC-a, u dozi od 50 mg s ili bez Avastina, sa sličnim rasporedom doziranja. U tom su ispitivanju preliminarnim pregledom utvrđena dva dodatna slučaja MAHA-e slična gore opisanima.

U drugoj studiji faze I povećanja doze, sponzorirane od strane Nacionalnog instituta za karcinom (NCI), u kojoj je ispitivan sunitinib u kombinaciji s Avastinom u liječenju različitih tipova tumora, do danas nije prijavljena pojava MAHA-e.

Jednako tako do danas nije prijavljena pojava MAHA-e u druga dva Genentech sponzorirana ispitivanja u kojima se ispituje primjena ovih lijekova u kombinaciji s kemoterapijom u liječenju nemikrocelularnog raka pluća i raka dojke. No i ta dva Genentech sponzorirana ispitivanja, u kojima se primjenjivao drugačiji režim

doziranja nego u gore opisanim ispitivanjima (puna doza Avastina i rastuće doze sunitiniba do 37,5 mg), također su prekinuta jer su ispitanici loše podnosili terapiju, uglavnom zbog mijelosupresije, umora i gastrointestinalnih komplikacija (primjerice, proljeva, anoreksije, dehidracije, stomatitisa).

Upotreba Avastina u kombinaciji sa sunitinib malatom nije odobrena za bilo koju bolest.

AVASTIN je odobren u kombinaciji s .

- s intravenskom primjenom 5-fluorouracila/folne kiseline ili 5-fluorouracila/folne kiseline/irinotekana, za prvu liniju liječenja bolesnika s metastatskim karcinomom debelog crijeva (kolona ili rektuma),
- s paklitakselom za prvu liniju liječenja bolesnika s metastatskim karcinomom dojke,
- s kemoterapijom na bazi platine u prvoj liniji liječenja bolesnika s neoperabilnim uznapredovalim metastatskim ili recidivirajućim karcinomom pluća nemalih stanica u kojem histološki ne prevladavaju skvamozne stanice,
- interferonom alfa-2a u prvoj liniji liječenja bolesnika s uznapredovalim i/ili metastatskim karcinomom bubrežnih stanica

U prilogu se za vašu informaciju nalazi odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka za AVASTIN.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Molimo Vas da sve nuspojave , sukladno Zakonu o lijekovima, prijavite Agenciji za lijekove i medicinske proizvode. Prijave je moguće poslati poštom, telefaksom (01/4673-275) ili elektronskom poštom u Word formatu (nuspojave@almp.hr).

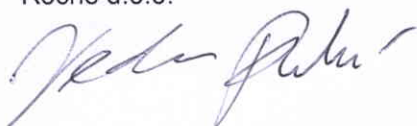
Dodatne informacije ili odgovore na pitanja o MAHA-i povezanoj s primjenom Avastina zatražite od tvrtke Roche d.o.o. Banjavčičeva 22, Zagreb, telefon 01/4722-333. Kontakt osobe su dr. Vedran Đukić i dr. Suzana Kober.

S poštovanjem,

Dr. Vedran Đukić

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju

Roche d.o.o.



SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Avastin 25 mg/ml koncentrat otopine za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bevacizumab 25 mg/ml. Svaka bočica sadrži 100 mg bevacizumaba u 4 ml odnosno 400 mg u 16 ml.

Bevacizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko antitijelo proizvedeno DNA tehnologijom u jajnim stanicama kineskog hrčka.

Za popis svih pomoćnih tvari vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedosmeđa tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Avastin (bevacizumab) je, u kombinaciji s intravenskom primjenom 5-fluorouracila/folne kiseline ili 5-fluorouracila/folne kiseline/irinotekana, namijenjen za prvu liniju liječenja bolesnika s metastatskim karcinomom debelog crijeva (kolona ili rektuma).

Avastin je u kombinaciji s paklitakselom namijenjen za prvu liniju liječenja bolesnika s metastatskim karcinomom dojke.

Avastin je u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine indiciran u prvoj liniji liječenja bolesnika s neoperabilnim uznapredovalim metastatskim ili recidivirajućim karcinomom pluća nemalih stanica u kojem histološki ne prevladavaju skvamozne stanice.

Avastin je u kombinaciji s interferonom alfa-2a indiciran u prvoj liniji liječenja bolesnika s uznapredovalim i/ili metastatskim karcinomom bubrežnih stanica.

4.2 Doziranje i način primjene

Općenito

Avastin valja primjenjivati pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u primjeni antitumorskih lijekova.

Preporučuje se liječenje Avastinom nastaviti do progresije bolesti.

Početnu dozu valja primijeniti tijekom 90 minuta u obliku intravenske infuzije. Ako bolesnik dobro podnese prvu infuziju, drugu je moguće primijeniti tijekom 60 minuta. Ako bolesnik dobro podnese infuziju tijekom 60 minuta, sve iduće infuzije moguće je primijeniti tijekom 30 minuta.

Ne primjenjivati u obliku brzih ili bolus intravenskih injekcija.

Upute za pripremu infuzije Avastina opisane su u poglavlju 6.6. Infuzije Avastina ne valja primjenjivati ili miješati s otopinama glukoze (vidjeti poglavlje 6.2).

Metastatski karcinom debelog crijeva (kolona ili rektuma)

Preporučena doza Avastina iznosi 5 mg/kg tjelesne težine svaka 2 tjedna u obliku intravenske infuzije. U slučaju nuspojava ne preporučuje se smanjenje doze. Ukoliko je opravdano, liječenje valja trajno prekinuti ili privremeno obustaviti, kako je opisano u poglavlju 4.4.

Metastatski karcinom dojke

Preporučena doza Avastina iznosi 10 mg/kg tjelesne težine jedanput svaka 2 tjedna ili 15 mg/kg tjelesne težine jedanput svaka 3 tjedna u obliku intravenske infuzije.

Karcinom pluća nemalih stanica (NSCLC)

Avastin se primjenjuje uz kemoterapiju na bazi platine, do 6 ciklusa, nakon čega se Avastin daje sam do progresije bolesti.

Preporučena je doza Avastina 7,5 mg/kg ili 15 mg/kg tjelesne težine svaka 3 tjedna u obliku intravenske infuzije.

Klinička korist u bolesnika koji boluju od karcinoma pluća nemalih stanica dokazana je i uz doze od 7,5 i uz doze od 15 mg/kg. Pojednosti potražite u poglavlju 5.1 *Farmakodinamička svojstva, Karcinom pluća nemalih stanica (NSCLC)*.

Uznapredovali i/ili metastatski karcinom bubrežnih stanica (mRCC)

Preporučena doza Avastina iznosi 10 mg/kg tjelesne težine svaka dva tjedna u obliku intravenske infuzije.

Posebne skupine bolesnika

Djeca i adolescenti: Sigurnost i učinkovitost primjene u djece i adolescenata nije ispitana. Ne preporučuje se upotreba Avastina u djece i adolescenata zbog nedostatka podataka o sigurnosti i učinkovitosti (vidjeti poglavlje 5.3).

Stariji: Za starije osobe nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje bubrega: Sigurnost i učinkovitost primjene u bolesnika s oštećenjem bubrega nisu ispitani.

Oštećenje jetre: Sigurnost i učinkovitost primjene u bolesnika s oštećenjem jetre nisu ispitani.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu ili bilo koju pomoćnu tvar.
- Preosjetljivost na proizvode jajnih stanica kineskog hrčka ili druga rekombinantna ljudska ili humanizirana antitijela.
- Trudnoća (vidjeti poglavlje 4.6).
- Avastin je kontraindiciran u bolesnika s neliječenim metastazama središnjeg živčanog sustava (vidjeti poglavlja 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Perforacije gastrointestinalnog sustava (vidjeti poglavlje 4.8)

Bolesnici mogu biti izloženi povećanom riziku od nastanka perforacija gastrointestinalnog sustava ako se liječe Avastinom. Intraabdominalni upalni proces može biti faktor rizika za razvoj

gastrointestinalne perforacije u bolesnika s metastatskim karcinomom debelog crijeva (kolona ili rektuma), stoga je prilikom liječenja takvih bolesnika potreban oprez. U bolesnika u kojih dođe do perforacije gastrointestinalnog sustava liječenje Avastinom valja prekinuti.

Fistule (vidjeti poglavlje 4.8)

Tijekom liječenja Avastinom bolesnici mogu biti izloženi povećanom riziku od razvoja fistula. Terapiju Avastinom u bolesnika s TE (traheozofagealnom) fistulom ili bilo kojom fistulom stupnja 4 potrebno je trajno prekinuti. O nastavku primjene Avastina u bolesnika s drugim fistulama dostupni su ograničeni podaci.

U slučajevima unutarnje fistule izvan probavnog trakta, potrebno je razmotriti prestanak liječenja Avastinom.

Komplikacije pri zacjeljivanju rana (vidjeti poglavlje 4.8)

Avastin može imati nepovoljan utjecaj na proces zacjeljivanja rana. Liječenje ne treba započinjati barem 28 dana nakon većih operacija ili dok rana od operacije ne zacijeli u potpunosti. U bolesnika koji su tijekom liječenja imali komplikacije pri zacjeljivanju rana liječenje valja obustaviti dok rana ne zacijeli u potpunosti. U slučaju planirane operacije liječenje bi valjalo obustaviti.

