

**PIELIKUMS I**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Avastin 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Bevacizumabs (*Bevacizumab*) 25 mg/ml. 1 flakons satur attiecīgi 100 mg bevacizumaba/4 ml vai 400 mg bevacizumaba/16 ml.

Bevacizumabs ir rekombinanta, humanizēta monoklonālā antivielā, kas iegūta no Ķīnas kāmjā olnīcu šūnām, izmantojot DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaišbrūns šķidrums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Avastin (bevacizumabs) kombinācijā ar intravenozi ievadāmu 5-fluorouracilu/folīnskābi vai intravenozi ievadāmu 5-fluorouracilu/folīnskābi/irinotekānu ir indicēts pirmās izvēles terapijai pacientiem ar metastātisku resnās vai taisnās zarnas karcinomu.

Avastin kopā ar paklitakselu indicēts pirmās izvēles terapijai pacientēm ar metastātisku krūts vēzi.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Vispārēja informācija

Avastin jāievada pretaudzēju medikamentu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Ir ieteicams turpināt terapiju līdz pamatslimības progresēšanai.

Sākmdeva jāievada intravenozā infūzijā 90 minūšu laikā. Ja pirmās infūzijas panesība ir laba, tad otro infūziju var veikt 60 minūšu laikā. Ja pacients labi panes 60 minūšu infūziju, tad visas turpmākās infūzijas var veikt 30 minūšu laikā.

Sākmdeva jālieto pēc ķīmijterapijas, visas turpmākās devas var lietot pirms vai pēc ķīmijterapijas.

Neievadīt kā intravenozu trieciendevu vai *bolus* devu.

Norādījumi Avastin šķīduma pagatavošanai ir doti apakšpunktā 6.6. Avastin infūzijas šķīdumu nedrīkst lietot vienlaikus vai maisījumā ar glikozes šķīdumu (skatīt apakšpunktu 6.2).

#### Metastātiska resnās vai taisnās zarnas karcinoma (mRTZK)

Avastin ieteicamā deva ir 5 mg/kg ķermeņa masas, ievadot intravenozas infūzijas veidā vienu reizi 14 dienās. Nevēlamu blakusparādību gadījumā nav ieteicams samazināt devu. Ja nepieciešams, terapija vai nu pilnīgi jāpārtrauc, vai īslaicīgi jāatliek kā norādīts apakšpunktā 4.4.

## Metastatisks krūts vēzis (mKV)

Avastin ieteicamā deva ir 10 mg/kg reizi 2 nedēļās vai 15 mg/kg reizi 3 nedēļās intravenozas infūzijas veidā.

### *Īpašas pacientu grupas*

*Bērni un pusaudži:* drošība un efektivitāte bērniem un pusaudžiem nav pētīta. Avastin nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem, jo nav datu par tā drošību un efektivitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

*Vecāka gadagājuma cilvēki:* nav nepieciešama devas pielāgošana vecāka gadagājuma cilvēkiem.

*Nieru funkciju pavājināšanās:* nav pētīta drošība un efektivitāte pacientiem, kam ir pavājinātas nieru funkcijas.

*Aknu funkciju pavājināšanās:* nav pētīta drošība un efektivitāte pacientiem, kam ir pavājinātas aknu funkcijas.

## 4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru palīgvielu.
- Paaugstināta jutība pret Ķīnas kāmjū olnīcu (*Chinese hamster ovary* - CHO) šūnu produktiem vai citām rekombinantām cilvēka vai humanizētām antivielām.
- Grūtniecība (skatīt apakšpunktu 4.6).
- Avastin ir kontrindicēts pacientiem ar neārstētām CNS metastāzēm (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).

## 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

### *Gastrointestinālās perforācijas (skatīt apakšpunktu 4.8)*

Pacientiem, kas tiek ārstēti ar Avastin, var būt palielināts gastrointestinālās perforācijas risks.