Hipertenzija (vidjeti poglavlje 4.8)

U bolesnika liječenih Avastinom zamijećena je češća pojava hipertenzije. Klinički podaci o sigurnosti Avastina upućuju na to da pojava hipertenzije vjerojatno ovisi o dozi. Prije početka liječenja Avastinom postojeću hipertenziju treba odgovarajuće regulirati. Nema informacija o utjecaju Avastina na bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom u vrijeme početka liječenja. Stoga je prilikom početka liječenja u takvih bolesnika potreban oprez. Općenito se preporučuje praćenje krvnog tlaka tijekom liječenja.

U većini slučajeva hipertenzija je dobro kontrolirana uz pomoć standardnog antihipertenzivnog liječenja, a u skladu s potrebama pojedinog bolesnika. Uporaba diuretika za regulaciju hipertenzije se ne preporučuje u bolesnika liječenih kemoterapijskim režimom na bazi cisplatine. Liječenje Avastinom treba trajno obustaviti ako se medicinski značajna hipertenzija ne može odgovarajuće kontrolirati uz pomoć antihipertenzivnog liječenja ili ako se u bolesnika razvije hipertenzivna kriza ili hipertenzivna encefalopatija.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) (vidjeti poglavlje 4.8)

U bolesnika liječenih Avastinom rijetko su zabilježeni slučajevi pojave znakova i simptoma sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS), rijetkog neurološkog poremećaja koji se manifestira sljedećim znakovima i simptomima: konvulzijama, glavoboljom, promijenjenim mentalnim stanjem, poremećajem vida ili kortikalnim sljepilom, sa ili bez povišenog krvnog tlaka. Dijagnozu RPLS treba potvrditi snimanjem mozga. U bolesnika koji razviju RPLS, uz prekid liječenja Avastinom, preporučuje se i liječenje specifičnih simptoma uz kontrolu povišenog krvnog tlaka. Sigurnost ponovnog početka liječenja Avastinom u bolesnika koji su prethodno bolovali od RPLS-a nije poznata.

Proteinurija (vidjeti poglavlje 4.8)

Bolesnici s povišenim tlakom mogu biti izloženi povećanom riziku od proteinurije tijekom liječenja Avastinom. Postoje indikacije da proteinurija 1. stupnja [Američki nacionalni institut za karcinom – Opći kriteriji toksičnosti (NCI-CTC), verzija 2.0] može ovisiti o dozi. Prije početka i tijekom liječenja Avastinom preporučuje se praćenje proteinurije analizom urina pomoću test trakica. U bolesnika u kojih se razvije proteinurija 4. stupnja valja trajno obustaviti liječenje (nefrotski sindrom).

Arterijska tromboembolija (vidjeti poglavlje 4.8)

U pet randomiziranih kliničkih ispitivanja učestalost pojave arterijskih tromboembolijskih događaja, među kojima je bilo i cerebrovaskularnih incidenata (CVI), tranzitornih ishemijskih ataka (TIA) te infarkta miokarda (IM), bila je viša u bolesnika koji su primali Avastin u kombinaciji s kemoterapijom u usporedbi s onima koji su primali samo kemoterapiju.

Bolesnici koji primaju Avastin u kombinaciji s kemoterapijom i koji su bolovali od arterijske tromboembolije ili su stariji od 65 godina imaju povećani rizik od razvoja arterijskih tromboembolijskih događaja tijekom liječenja. Prilikom liječenja takvih bolesnika Avastinom potreban je oprez.

U bolesnika u kojih se razviju arterijski tromboembolijski događaji valja trajno prekinuti liječenje.

Venska tromboembolija (vidjeti poglavlje 4.8)

U bolesnika liječenih Avastinom postoji rizik od razvoja venske tromboembolije, uključujući plućnu emboliju. Liječenje Avastinom treba prekinuti u bolesnika sa po život opasnom plućnom embolijom (stupanj 4), a bolesnike sa tromboembolijom stupnja ≤ 3 treba pomno nadzirati.

Krvarenje

Rizik od krvarenja u središnjem živčanom sustavu (SŽS) u bolesnika s metastazama središnjeg živčanog sustava koji primaju Avastin nije bilo moguće u potpunosti procijeniti jer su ti bolesnici bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Stoga Avastin ne treba primjenjivati u tih bolesnika (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.8).

Bolesnici liječeni Avastinom izloženi su povećanom riziku od krvarenja, a posebno krvarenja povezanog s tumorom. Liječenje Avastinom valja trajno prekinuti u bolesnika u kojih se tijekom liječenja Avastinom razvilo krvarenje 3. ili 4. stupnja (vidjeti poglavlje 4.8).

Nema informacija o sigurnosti primjene Avastina u bolesnika s prirođenom hemoragijskom dijatezom, stečenom koagulopatijom ili bolesnika koji primaju punu dozu antikoagulanasa za liječenje tromboembolije prije početka liječenja Avastinom jer takvi bolesnici nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga je prilikom početka liječenja Avastinom u takvih bolesnika potreban oprez. No, bolesnici u kojih se tijekom liječenja razvila venska tromboza nisu imali višu stopu krvarenja 3. stupnja ili veću pri istodobnom liječenju punom dozom varfarina i Avastinom.

Plućno krvarenje / hemoptiza

Bolesnici koji boluju od karcinoma pluća nemalih stanica i koji se liječe Avastinom izloženi su riziku od teškog i u nekim slučajevima smrtonosnog plućnog krvarenja / hemoptize. Bolesnici koji su nedavno imali plućno krvarenje / hemoptizu ($> 2,5$ ml eritrocita) ne bi se smjeli liječiti Avastinom.

Kongestivno zatajenje srca (vidjeti poglavlje 4.8)

U kliničkim su ispitivanjima prijavljeni događaji koji odgovaraju kongestivnom zatajenju srca. Ti su se simptomi po težini kretali od asimptomatskog smanjenja ejectiveske frakcije lijeve klijetke do simptomatskog kongestivnog zatajenja srca, koje je zahtijevalo liječenje ili hospitalizaciju. Većina bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca imala je metastatski karcinom dojke te su prethodno liječeni antraciklinima i primali radioterapiju lijevog dijela prsnog koša ili su pak postojali drugi faktori rizika za kongestivno zatajenje srca, na primjer postojeća srčana bolest ili istodobna kardiotskična terapija.

Potreban je oprez pri liječenju Avastinom bolesnika s klinički značajnom bolesti srca i krvnih žila ili postojećim kongestivnim zatajenjem srca.

Neutropenija (vidjeti poglavlje 4.8)

U bolesnika liječenih nekim režimima mijelotoksične kemoterapije u kombinaciji s Avastinom primijećeno je povećanje stope teške neutropenije, febrilne neutropenije ili infekcije s teškom neutropenijom (s nekoliko smrtnih ishoda) u usporedbi sa samom kemoterapijom.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak antineoplastičnih lijekova na farmakokinetiku bevacizumaba

Rrezultati farmakokinetičke populacijske analize pokazali su da nema klinički značajne farmakokinetičke interakcije istodobno primijenjene kemoterapije na dispoziciju Avastina. Nije bilo

razlike u klirensu Avastina u bolesnika liječenih samo Avastinom i klirensu u odnosu na bolesnike liječene Avastinom u kombinaciji s bolus IFL protokolom. Učinak istodobne primjene drugih kemoterapijskih protokola na klirens Avastina ne smatra se klinički značajnim.

Učinak bevacizumaba na farmakokinetiku drugih antineoplastičnih lijekova

Rezultati ispitivanja o interakciji lijek-lijek pokazali su da bevacizumaba nema značajan učinak na farmakokinetiku irinotekana i njegovog aktivnog metabolita SN38.

Rezultati ispitivanja u bolesnika s metastatskim karcinomom debelog crijeva pokazali su da bevacizumaba nema značajan učinak na farmakokinetiku kapecitabina i njegovih metabolita ni na farmakokinetiku oksaliplatinu, kako je utvrđeno mjerenjem slobodne i ukupne platine.

Rezultati ispitivanja u bolesnika s karcinomom bubrega pokazali su da bevacizumaba nema značajan učinak na farmakokinetiku interferona alfa-2a.

Mogući učinak bevacizumaba na farmakokinetiku cisplatina i gemcitabina ispitan je u bolesnika koji boluju od neskvamoznog karcinoma pluća nemalih stanica. Rezultati ispitivanja nisu pokazali značajan učinak bevacizumaba na farmokinetiku cisplatina. Zbog velike varijabilnosti među bolesnicima i ograničenog uzorkovanja, rezultati tog ispitivanja ne omogućuju donošenje čvrstih zaključaka o utjecaju bevacizumaba na farmokinetiku gemcitabina.

Sigurnost i učinkovitost istodobne primjene radioterapije i Avastina nije utvrđena.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni Avastina u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući i malformacije (vidjeti poglavlje 5.3). Poznato je da molekule IgG-a mogu proći kroz posteljicu, a pretpostavlja se da bi Avastin mogao spriječiti angiogenezu u fetusa te se zato sumnja da bi mogao izazvati teške urođene mane ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Avastin je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti poglavlje 4.3). Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom terapije i u razdoblju do 6 mjeseci nakon liječenja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bevacizumab u majčino mlijeko. Budući da se majčin IgG izlučuje u mlijeko, a bevacizumab može naškoditi dječjem rastu i razvoju (vidjeti poglavlje 5.3), žene moraju prestati dojiti za vrijeme liječenja te ne smiju dojiti najmanje šest mjeseci nakon posljednje doze Avastina.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

Nisu provedena istraživanja o utjecaju ovog lijeka na sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima. No, nema dokaza da liječenje Avastinom rezultira povećanom učestalošću nuspojava koje smanjuju sposobnost upravljanja vozilima i radnim strojevima ili pak mentalnu sposobnost.

4.8 Nuspojave

Ukupni sigurnosni profil Avastina temelji se na podacima prikupljenim u preko 3500 bolesnika s raznim malignim bolestima, koji su tijekom kliničkih ispitivanja uglavnom primali Avastin u kombinaciji s kemoterapijom.

Najozbiljnije nuspojave bile su:

- perforacije gastrointestinalnog sustava (vidjeti poglavlje 4.4)
- krvarenje, uključujući i plućno krvarenje/ hemoptizu, koje je češće u bolesnika koji boluju od karcinoma pluća nemalih stanica (vidjeti poglavlje 4.4)
- arterijska tromboembolija (vidjeti poglavlje 4.4)

Najčešće primijećene nuspojave u svim kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih Avastinom bile su hipertenzija, umor ili astenija, proljev i bolovi u trbuhu.

Analize kliničkih podataka o neškodljivosti Avastina upućuju na to da pojava hipertenzije i proteinurije tijekom liječenja Avastinom vjerojatno ovisi o dozi.

U tablici 1 navedene su nuspojave povezane s primjenom Avastina u kombinaciji s različitim kemoterapijskim protokolima u većem broju indikacija. Te su se nuspojave pojavile s razlikom od barem 2% u odnosu na kontrolnu skupinu (reakcije stupnja 3-5 prema NCI-CTC) ili barem 10% u odnosu na kontrolnu skupinu (reakcije stupnja 1-5 prema NCI-CTC), u barem jednom od glavnih kliničkih ispitivanja.

Nuspojave navedene u ovoj tablici mogu se svrstati u sljedeće kategorije: vrlo česte ($\geq 10\%$) i česte ($\geq 1\% - < 10\%$). U donjoj tablici nuspojave su svrstane u odgovarajuću kategoriju u skladu s najvećom učestalosti primijećenom u bilo kojem od glavnih kliničkih ispitivanja. Unutar svake od tih kategorija učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim. Neke od nuspojava su nuspojave koje se često javljaju uz kemoterapiju, (npr. palmarno-plantarna eritrodisezija tijekom liječenja kapecitabinom i periferna senzorna neuropatija tijekom liječenja paklitakselom ili oksaliplatinom); no ne može se isključiti mogućnost njihovog pogoršanja uslijed terapije Avastinom.

Tablica 1: Vrlo česte i česte nuspojave

<i>Organski sustav</i>	<i>Reakcije stupnja 3-5 prema NCI-CTC ($\geq 2\%$ razlike između ispitivanih skupina u barem jednom kliničkom ispitivanju)</i>		<i>Reakcije svih stupnjeva ($\geq 10\%$ razlike između ispitivanih skupina u barem jednom kliničkom ispitivanju)</i>
	<i>Vrlo česte</i>	<i>Česte</i>	<i>Vrlo česte</i>
<i>Infekcije i infestacije</i>		sepsa apsces infekcija	
<i>Poremećaji krvnog i limfnog sustava</i>	leukopenija trombocitopenija neutropenija	febrilna neutropenija anemija	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		dehidracija	anoreksija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	periferna senzorna neuropatija	cerebrovaskularni incident, sinkopa somniaencija glavobolja	disgeuzija glavobolja
<i>Poremećaji oka</i>			poremećaj oka
<i>Srčani poremećaji</i>		kongestivno zatajenje srca supraventrikularna tahikardija	
<i>Krvožilni poremećaji</i>	hipertenzija	tromboembolija (arterijska)* tromboza dubokih	hipertenzija

<i>Organski sustav</i>	<i>Reakcije stupnja 3-5 prema NCI-CTC (≥ 2% razlike između ispitivanih skupina u barem jednom kliničkom ispitivanju)</i>		<i>Reakcije svih stupnjeva (≥ 10% razlike između ispitivanih skupina u barem jednom kliničkom ispitivanju)</i>
	<i>Vrlo česte</i>	<i>Česte</i>	<i>Vrlo česte</i>
		vena krvarenje	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>		plućna embolija zaduha hipoksija epistaksa	zaduha epistaksa rinitis
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	proljevanje mučnina povraćanje	perforacija crijeva ileus opstrukcija crijeva bol u trbuhu probavni poremećaj	zatvor stomatitis rektalno krvarenje
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		sindrom palmarno- plantarne eritrodisezije	eksfolijativni dermatitis, suha koža promjena boje kože
<i>Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		slabost mišića	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		proteinurija infekcija urinarnog trakta	proteinurija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	slabost umor	bol letargija	vrućica slabost bol

* Arterijski tromboembolijski događaji uključuju cerebrovaskularni incident, infarkt miokarda, tranzitorne ishemijske atake i druge arterijske tromboembolijske događaje.

Podaci nisu usklađeni s obzirom na različito trajanje liječenja.

Daljnje informacije o pojedinim teškim nuspojavama:

Perforacije gastrointestinalnog sustava (vidjeti poglavlje 4.4)

Avastin se povezuje s ozbiljnim slučajevima gastrointestinalne perforacije ili fistule (vidjeti i poglavlje *Fistule*).

Gastrointestinalne perforacije su u kliničkim ispitivanjima prijavljene s učestalošću manjom od 1% u bolesnika s metastatskim karcinomom dojke ili bolesnika s neskvamoznim karcinomom pluća nemalih stanica te u najviše 2,0% bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. Smrtni je ishod prijavljen u otprilike jednoj trećini teških slučajeva gastrointestinalnih perforacija, a to predstavlja 0,2% do 1% svih bolesnika liječenih Avastinom.

Manifestacija tih događaja razlikovala se obilježjima i ozbiljnošću, krećući se u rasponu od slobodnog zraka vidljivog na rendgenskoj snimci abdomena koji nije trebalo liječiti, do perforacije crijeva s razvojem abdominalnog apscesa i smrtnim ishodom. U nekim slučajevima bila je prisutna od ranije postojeća intraabdominalna upala uzrokovana ulkusom želuca, nekrozom tumora, divertikulitisom ili kolitisom vezanim uz kemoterapiju.

Fistule (vidjeti poglavlje 4.4):

Primjena Avastina povezana je s pojavom ozbiljnih oblika fistula, među kojima je bilo i slučajeva smrtnog ishoda.

U kliničkim su ispitivanjima fistule u probavnom traktu primijećene s učestalošću do 2% u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom, ali su također primijećene s manjom učestalošću u bolesnika

s drugim vrstama karcinoma. Pri raznim indikacijama primijećene su i druge vrste fistula u dijelovima tijela koji ne pripadaju probavnom traktu (npr. bronhopleuralne, urogenitalne i žučne fistule), ali manje često ($\geq 0,1\%$ – $< 1\%$). Fistule su također prijavljivane i u postmarketinškom razdoblju.

Fistule su prijavljivane u raznim razdobljima tijekom liječenja, od jednog tjedna do više od godine dana nakon početka liječenja Avastinom, pri čemu se većina fistula pojavila u prvih 6 mjeseci liječenja.

Zacjeljivanje rana (vidjeti poglavlje 4.4)

Budući da Avastin može nepovoljno utjecati na zacjeljivanje rana, bolesnici koji su bili podvrgnuti opsežnijoj operaciji nakon manje od 28 dana nisu bili uključeni u klinička ispitivanja faze III.

U kliničkim ispitivanjima provedenim u bolesnika s metastatskim karcinomom debelog crijeva (kolona ili rektuma), nije primijećen povećani rizik od postoperativnog krvarenja ili komplikacija pri zacjeljivanju rana u bolesnika koji su bili podvrgnuti većem kirurškom zahvatu 28 do 60 dana prije početka liječenja Avastinom. Povećana učestalost postoperativnog krvarenja ili komplikacija pri zacjeljivanju rana primijećena je ako je bolesnik bio liječen Avastinom u vrijeme zahvata. Učestalost je varirala između 10% (4/40) i 20% (3/15).

U bolesnika s lokalno recidivirajućim ili metastatskim karcinomom dojke u 1,1% bolesnika koji su primali Avastin u kombinaciji s paklitakselom primijećene su komplikacije pri zacjeljivanju rana stupnja 3-5, dok ih u bolesnika koji su primali samo paklitaksel nije bilo.

Perforacije nosnog septuma:

U bolesnika liječenih Avastinom vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi perforacija nosnog septuma.

Hipertenzija (vidjeti poglavlje 4.4):

U kliničkim je ispitivanjima u bolesnika liječenih Avastinom zamijećena povećana učestalost pojave svih stupnjeva hipertenzije, do 34%, u usporedbi s 14% u bolesnika u kontrolnoj skupini. Hipertenzija stupnja 3 i 4 (koja je zahtijevala peroralnu primjenu antihipertenzivnih lijekova) kretala se od 3% do 17,9% u bolesnika koji su primali Avastin. Hipertenzija stupnja 4 (hipertenzivna kriza) pojavljivala se u najviše 1,0% bolesnika koji su liječeni Avastinom u kombinaciji s kemoterapijom, u usporedbi s najviše 0,2% bolesnika koji su liječeni samo istom tom vrstom kemoterapije.