Pacientiem ar metastātisku resnās vai taisnās zarnas karcinomu intraabdomināls iekaisuma process var būt gastrointestinālās perforācijas riska faktors, tādēļ, ārstējot šos pacientus, jāievēro piesardzība.

Pacientiem, kam rodas gastrointestinālā perforācija, terapija jāpārtrauc.

### *Brūces dzīšanas komplikācijas (skatīt apakšpunktu 4.8)*

Avastin var nelabvēlīgi ietekmēt brūces dzīšanu. Terapiju nedrīkst sākt vismaz 28 dienas pēc liela apjoma ķirurģiskas operācijas vai kamēr operācijas brūce nav pilnīgi sadzijusi. Pacientiem, kam terapijas laikā bijušas brūces dzīšanas komplikācijas, ārstēšana jāpārtrauc līdz brūce ir pilnīgi sadzijusi. Terapija jāpārtrauc pirms plānveida operācijas.

### *Hipertensija (skatīt apakšpunktu 4.8)*

Pacientiem, kurus ārstēja ar Avastin, tika novērota hipertensijas biežuma palielināšanās. Klīniskās drošības dati liecina, ka hipertensijas biežums, iespējams, ir atkarīgs no devas. Nav informācijas par Avastin iedarbību pacientiem, kam terapijas sākumā ir nekontrolēta hipertensija. Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas šiem pacientiem jānovērtē lietošanas drošība. Parasti iesaka kontrolēt asinsspiedienu terapijas laikā.

Lielākā daļā gadījumu hipertensija tika atbilstoši ārstēta ar standarta antihipertensīvu terapiju atbilstoši slimnieka individuālai situācijai. Avastin terapija pilnīgi jāpārtrauc, ja medicīniski nozīmīgu hipertensiju nevar atbilstoši kontrolēt ar antihipertensīvu terapiju vai ja pacientam rodas hipertensīvā krīze vai hipertensīva encefalopātija.

### *Atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms (RPLS) (skatīt apakšpunktu 4.8)*

Saņemti reti ziņojumi par Avastin ārstētiem pacientiem, kam radās atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms (RPLS) – rets neiroloģisks traucējums, kas var izpausties ar šādām

izpaušmēm un simptomiem citu starpā: krampjiem, galvassāpēm, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, redzes traucējumiem vai kortikālu aklumu, ar vai bez vienlaikus hipertensijas. RPLS diagnozi jāapstiprina ar smadzeņu attēlošanas izmeklējumu. Pacientiem, kam rodas RPLS, papildus Avastin lietošanas pārtraukšanai ieteicama specifisku simptomu, tostarp hipertensijas, ārstēšana. Nav zināms par atkārtotas Avastin terapijas sākšanas drošību pacientiem ar iepriekš bijušu RPLS.

#### *Proteīnūrija (skatīt apakšpunktu 4.8)*

Pacientiem, kam anamnēzē ir hipertensija, var būt palielināts proteīnūrijas risks, lietojot Avastin. Ir pierādījumi, kas liecina, ka 1. pakāpes proteīnūrija [ASV Nacionālais Vēža institūts – Vispārējās toksicitātes kritēriji (NCI-CTC) versija 2.0] var būt atkarīga no devas. Pirms terapijas sākuma un tās laikā ir ieteicama proteīnūrijas kontrole, veicot teststrēmeles urīna analīzi. Terapija jāpārtrauc pacientiem, kam rodas 4. pakāpes proteīnūrija (nefrotiskais sindroms).

#### *Arteriālā trombembolija (skatīt apakšpunktu 4.8)*

Piecos randomizētos klīniskos pētījumos arteriālās trombembolijas, tostarp insultu, pārejošu išēmisko lēkmju un miokarda infarkta, biežums bija lielāks tiem pacientiem, kas saņēma Avastin kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar tiem, kas saņēma tikai ķīmijterapiju.