Hipertenzija je u načelu dobro kontrolirana peroralnom primjenom antihipertenziva, kao što su inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima, diuretici i blokatori kalcijevih kanala. Rijetko je došlo do prekida liječenja Avastinom ili hospitalizacije.

Vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi hipertenzivne encefalopatije, od kojih su neki imali smrtni ishod.

Rizik od hipertenzije vezane uz Avastin nije bio u korelaciji s bolesnikovim karakteristikama na početku liječenja, bolešću koja se liječi ni popratnim liječenjem.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) (vidjeti poglavlje 4.4)

U bolesnika liječenih Avastinom rijetko su zabilježeni slučajevi pojave znakova i simptoma sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS), rijetkog neurološkog poremećaja, koji se manifestira sljedećim znakovima i simptomima: konvulzijama, glavoboljom, promijenjenim mentalnim stanjem, poremećajem vida ili kortikalnim sljepilom, sa ili bez povišenog krvnog tlaka.

Proteinurija (vidjeti poglavlje 4.4):

U kliničkim je ispitivanjima proteinurija bila prijavljena u rasponu od 0,7% do 38% bolesnika koji su primali Avastin.

Proteinurija se po težini kretala od klinički asimptomatske, kratkotrajne, proteinurije u tragovima do nefrotskog sindroma, no u najvećem broju slučajeva bila je riječ o proteinuriji stupnja 1. U $< 3\%$ liječenih bolesnika prijavljivana je proteinurija stupnja 3, međutim u bolesnika liječenih od uznapredovalog i metastatskog karcinoma bubrežnih stanica bilo ih je i do 7%. Proteinurija stupnja 4 (nefrotski sindrom) primijećena je u najviše 1,4% liječenih bolesnika. Proteinurija opažena tijekom

kliničkih ispitivanja nije imala veze s poremećajem rada bubrega te je rijetko bio potreban trajni prekid liječenja. Prije početka terapije Avastinom preporučuje se testiranje na proteinuriju. U većini kliničkih ispitivanja razine proteina u mokraći jednake ili veće od 2 g / 24 sata dovele su do prekida primjene Avastina dok se razina nije smanjila na manje od 2 g / 24 sata.

Krvarenje (vidjeti poglavlje 4.4):

U kliničkim ispitivanjima za sve indikacije ukupna učestalost pojave krvarenja stupnja 3-5 prema NCI-CTC iznosila je od 0,4% do 5% u bolesnika liječenih Avastinom te do 2,9% u bolesnika u kontrolnoj skupini liječenom kemoterapijom.

Slučajevi krvarenja primijećeni u kliničkim ispitivanjima bili su uglavnom u vezi s tumorima (vidjeti dolje) i manjim krvarenjima u kožu i sluznice (npr. epistaksa).

Krvarenje u vezi s tumorom (vidjeti poglavlje 4.4)

Jače ili masivno plućno krvarenje/hemoptiza primijećeno je ponajprije u ispitivanjima provedenima u bolesnika s karcinoma pluća nemalih stanica (NSCLC-a). Mogući faktori rizika uključuju histološki skvamozni tip tumora, liječenje antireumatskim i protuupalnim lijekovima, liječenje antikoagulansima, prethodnu radioterapiju, terapiju Avastinom, postojeću arteriosklerozu te središnji položaj tumora i kavitacije tumora prije ili tijekom terapije. Jedine varijable koju su pokazale statistički značajne korelacije s krvarenjem jesu terapija Avastinom i histologija skvamoznih stanica. Bolesnici koji boluju od karcinoma pluća nemalih stanica s poznatom histologijom skvamoznih stanica ili mješovitog staničnog tipa s prevladavajućom histologijom skvamoznih stanica nisu bili uključeni u daljnja ispitivanja faze III, dok su uključeni bili bolesnici s tumorom nepoznate histologije.

U bolesnika s karcinomom pluća nemalih stanica bez prevladavajuće skvamozne histologije, događaji svih stupnjeva primijećena su u do 9% bolesnika liječeni kombinacijom Avastina i kemoterapije, u usporedbi s 5% u bolesnika liječenih samo kemoterapijom. Krvarenja stupnja 3-5 primijećena su u do 2,3 % bolesnika liječenih kombinacijom kemoterapije i Avastina u usporedbi s manje od 1% u bolesnika liječenih samo kemoterapijom. Do jakog ili masivnog plućnog krvarenja/hemoptize može doći iznenada i do dvije trećine slučajeva ozbiljnog plućnog krvarenja imalo je smrtni ishod.

Za gastrointestinalna krvarenja, uključujući krvarenje iz rektuma i melenu koji su prijavljeni u bolesnika s kolorektalnim karcinomom, ocijenjeno je da se radi o krvarenjima povezanim s tumorom.

Krvarenja u vezi s tumorom rijetko su primijećena i za druge vrste tumora i druga sijela, uključujući slučaj krvarenja u središnji živčani sustavi (SŽS) u bolesnika s hepatomom s okultnim metastazama SŽS-a (vidjeti poglavlje 4.3) i slučaj drugog bolesnika kod kojeg je došlo do trajnog isteka krvi iz sarkoma bedrene kosti s nekrozom.

Tijekom svih kliničkih ispitivanja *krvarenja u kožu i sluznice* primijećena su u 20% do 40% bolesnika liječenih Avastinom. Najčešće je bila riječ o epistaksi 1. stupnja (prema NCI-CTC), koja je trajala manje od 5 minuta i bila riješena bez medicinske intervencije te nije zahtijevala promjene u režimu liječenja Avastinom. Podaci o kliničkoj sigurnosti upućuju na to da bi pojava manjih krvarenja na koži ili sluznici (npr. epistaksa) mogla ovisiti o dozi.

Također je bilo i manje čestih slučajeva blažeg krvarenja u kožu i sluznice na drugim mjestima, kao što je krvarenje iz desni ili vaginalno krvarenje.

Tromboembolija (vidjeti poglavlje 4.4):

Arterijska tromboembolija:

U bolesnika liječenih Avastinom u raznim indikacijama primijećena je povećana učestalost arterijskih tromboembolijskih događaja, uključujući i cerebrovaskularne incidente, infarkt miokarda, tranzitorne ishemijske atake i druge arterijske tromboembolijske događaje.

U kliničkim ispitivanjima ukupna učestalost pojave arterijskih tromboembolijskih događaja bila je do 3,8% u bolesnika liječenih Avastinom te do 1,7% u kontrolnim skupinama liječenim kemoterapijom.. Smrtni je ishod prijavljen u 0,8% bolesnika koji su primali Avastin te u 0,5% bolesnika koji su primali samo kemoterapiju. Cerebrovaskularni incidenti (uključujući i tranzitorne ishemijske atake) prijavljeni su u najviše 2,3% bolesnika liječenih Avastinom u kombinaciji s kemoterapijom i 0,5% bolesnika liječenih samo kemoterapijom. Infarkt miokarda je prijavljen u 1,4% bolesnika liječenih Avastinom u kombinaciji s kemoterapijom i u 0,7% bolesnika liječenih samo kemoterapijom.

U jedno su kliničko ispitivanje, AVF2192g, uključeni bolesnici s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji nisu bili kandidati za liječenje irinotekanom. U tom su ispitivanju arterijski tromboembolijski događaji primijećeni u 11% (11/100) bolesnika u usporedbi s 5,8% (6/104) u kontrolnoj skupini liječenoj kemoterapijom.

Venska tromboembolija:

Učestalost pojave venskih tromboembolijskih događaja u kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su primali Avastin u kombinaciji s kemoterapijom bila je slična onoj u bolesnika u kontrolnoj skupini koji su primali samo kemoterapiju. Venski tromboembolijski događaji obuhvaćaju trombozu dubokih vena, plućnu emboliju i tromboflebitis.

U kliničkim ispitivanjima u raznim indikacijama ukupna učestalost venskih tromboembolijskih događaja kretala se u rasponu od 2,8% do 17,3% u bolesnika liječenih Avastinom, u usporedbi s 3,2% do 15,6% u kontrolnim skupinama..

U kliničkim ispitivanjima karcinoma pluća nemalih stanica u skupini liječenoj Avastinom primijećeno je do 5,6%-tno povećanje ukupne učestalosti pojave venskih tromboembolijskih događaja stupnja 3-5, u usporedbi s 3,2% u kontrolnoj skupini liječenoj kemoterapijom. U skupini liječenoj Avastinom jedan je događaj (0,2%) imao smrtni ishod, a u skupini liječenoj karboplatinom i paklitakselom nije bilo događaja sa smrtnim ishodom.

Bolesnici koji su imali venski tromboembolijski događaj mogu biti izloženi većem riziku od njegova ponovnog pojavljivanja ako prime Avastin u kombinaciji s kemoterapijom nego ako prime samo kemoterapiju.