Pacientiem, kas saņem Avastin un ķīmijterapiju un kam anamnēzē ir arteriālā trombembolija vai kas vecāki par 65 gadiem, ir palielināts arteriālās trombembolijas risks terapijas laikā. Ārstējot šos pacientus ar Avastin, jāievēro piesardzība.

Pacientiem, kam rodas arteriālā trombembolija, terapija jāpārtrauc.

#### *Hemorāģija*

Nebija iespējams pilnīgi novērtēt CNS hemorāģijas risku, lietojot Avastin pacientiem ar CNS metastāzēm, jo šie pacienti tika izslēgti no klīniskiem pētījumiem. Tādēļ šiem pacientiem nedrīkst ievadīt Avastin (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.8).

Pacientiem, ko ārstē ar Avastin, var būt palielināts asiņošanas, īpaši ar audzēju saistītas asiņošanas risks. Avastin lietošana jāpārtrauc pacientiem, kam Avastin terapijas laikā rodas 3. vai 4. pakāpes asiņošana (skatīt apakšpunktu 4.8).

Nav informācijas par Avastin drošību pacientiem ar iedzimtu hemorāģisko diatēzi, iegūtu koagulopātiju vai pacientiem, kas saņem pilnu antikoagulantu devu trombembolijas ārstēšanai pirms Avastin terapijas sākuma, jo šie pacienti tika izslēgti no klīniskiem pētījumiem. Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Tomēr pacientiem, kam terapijas laikā radās venozā tromboze, nebija palielināts nopietnas asiņošanas biežums, ja vienlaikus tika lietota pilna varfarīna deva un Avastin.

#### *Plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana*

Pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi, ko ārstē ar Avastin, var būt nopietnas un dažos gadījumos letālas plaušu asiņošanas/asiņu atkrēpošanas risks. Pacientus ar nesen bijušu plaušu asiņošanu/asiņu atkrēpošanu (> 2,5 ml asiņu) nedrīkst ārstēt ar Avastin.

#### *Sastrēguma sirds mazspēja (SSM) (skatīt apakšpunktu 4.8)*

Klīniskos pētījumos tika ziņots par gadījumiem, kas saistīti ar SSM. Simptomi bija no asimptomātiskas kreisā kambara izviedes frakcijas samazināšanās līdz simptomātiskai SSM, kam nepieciešama ārstēšana vai hospitalizācija. Lielākai daļai pacientu, kam bija SSM, bija metastātisks krūts vēzis un viņi iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar antraciklīniem.

Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus ar Avastin, ja viņiem ir klīniski nozīmīga kardiovaskulāra slimība vai iepriekš bijusi sastrēguma sirds mazspēja.

#### *Neitropēnija (skatīt apakšpunktu 4.8)*

Pacientiem, kas tika ārstēti ar mielotoksisku ķīmijterapijas shēmu un Avastin, tika novērota smagas neitropēnijas, febrilas neitropēnijas vai infekcijas ar smagu neitropēniju (arī dažiem letāliem gadījumiem) biežuma palielināšanās.

#### 4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti oficiāli pētījumi par mijiedarbību ar citiem pretaudzēju līdzekļiem. Tomēr esošie dati liecina, ka bevacizumabs klīniski nozīmīgi neietekmē 5-fluorouracila (5-FU), karboplatīna, paklitaksela un doksorubicīna farmakokinētiku.

Vienā pētījumā pacientiem, kas lietoja tikai irinotekānu/5-FU/folīnskābi (IFL), un pacientiem, kas lietoja IFL kombinācijā ar bevacizumabu, irinotekāna koncentrācijas bija līdzīgas. Irinotekāna aktīvā metabolīta SN38 koncentrācijas tika analizētas pacientu apakšgrupā (aptuveni 30 katrā ārstēšanas grupā). Pacientiem, kas lietoja IFL kombinācijā ar bevacizumabu, SN38 koncentrācijas bija vidēji par 33% augstākas nekā pacientiem, kas lietoja tikai IFL. Lielā mainīguma starp pacientiem un ierobežotās izlases dēļ nav skaidrs, vai novēroto SN38 līmeņa paaugstināšanos ir izraisījis bevacizumabs. Pacientiem, kas tika ārstēti ar IFL + bevacizumabu, nedaudz palielinājās blakusparādību: caurejas un leukopēnijas (zināmas irinotekāna blakusparādības) biežums, kā arī biežāk bija nepieciešams mazināt irinotekāna devu.