Kongestivno zatajenje srca:

U kliničkim ispitivanjima s Avastinom kongestivno zatajenje srca je primijećeno u svim dosad ispitivanim onkološkim indikacijama, no najčešće u bolesnika s metastatskim karcinomom dojke. U dva ispitivanja faze III (AVF2119g i E2100) u bolesnika s metastatskim karcinomom dojke liječenih Avastinom primijećena je povećana učestalost kongestivnog zatajenja srca stupnja 3 ili više . Učestalost pojave kongestivnog zatajenja srca u bolesnika liječenih Avastinom kretala se u rasponu od 2,9% do 3,5%, u usporedbi s 1,4% u kontrolnim skupinama. Većina tih bolesnika pokazala je poboljšanje simptoma i/ili poboljšanje funkcije lijeve klijetke nakon odgovarajućeg liječenja.

U većini kliničkih ispitivanja Avastina bolesnici s prijašnjim kongestivnim zatajenjem srca (New York Heart Association (NYHA) II-IV) nisu bili uključeni pa stoga nema dostupnih informacija o riziku od kongestivnog zatajenja srca za tu populacijsku skupinu.

Prethodno izlaganje antraciklinima i/ili zračenje prsnog koša mogući su faktori rizika za razvoj kongestivnog zatajenja srca.

Stariji bolesnici:

U randomiziranim kliničkim ispitivanjima pokazalo se da su, prilikom liječenja Avastinom, bolesnici stariji od 65 godina skloniji riziku od razvoja arterijskih tromboembolijskih događaja, uključujući cerebrovaskularni incident (CVI), kratkotrajni ishemijski atak (TIA) te infarkt miokarda (MI). U usporedbi s bolesnicima mlađima od 65 godina, druge češće reakcije primijećene u bolesnika starijih od 65 godina liječenih Avastinom bile su leukopenija i trombocitopenija stupnja 3-4, neutropenija svih stupnjeva, proljev, mučnina, glavobolja i umor (vidjeti poglavlja 4.4 i 4.8 u *Tromboembolija*).

U starijih bolesnika (>65 godina) koji su primali Avastin, u odnosu na bolesnike od 65 godina i mlađe liječene Avastinom, nije primijećen porast učestalosti drugih reakcija, uključujući gastrointestinalnu perforaciju, komplikacije pri zacjeljivanju rana, hipertenziju, proteinuriju, kongestivno zatajenje srca i krvarenje.

Laboratorijska odstupanja:

Smanjeni broj neutrofila, smanjeni broj leukocita i prisutnost proteina u urinu mogu imati veze s liječenjem Avastinom.

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih Avastinom sljedeća laboratorijska odstupanja stupnja 3 i 4 javila su se s razlikom od barem 2% u usporedbi s kontrolnom skupinom : hiperglikemija, snižena razina hemoglobina, hiperkalemija, hiponatremija, smanjen broj leukocita, produljeno protrombinsko vrijeme i ujednačen odnos (*normalized ratio*).

4.9 Predoziranje

Najveća doza testirana u ljudi (20 mg/kg tjelesne težine, intravenski svaka 2 tjedna) u nekoliko je bolesnika bila povezana s teškom migrenom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitumorski lijekovi, monoklonsko antitijelo, ATK oznaka: L01X C07

Mehanizam djelovanja

Bevacizumab se vezuje na krvožilni endotelni faktor rasta (VEGF) i time inhibira vezivanje VEGF-a za receptore Flt 1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na površini endotelnih stanica. Neutralizacijom biološke aktivnosti VEGF-a smanjuje se vaskularizacija tumora, a time i inhibira njegov rast.

Farmakodinamski učinci

Primjena bevacizumaba ili njegova parentalnog mišjeg antitijela na ksenotransplantacijske modele karcinoma u golih miševa rezultirala je ekstenzivnom antitumorskom aktivnošću u ljudskih karcinoma, uz ostalo i karcinoma debelog crijeva, dojke, gušterače i prostate. Inhibirano je metastatsko napredovanje bolesti te je smanjena mikrovaskularna propusnost.

Klinička učinkovitost

Metastatski karcinom debelog crijeva (kolona ili rektuma)

Neškodljivost i učinkovitost preporučene doze Avastina (5 mg/kg tjelesne težine svaka dva tjedna) u kombinaciji s kemoterapijom proučavani su u tri randomizirana, aktivno kontrolirana klinička ispitivanja provedena u prvoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim karcinomom debelog crijeva (kolona ili rektuma). Avastin je kombiniran s dva režima kemoterapije:

- **AVF2107g:** Tjedna primjena irinotekan/bolus 5-fluorouracil/folna kiseline (IFL) kroz 4 tjedna, tijekom svakog šestotjednog ciklusa (Saltzov režim).
- **AVF0780g:** U kombinaciji 5-fluorouracil/folna kiselina (5-FU/FA) u obliku bolusa u trajanju od ukupno 6 tjedana tijekom svakog osmotjednog ciklusa (Roswell-Parkov režim).
- **AVF2192g:** U kombinaciji s 5-FU/FA-om u obliku bolusa u trajanju od ukupno 6 tjedana tijekom svakog osmotjednog ciklusa (Roswell-Parkov režim) u bolesnika koji nisu bili optimalni kandidati za primjenu irinotekana u prvoj liniji liječenja.

U sve se tri studije ispitivao Avastin u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine svaka dva tjedna, a u njima su sudjelovali bolesnici s dotad neliječenim metastatskim karcinomom debelog crijeva (kolona ili rektuma).

Avastin u kombinaciji s IFL kemoterapijom u prvoj liniji liječenja metastatskog karcinoma debelog crijeva (kolona ili rektuma) (AVF2107g): Riječ je bila o randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju treće faze, u kojem se proučavala primjena Avastina u kombinaciji s IFL-om kao prva linija liječenja metastatskog karcinoma debelog crijeva (kolona ili rektuma). 813 bolesnika primalo je IFL + placebo (skupina 1), odnosno IFL + Avastin (5 mg/kg svaka dva tjedna, skupina 2) (vidjeti tablicu 2). Treća skupina (110 bolesnika) primala je 5-FU/FA+Avastin u obliku bolusa (skupina 3). Prema planu ispitivanja uvrštavanje u treću skupinu prekinuto je, čim je u prihvatljivoj mjeri utvrđena sigurnost Avastina u kombinaciji s IFL režimom. Liječenje je u svih bolesnika nastavljeno do progresije bolesti. Prosječna ukupna dob iznosila je 59,4 godine. 56,6% bolesnika imalo je ECOG status 0, njih 43% 1, a 0,4% 2. 15,5% već je bilo na terapiji zračenjem, a 28,4% na kemoterapiji.

Tablica 2. Režimi liječenja u studiji AVF2107g

	Liječenje	Početna doza	Raspored
Skupina 1	Irinotekan	125 mg/m ² IV	Daje se jednom tjedno kroz 4 tjedna svakih 6 tjedana.
	5-fluorouracil	500 mg/m ² IV	
	Folna kiselina	20 mg/m ² IV	
	Placebo	IV	
Skupina 2	Irinotekan	125 mg/m ² IV	Daje se jednom tjedno kroz 4 tjedna svakih 6 tjedana.
	5-fluorouracil	500 mg/m ² IV	
	Folna kiselina	20 mg/m ² IV	
	Avastin	5 mg/kg IV	
Skupina 3	5-fluorouracil	500 mg/m ² IV	Daje se jednom tjedno kroz 6 tjedana svakih 8 tjedana.
	Folna kiselina	500 mg/m ² IV	
	Avastin	5 mg/kg IV	Svaka 2 tjedna.
<i>5-fluorouracil: intravenska bolus injekcija odmah nakon folne kiseline. folna kiselina: intravenska bolus injekcija (u trajanju od 1 do 2 minute) odmah nakon svake doze irinotekana.</i>			

Primarni cilj za ocjenu učinkovitosti liječenja bio je odrediti duljinu preživljenja. Dodavanje Avastina IFL-u rezultiralo je statistički značajnim porastom u ukupnom preživljenju (vidjeti tablicu 3). Kliničko poboljšanje, mjereno ukupnim preživljenjem, uočeno je u svim unaprijed definiranim podskupinama bolesnika, uključujući i one određene starošću, spolom, sposobnošću za normalan život, položajem primarnog tumora, brojem zahvaćenih organa i trajanjem metastatske bolesti.

Rezultati učinkovitosti Avastina u kombinaciji s IFL kemoterapijom prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Rezultati učinkovitosti studije AVF2107g

	AVF2107g	
	Skupina 1 IFL + Placebo	Skupina 2 IFL + Avastin ^a
Broj bolesnika	411	402
<u>Ukupno preživljenje</u>		
Medijan vremena (u mjesecima)	15,6	20,3
Interval pouzdanosti od 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Omjer rizika ^b		0,660
p-vrijednost		0,00004

	AVF2107g	
	Skupina 1 IFL + Placebo	Skupina 2 IFL + Avastin ^a
Preživljenje do progresije bolesti		
Medijan vremena (u mjesecima)	6,2	10,6
Omjer rizika		0,54
p-vrijednost		—{}—{}—< 0,0001
Ukupna stopa odgovora na liječenje		
Stopa (%)	34,8	44,8
Interval pouzdanosti od 95%	30,2—{}—{}—39,6	39,9—{}—{}—49,8
p-vrijednost		0,0036
Trajanje odgovora		
Medijan vremena (u mjesecima)	7,1	10,4
25–75 percentila (mjeseci)	4,7—{}—{}—11,8	6,7—{}—{}—15,0

^a 5 mg/kg svaka 2 tjedna

^b u odnosu na kontrolnu skupinu

Za 110 bolesnika randomiziranih u treću skupinu (5-FU/FA + Avastin) medijan ukupnog preživljenja iznosio je 18,3 mjeseca, medijan preživljenja do progresije bolesti iznosio je 8,8 mjeseci, ukupna stopa odgovora bila je 39%, a medijan trajanja odgovora iznosio je 8,5 mjeseci.