Pacientiem, kam, lietojot bevacizumaba un irinotekāna kombināciju, rodas smaga caureja, leukopēnija vai neitropēnija, irinotekāna deva jāmaina atbilstoši irinotekānu saturoša medikamenta zāļu apraksta norādījumiem.

#### 4.6 Grūtniecība un zīdīšana

##### *Grūtniecība*

Nav datu par Avastin lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta toksiska ietekme uz reproduktivitāti, tostarp malformācijas (skatīt apakšpunktu 5.3). Kā zināms, IgG šķērso placentu, un ir paredzams, ka Avastin kavēs augļa angioģenēzi un tādējādi var izraisīt iedzimtas kropļības, ja to lieto grūtniecības laikā. Avastin ir kontrindicēts (skatīt apakšpunktu 4.3) grūtniecības laikā. Reproductīvā vecuma sievietēm ārstēšanas laikā (un līdz 6 mēnešiem pēc ārstēšanas) jālieto efektīva kontracepcija.

##### *Zīdīšana*

Nav zināms, vai bevacizumabs nokļūst mātes pienā. Tā kā mātes IgG nokļūst mātes pienā un bevacizumabs var traucēt bērna augšanu un attīstību (skatīt apakšpunktu 5.3), tad sievietei jāpārtrauc zīdīšana terapijas laikā un viņa nedrīkst zīdīt vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās Avastin devas ievadīšanas.

#### 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr nav pierādījumu tam, ka Avastin terapija izraisa blakusparādības, kas varētu pavājināt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, vai izraisīt psihisko spēju pavājināšanos.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

Avastin vispārējais drošības raksturojums balstās uz datiem no klīniskiem pētījumiem, kuros tika iesaistīti 1000 pacienti, kam bija dažādi ļaundabīgi audzēji un kas galvenokārt tika ārstēti ar Avastin kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Vissmagākās zāļu blakusparādības bija:

- Gastrointestinālas perforācijas (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Hemorāģija, arī plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana, kas biežāk ir pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Arteriālā trombembolija (skatīt apakšpunktu 4.4).

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kas lietoja Avastin, visbiežākās zāļu blakusparādības bija hipertensija, nogurums vai astēnija, caureja un vēdera sāpes.

Klīniskās drošības datu analīze liecina, ka hipertensijas un proteīnūrijas rašanās, iespējams, ir atkarīga no Avastin devas.

1. tabulā norādītas zāļu nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar Avastin lietošanu kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijas shēmām daudzu indikāciju gadījumā. Šīs reakcijas radās vai nu vismaz ar 2% atšķirību, salīdzinot ar kontroles grupu (*NCI-CTC* 3. – 5. pakāpes reakcijas), vai vismaz ar 10% atšķirību, salīdzinot ar kontroles grupu (*NCI-CTC* 1. – 5. pakāpes reakcijas) vismaz vienā no lielajiem klīniskiem pētījumiem.

Zāļu nevēlamās blakusparādības, kas norādītas šajā tabulā, iedalītas šādās grupās: ļoti biežas ( $\geq 10\%$ ) un biežas ( $\geq 1\%$  -  $< 10\%$ ). Zāļu blakusparādības tabulā minētas atbilstošā grupā atbilstoši vislielākam biežumam, kas novērots kādā no lielajiem klīniskiem pētījumiem.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Dažas zāļu nevēlamās blakusparādības ir reakcijas, kas bieži novērojamas pēc ķīmijterapijas, lai gan nevar izslēgt paasinājumu pēc Avastin terapijas lietošanas.