Avastin u kombinaciji s kemoterapijom 5-FU/FA u prvoj liniji liječenja metastatskog karcinoma debelog crijeva (kolona ili rektuma) u bolesnika koji nisu bili kandidati za terapiju irinotekanom (AVF2192g): Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju druge faze, u kojem se određivala učinkovitost i sigurnost Avastina u kombinaciji s 5-FU/FA-om kao prva linija liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma u bolesnika koji nisu bili optimalni kandidati za primjenu irinotekana u prvoj liniji liječenja. U ispitivanje su bili uključeni samo bolesnici koji nisu mogli podnijeti toksičnost irinotekana (≥ 65 godina, prethodno zračenje zdjelice ili trbuha) odnosno oni za koje je procijenjeno da im terapija irinotekanom neće koristiti (PS ≥ 1 , početni albumin $< 3,5$ g/dl). 105 bolesnika randomizirano je u skupinu 5-FU/FA + placebo, a 104 bolesnika za skupinu 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg svaka dva tjedna). Liječenje je nastavljeno do progresije bolesti. Prosječna ukupna dob iznosila je 71 godinu, 28,2% bolesnika imalo je status ECOG s vrijednošću 0, njih 65,1% s vrijednošću 1, a 6,7% s vrijednošću 2. Kada je terapiji 5-FU/FA-om dodano 5 mg/kg Avastina svaka dva tjedna, povećala se objektivna stopa odgovora, znatno se produljilo preživljenje do progresije bolesti te se povećala tendencija duljeg preživljenja u usporedbi sa samo kemoterapijom 5-FU/FA (vidjeti tablicu 4). Ti su podaci o učinkovitosti u skladu s rezultatima studija AVF2107g i AVF0780g.

Avastin u kombinaciji s kemoterapijom 5-FU/FA u prvoj liniji liječenja metastatskog karcinoma debelog crijeva (kolona ili rektuma) (AVF0780g): Riječ je o randomiziranom, aktivno kontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju druge faze, u kojem se ispitala primjena Avastina u kombinaciji s 5-FU/FA-om u prvoj liniji liječenja metastatskog karcinoma debelog crijeva (kolona ili rektuma). Srednja je dob iznosila 64 godine. 19% bolesnika prethodno je bilo na kemoterapiji, a 14% na terapiji zračenjem. 71 bolesnik primao je terapiju 5-FU/FA ili 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg svaka dva tjedna) u obliku bolusa. Treća skupina od 33 bolesnika primala je 5-FU/FA + Avastin (10 mg/kg svaka dva tjedna) u obliku bolusa. Bolesnici su primali terapiju do progresije bolesti. Primarni cilj ispitivanja bio je utvrditi objektivnu stopu odgovora i preživljenje bez znakova progresije bolesti. Dodavanje 5 mg/kg Avastina svaka dva tjedna terapiji 5-FU/FA rezultiralo je višom objektivnom stopom odgovora, duljim preživljenjem do progresije bolesti i tendencijom duljeg preživljenja u usporedbi sa samo kemoterapijom 5-FU/FA (vidjeti tablicu 4). Ti su podaci o učinkovitosti u skladu s rezultatima studije AVF2107g.

Podaci o učinkovitosti iz studija AVF0780g i AVF2192g, u kojima je ispitivana primjena Avastina u kombinaciji s kemoterapijom 5-FU/FA, sažeti su u tablici 4.

Tablica 4: Rezultati učinkovitosti studija AVF0780g i AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Avastin ^a	5-FU/FA + Avastin ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + Avastin
Broj bolesnika	36	35	33	105	104
<u>Ukupno preživljenje</u>					
Medijan vremena (u mjesecima)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
Interval pouzdanosti od 95%				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Omjer rizika ^c	-	0,52	1,01		0,79
p-vrijednost		0,073	0,978		0,16
<u>Preživljenje do progresije bolesti</u>					
Medijan vremena (u mjesecima)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Omjer rizika		0,44	0,69		0,5
p-vrijednost	-	0,0049	0,217		0,0002
<u>Ukupna stopa odgovora na liječenje</u>					
Stopa (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
Interval pouzdanosti od 95%	7,0 —{}—{}— 33, 5	24,4 —{}—{}— 57, 8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
p-vrijednost		0,029	0,43		0,055
<u>Trajanje odgovora</u>					
Medijan vremena (u mjesecima)	ND	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 percentila (mjeseci)	5,5 – ND	6,1 – ND	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

^a 5 mg/kg svaka 2 tjedna

^b 10 mg/kg svaka 2 tjedna

^c u odnosu na kontrolnu skupinu

ND = nije dostignuto

Metastatski karcinom dojke

Ispitivanje E2100 bilo je otvoreno, randomizirano, aktivno kontrolirano multicentrično kliničko ispitivanje u kojem se ispitala primjena Avastina u kombinaciji s paklitakselom u liječenju lokalno recidivirajućeg ili metastatskog karcinoma dojke u bolesnika koji prethodno nisu primali kemoterapiju za lokalno recidivirajući ili metastatski karcinom. Bolesnici su randomizirani u skupinu koja je primala samo paklitaksel (90 mg/m² intravenski u trajanju od 1 sata, jedanput na tjedan tijekom tri od četiri tjedna) ili paklitaksel u kombinaciji s Avastinom (10 mg/kg intravenskom infuzijom svaka dva tjedna). Bila je dopuštena prethodna hormonska terapija radi liječenja metastatske bolesti. Adjuvantna terapija taksanom bila je dopuštena samo ako je završila najmanje 12 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje. Od 722 bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju većina je imala HER2-negativan oblik bolesti (90%), uz mali broj bolesnika za koje status nije bio poznat (8%) ili su imali potvrđen HER2-pozitivan status (2%) te su prethodno ili bili liječeni trastuzumabom ili nisu bili smatrani pogodnima za liječenje trastuzumabom. Nadalje, 65% bolesnika je primilo adjuvantnu kemoterapiju, od toga 19% taksane i 49% antracikline. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s metastazama u središnjem živčanom sustavu, uključujući prethodno liječene ili odstranjene lezije mozga.

Bolesnici su u ispitivanju E2100 primali terapiju do progresije bolesti. U situacijama u kojima je bilo potrebno prije vremena prekinuti kemoterapiju, nastavljena je monoterapija Avastinom do progresije bolesti. Karakteristike bolesnika bile su podjednake u obje ispitivane skupine. Primarni cilj ovog ispitivanja bio je odrediti vrijeme do progresije bolesti (PFS, *progression free survival*), temeljeno na ocjeni napredovanja bolesti od strane ispitivača. U tablici 5. prikazani su rezultati ovog ispitivanja.

Tablica 5. Parametri učinkovitosti iz ispitivanja E2100

	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel + Avastin (n=368)
<u>Vrijeme do progresije bolesti (mjeseci)^{a, b}</u>		
medijan	6,7	13,3
omjer rizika		0,48
95% CI (interval pouzdanosti)		(0,39, 0,59)
p-vrijednost (log-rank test)		p<0,0001
<u>Ukupno preživljenje (mjeseci)^c</u>		
medijan	23,8	25,7
omjer rizika		0,82
95% CI (interval pouzdanosti)		(0,66, 1,03)
p-vrijednost (log-rank test)		0,082
CI= interval pouzdanosti		
^a analiza bolesnika predviđenih za liječenje		
^b prema procjeni ispitivača u studiji		
^c na temelju istraživačke analize nepotpunih podataka o ukupnom preživljenju, pri čemu je za konačnu analizu potrebno 70% slučajeva		

Klinička korist Avastina, mjerena prema vremenu do progresije bolesti, uočena je u svim unaprijed definiranim ispitanim podskupinama (uključujući razdoblje bez bolesti, broj metastatskih mjesta, prethodno liječenje adjuvantnom kemoterapijom i status receptora estrogena (ER)). U istraživačkoj analizi opseg koristi Avastina bio je manje uočljiv u podskupini bolesnika starijih od 65 godina.

Karcinom pluća nemalih stanica (NSCLC)

Sigurnost i učinkovitost učinkovitost Avastina u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine, kao prvog izbora pri liječenju bolesnika koji boluju od karcinoma pluća nemalih stanica (NSCLC) ispitana je u ispitivanjima E4599 i BO17704. Korist na ukupno preživljenje dokazana je u ispitivanju E4599 s dozom bevacizumaba od 15 mg/kg u trotjednim ciklusima. Ispitivanje BO17704 pokazalo je da bevacizumab i u dozi od 7,5 mg/kg u trotjednim ciklusima i u dozi od 15 mg/kg u trotjednim ciklusima produljuje preživljenje bez progresije bolesti te povećava stopu odgovora na liječenje. Na temelju dosadašnjeg praćenja u ispitivanju BO17704 nije moguće izvesti zaključke u pogledu produljenja ukupnog preživljenja.

E4599 je bilo otvoreno, randomizirano, aktivno kontrolirano, multicentrično kliničko ispitivanje kojim se evaluirala primjena Avastina u prvoj liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim (stadij IIIb sa zloćudnim pleuralnim izljevom), metastatskim ili recidivirajućim karcinomom pluća nemalih stanica u kojem histološki ne prevladavaju skvamozne stanice.

Bolesnici su randomizirani u skupinu koja je primala kemoterapiju na bazi platine (paklitaksel 200 mg/m² i karboplatina PIK= 6.0, oba iv. infuzijom) (PK) na dan 1 svaka 3 tjedna u trajanju do 6 ciklusa, ili u skupinu koja je primala isti kemoterapijski protokol na bazi platine (PK) uz Avastin u dozi od 15 mg/kg intravenskom infuzijom na dan 1 svakog trotjednog ciklusa. Nakon dovršetka 6 ciklusa kemoterapije s karboplatinom i paklitakselom ili preuranjenog prekida kemoterapije, bolesnici u skupini koja je primala Avastin u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom nastavili su primati samo Avastin svaka 3 tjedna do progresije bolesti. U te je dvije skupine randomizirano 878 bolesnika.

Od bolesnika koji su tijekom ispitivanja primali Avastin 32,2% (136/422) bolesnika je primilo 7-12 ciklusa Avastina, a 21,1% (89/422) bolesnika je primilo 13 ili više ciklusa Avastina.

Primarni cilj ispitivanja je bio odrediti trajanje preživljenja. Rezultati su prikazani u tablici 6.

Tablica 6. Rezultati učinkovitostučinkovitosti za ispitivanje E4599

	Skupina 1 karboplatina/ paklitaksel	Skupina 2 karboplatina/ paklitaksel + Avastin 15 mg/kg svaka 3 tjedna
<u>Broj bolesnika</u>	444	434
<u>Ukupno preživljenje</u>		
medijan (mjeseci) omjer rizika	10,3	12,3 0,80 (p=0,003) 95% CI (0,69, 0,93)
<u>Preživljenje bez progresije bolesti</u>		
medijan (mjeseci) omjer rizika	4,8	6,4 0,65 (p<0,0001) 95% CI (0,56, 0,76)
<u>Ukupni odgovor stopa (%)</u>	12,9	29,0 (p<0,0001)

U eksploracijskoj analizi je utvrđeno da je opseg koristi liječenja Avastinom u pogledu ukupnog preživljenja bio manje izražen u podskupini bolesnika koji nisu imali adenokarcinom.

Ispitivanje BO17704 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III u kojem je Avastin u kombinaciji s cisplatinom i gemcitabinom uspoređivas s placebom, cisplatinom i gemcitabinom u bolesnika s lokalno uznapredovalim (stadij IIIb s metastazama u supraklavikularnim limfnim čvorovima ili sa zloćudnim pleuralnim ili perikardijalnim izljevom), metastatskim ili recidivirajućim neskvamoznim karcinomom pluća nemalih stanica, koji prije nisu primali kemoterapiju. Primarni je cilj bio odrediti duljinu preživljenja bez progresije bolesti.

Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala kemoterapiju na bazi platine, cisplatin 80 mg/m² i.v. infuzijom na dan 1 i gemcitabin 1250 mg/m² na dan 1 i 8 svaka 3 tjedna, u trajanju do 6 ciklusa (CG) uz placebo, ili u skupine koje su primale CG u kombinaciji s Avastinom u dozi od 7,5 ili 15 mg/kg iv. infuzijom na dan 1 svakog trojednog ciklusa. U skupinama koje su primale Avastin bolesnici su mogli dobivati Avastin i kao samostalni lijek svaka 3 tjedna do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Rezultati ispitivanja pokazuju da je 94% (277 / 296) bolesnika koji su ispunjavali uvjete u 7. ciklusu nastavilo liječenje samo bevacizumabom.

Rezultati učinkovitostučinkovitosti prikazani su u tablici 7.

Tablica 7. Rezultati učinkovitostučinkovitosti za ispitivanje BO17704

	cisplatin/gemcitabin + placebo	cisplatin/gemcitabine + Avastin 7,5 mg/kg svaka 3 tjedna	cisplatin/gemcitabine + Avastin 15 mg/kg svaka 3 tjedna
Broj bolesnika	<u>347</u>	<u>345</u>	<u>351</u>
Preživljenje bez progresije bolesti			
medijan (mjeseci)	<u>6,1</u>	<u>6,7</u> (p = 0,0026)	<u>6,5</u> (p = 0,0301)
omjer rizika		<u>0,75</u> [0,62, 0,91]	<u>0,82</u> [0,68, 0,98]
Najbolja ukupna stopa odgovora ^a	<u>20,1%</u>	<u>34,1%</u> (p < 0,0001)	<u>30,4%</u> (p = 0,0023)

^a bolesnici s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja

Uznapredovali i/ili metastatski karcinom bubrežnih stanica

Avastin u kombinaciji s interferonom alfa-2a u prvoj liniji liječenja uznapredovalog i/ili metastatskog karcinoma bubrežnih stanica (BO17705)

Radi se o randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze III kojim se uspoređivala učinkovitosti i sigurnosti Avastina u kombinaciji s interferonom alfa-2a (Roferon®) u odnosu na liječenje samim interferonom alfa-2a kao prvom linijom liječenja metastatskog karcinoma bubrežnih stanica. U studiju je bilo randomizirano 649 bolesnika (od kojih je 641 liječen) općeg status po Karnofskom $\geq 70\%$, bez presadnica u središnjem živčanom sustavu i zadovoljavajućom funkcijom organa. Bolesnicima je prethodno učinjena nefrektomija zbog primarnog karcinoma bubrežnih stanica. Bolesnici su svaka dva tjedna dobivali Avastin u dozi od 10 mg/kg do progresije bolesti. Interferon alfa-2a je davan do 52 tjedna ili do progresije bolesti u preporučenoj početnoj dozi od 9 mil.j. tri puta tjedno, uz mogućnost postupnog (u dva koraka) smanjenja doze na 3 mil.j. tri puta tjedno. Bolesnici su bili stratificirani po zemljama i Motzer skali, a terapijske skupine su bile dobro uravnotežene u pogledu prognostičkih čimbenika. U trenutku preliminarnе analize došlo je do 505 slučajeva napredovanja bolesti, 111 bolesnika nastavilo se liječiti, 287 ih je prekinulo liječenje (prekidi liječenja zbog nuspojave nastupili su u 12% slučajeva pri liječenju interferonom alfa-2a u usporedbi s 28% slučajeva pri liječenju interferonom alfa-2a i Avastinom), a 251 bolesnik je umro. Kod devedeset sedam (97) bolesnika iz skupine koja je primala interferon alfa-2a i 131 bolesnika iz skupine koja je primala Avastin s interferonom alfa-2a, doza interferona alfa-2a smanjena je s 9 mil.j. na 6 ili 3 mil.j. tri puta tjedno, kako je unaprijed definirano protokolom. Smanjenje doze interferona alfa-2a nije utjecalo na učinkovitost kombinacije Avastina i interferona alfa-2a, što je pokazala analiza podskupine na temelju stope preživljenja bez napredovanja bolesti tijekom vremena. U 131 bolesnika koji su primali Avastin i interferon alfa-2a i u kojih je doza interferona alfa-2a smanjena na 6 ili 3 mil.j. i održavana na toj razini tijekom ispitivanja, stopa preživljavanja bez napredovanja bolesti nakon 6, 12 i 18 jeseći iznosila je 73%, 52% odnosno 21% u odnosu na 61%, 43% i 17% u ukupnoj populaciji bolesnika koji su primali Avastin i interferon alfa-2a. Dodatak Avastina uz interferon alfa-2a značajno je povećao stopu preživljavanja bez napredovanja bolesti i objektivnu stopu tumorskog odgovora (tablica 8). U trenutku preliminarnе analize podaci o ukupnom preživljenju nisu bili potpuni.

Tablica 8 Rezultati učinkovitosti za ispitivanje BO17705

	BO17705	
	placebo+ IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
broj bolesnika	322	327
<u>preživljenje bez napredovanja bolesti</u>		
medijan (mjeseci)	5.4	10.2
omjer rizika	0.63	
95% CI (interval pouzdanosti)	0.52, 0.75	
	(p-vrijednost < 0.0001)	
Objektivna stopa odgovora (postotak) u bolesnika s mjerljivom bolesti		
broj bolesnika	289	306
stopa odgovora	12.8%	31.4 %
	(p-vrijednost < 0.0001)	

^a Interferon alfa-2a, 9 mil.j. 3 puta tjedno

^b Bevacizumab, 10 mg/kg u dvotjednim ciklusima

AVF2938

Radi se o randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju faze II kojim se ispitala primjena Avastin u dozi od 10 mg/kg svaka dva tjedna u usporedbi s istom dozom Avastina u kombinaciji sa 150 mg erlotiniba dnevno u bolesnika s metastatskim adenokarcinomom bubrega. U ispitivanje je bilo uključeno 104 bolesnika randomiziranih u dvije skupine: 53 za liječenje Avastinom u dozi od 10 mg/kg svaka dva tjedna u kombinaciji s placebo, a 51 za liječenje Avastinom u dozi od 10 mg/kg svaka dva tjedna u kombinaciji sa 150 mg erlotiniba dnevno. Analiza primarnog cilja pokazala je da nema razlike između skupine liječene kombinacijom Avastina i placeba te skupine liječene kombinacijom Avastina i erlotiniba (medijan stope preživljavanja bez napredovanja bolesti 8,5 u usporedbi s 9,9 mjeseci). U sedam bolesnika u svakoj skupini postignut je tumorski odgovor. Dodavanje erlotiniba bevacizumabu nije poboljšalo ukupno preživljenje (omjer rizika = 1,764; p = 0,1789), trajanje objektivnog odgovora (6,7 u odnosu na 9,1 mjeseci) ni vrijeme do pogoršanja simptoma (omjer rizika = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890

Radi se o randomiziranom ispitivanju faze II u kojem se ispitala učinkovitost i sigurnosti bevacizumaba u odnosu na placebo. U ispitivanje je uključeno 116 bolesnika koji su randomizirani u tri skupine. Jedna skupina je primala bevacizumab u dozi od 3 mg/kg svaka dva tjedna (n = 39), druga u dozi od 10 mg/kg svaka dva tjedna (n = 37), a treća je skupina primala placebo (n = 40). Preliminarna analiza pokazala je značajno produljenje vremena do napredovanja bolesti u skupini koja je primala bevacizumab u dozi od 10 mg/kg u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (omjer rizika 2,55; p < 0,001), dok je utvrđena mala razlika, granične značajnosti vremena do napredovanja bolesti u skupini koja je primala dozu od 3 mg/kg i u odnosu na skupinu koja je primala placebo (omjer rizika 1,26, p = 0,053). U četiri bolesnika, koji su svi primali bevacizumab u dozi od 10 mg/kg, postignuta je parcijalna remisija, a ukupna stopa odgovora na liječenje s dozom od 10 mg/kg iznosila je 10%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Dostupni su farmakokinetički podaci o bevacizumabu iz osam kliničkih ispitivanja u bolesnika sa solidnim tumorima. U svim je kliničkim ispitivanjima bevacizumab primijenjen u obliku intravenske

infuzije. Stopa infuzije zasnivala se na podnošljivosti, uz početno trajanje infuzije od 90 minuta. Farmakokinetika bevacizumaba bila je linearna pri dozama od 1 do 10 mg/kg.

Apsorpcija

Nije primjenjivo.

Raspodjela

Na osnovi farmakokinetičke populacijske analize provedene u 491 bolesnika koji su Avastin primali jednom tjedno, jednom u dva tjedna ili jednom u tri tjedna, u dozama od 1 do 20 mg/kg, volumen središnjeg odjeljka (V_c) iznosio je 2,921. Rezultati su također pokazali da, kada se uzme u obzir tjelesna težina, muškarci imaju veći V_c (+ 22%) od žena.

Metabolizam

Procjena metabolizma bevacizumaba u kunića nakon jedne intravenske doze ^{125}I -bevacizumaba pokazala je da je njegov metabolički profil sličan onome kakav bi se očekivao od prirodne molekule IgG koja ne vezuje VEGF. Metabolizam i eliminacija bevacizumaba slični su endogenom IgG-u, tj. primarno se odvijaju putem proteolitičkog katabolizma u čitavom tijelu, uključujući endotelne stanice, te se primarno ne oslanjaju na eliminaciju putem bubrega i jetre. Vezivanje IgG-a na FcRn receptor rezultira zaštitom od staničnog metabolizma i dugim konačnim poluvijekom.

Eliminacija

Klirens bevacizumaba iznosio je 0,231 litre po danu. Volumen središnjeg odjeljka (V_c) i klirens odgovaraju početnom poluživotu od 1,4 dana i krajnjem poluživotu od otprilike 20 dana. Taj je poluživot u skladu s krajnjim poluživotom uklanjanja ljudskog endogenog IgG-a, koji iznosi 18 do 23 dana. U bolesnika s niskim albuminom ($\leq 29\text{g/l}$) i visokom alkalnom fosfatazom ($\geq 484\text{U/l}$) (oba markera zabrinjavajućih vrijednosti) klirens je bio otprilike 20% viši nego u bolesnika s prosječnim laboratorijskim vrijednostima.

Farmakokinetička svojstva u posebnim bolesničkim skupinama

Analizirana je populacijska farmakokinetika kako bi se procijenili učinci demografskih karakteristika. Rezultati nisu pokazali znatne razlike u farmakokinetici bevacizumaba ovisno o dobi.

Djeca i adolescenti: Nisu provedene studije farmakokinetike bevacizumaba u pedijatrijskih bolesnika.

Oštećenje bubrega: S obzirom na to da bubrezi nisu glavni organ metabolizma i izlučivanja bevacizumaba, studije farmakokinetike bevacizumaba nisu provedene u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje jetre: S obzirom na to da jetra nije glavni organ metabolizma i izlučivanja bevacizumaba, studije farmakokinetike bevacizumaba nisu provedene u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

U studijama na primatima u trajanju od najviše 26 tjedana primijećena je epifizna displazija u mladih životinja kod kojih je ploča rasta otvorena, pri čemu su primijenjene prosječne koncentracije bevacizumaba u serumu niže od očekivanih koncentracija u prosječnom ljudskom terapijskom serumu. U kunića se pokazalo da bevacizumab inhibira zarastanje rana ako se koristi u dozama nižima od predložene kliničke doze. Pokazalo se da su učinci na zarastanje rana u potpunosti reverzibilni.

Nisu provedene studije koje bi istraživale mutageni i karcinogeni potencijal bevacizumaba.

Nisu provedena posebna istraživanja u životinja koja bi odredila utjecaj na plodnost. Valja, međutim, očekivati nepovoljan utjecaj na plodnost žena jer su studije toksičnosti pri ponovljenim dozama na životinjama pokazale inhibiciju sazrijevanja folikula u jajnicima i smanjenje/odsustvo žutog tijela (corpora lutea), kao i s time povezano smanjenje težine jajnika i maternice te smanjenje broja menstrualnih ciklusa.

Bevacizumab se pokazalo embriotoksičnim i teratogenim u istraživanju provedenom na kunićima. Među opaženim učincima treba spomenuti smanjenje tjelesne težine majke i fetusa, povećani broj fetalnih resorpcija i učestalu pojavu specifičnih sveukupnih i koštanih deformacija fetusa. Nepovoljni utjecaji na fetuse primijećeni su pri svim dozama primijenjenima u ispitivanjima, pri čemu je najniža doza rezultirala prosječnim koncentracijama u serumu otprilike tri puta većima od onih u ljudi koji su primali 5 mg/kg svaka dva tjedna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

α,α -trehaloza dihidrat
Natrijev dihidrogenfosfat, monohidrat
Natrijev hidrogenfosfat, bezvodni
Polisorbat 20
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnost

Razgradnja bevacizumaba ovisna o koncentraciji primijećena je pri razrjeđivanju otopinama glukoze (5%).

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost pri upotrebi lijeka tijekom 48 sati na temperaturi od 2°C do 30°C u injekcijskoj otopini natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%). S mikrobiološkog stajališta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja prije upotrebe odgovoran je korisnik te oni obično ne smiju biti duži od 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8°C, ukoliko razrjeđivanje nije obavljeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvajte u vanjskom pakovanju kako bi je zaštitili od svjetla.

Za uvjete čuvanja pripremljenog (razrijeđenog) lijeka vidjeti poglavlje 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Bočica za jednokratnu uporabu (staklo tipa I) s čepom od butilne gume, sadrži 100 mg bevacizumaba u 4 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Bočica za jednokratnu uporabu (staklo tipa I) s čepom od butilne gume, sadrži 400 mg bevacizumaba u 16 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Pakovanje od jedne bočice od 4 ml.

Pakovanje od jedne bočice od 16 ml.

6.6 Posebne mjere za uklanjanje i rukovanje lijekom

Avastin ne sadrži antimikrobne konzervanse te valja pridati posebnu pozornost očuvanju sterilnosti pripremljene otopine.

Avastin treba pripremati kvalificirani zdravstveni djelatnik u aseptičnim uvjetima. Izvucite potrebnu količinu bevacizumaba i razrijedite je 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida do potrebnog volumena za primjenu. Krajnja koncentracija otopine s bevacizumabom treba biti unutar raspona od 1,4 do 16,5 mg/ml.

Neiskorišteni lijek nije za uporabu već ga je potrebno zbrinuti u skladu s propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom. Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije upotrebe vizualno provjeriti na eventualnu prisutnost čestica i promjenu boje.

Nisu zamijećene nekompatibilnosti između Avastina i plastičnih (polivinilkloridnih ili polietilenskih) vrećica ili kompleta za infuziju.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Roche d.o.o.
Banjavčičeva 22
10000 Zagreb

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

UP/I-530-09/05-01/770 – bočice od 100 mg/4 ml

UP/I-530-09/05-01/771 – bočice od 400 mg/16 ml

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

22. svibnja 2006.

10. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE

Veljača 2008.