**1. tabula. Ļoti biežas un biežas zāļu nevēlamās blakusparādības**

<i>Orgānu sistēma (OS)</i>	<i>NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) 3. – 5. pakāpes reakcijas (<math>\geq 2\%</math> atšķirība starp pētījuma grupām vismaz vienā klīniskā pētījumā)</i>		<i>Visu pakāpju reakcijas (<math>\geq 10\%</math> atšķirība starp pētījuma grupām vismaz vienā klīniskā pētījumā)</i>
	<i>Ļoti bieži</i>	<i>Bieži</i>	<i>Ļoti bieži</i>
<i>Infekcijas un parazītozes</i>		Sepse Abscess Infekcija	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Leikopēnija	Febrila neitropēnija Anēmija Trombocitopēnija	
<i>Metabolisma un barošanās traucējumi</i>		Dehidratācija	Anoreksija
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Perifēra sensora neiropātija	Smadzeņu išēmija Sinkope Miegainība Galvassāpes	Garšas sajūtas pārmaiņas
<i>Acu slimības</i>			Acu slimības
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>		Sastrēguma sirds mazspēja Supraventrikulāra tahikardija	
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Hipertensija	Trombembolija (arteriāla)* Dziļo vēnu tromboze	Rektāla hemorāģija Hipertensija
<i>Respiratorās, krūšu kurvja un videnes</i>		Aizdusa Hipoksija	Aizdusa Deguna asiņošana

<i>slimības</i>			Iesnas
<b><i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i></b>	Caureja	Ileuss Zarnu nosprostojums Vēdera sāpes Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums Stomatīts
<b><i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i></b>			Eksfoliatīvs dermatīts Sausa āda Ādas krāsas pārmaiņas
<b><i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i></b>		Muskuļu vājums	
<b><i>Nieru un urīnceļu traucējumi</i></b>		Proteinūrija Urīnceļu infekcija	
<b><i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i></b>	Astēnija Nogurums	Sāpes	Paaugstināta temperatūra Astēnija Sāpes

Formatted: English (U.S.)

\* *Kopējais arteriālais trombembolijas gadījumu skaits, ietverot arī cerebrovaskulārus traucējumus, miokarda infarktu, pārejošu išēmisku lēkmi un citus arteriālus trombembolijas gadījumus. Dati nav pielāgoti atšķirīgam ārstēšanas laikam.*

#### **Turpmāka informācija par izvēlētām nopietnām zāļu blakusparādībām:**

*Gastrointestinālās perforācijas (skatīt apakšpunktu 4.4)*

Avastin lietošana ir saistīta ar smagiem gastrointestinālās perforācijas vai fistulas gadījumiem.

Gastrointestinālā perforācija tika novērota klīniskos pētījumos retāk nekā 1% pacientu ar metastātisku krūts vēzi un neplakanšūnu nesīkšūnu plaušu vēzi un līdz 2,0% pacientu ar metastātisku resnās un taisnās zarnas vēzi. Tika ziņots par letālu iznākumu apmēram trešdaļai nopietnu gastrointestinālās perforācijas gadījumu, kas ir 0,24% - 1% no visiem ar Avastin ārstētiem pacientiem.

Šai blakusparādībai bija dažāda izpausme un smaguma pakāpe, sākot no brīva gaisa vēdera dobumā, kas konstatēts parastajā vēdera dobuma rentgenoloģiskajā izmeklēšanā un kas izzūd bez ārstēšanas, līdz resnās zarnas perforācijai ar abscesu vēdera dobumā un letālu iznākumu. Dažos gadījumos pamatā bija intraabdomināls iekaisums – vai nu kuņģa čūlas slimība, audzēja nekroze, divertikulīts, vai ar ķīmijterapiju saistīts kolīts.

0,8% pacientu, kas saņēma Avastin kopā ar paklitakselu.

*Brūces dzīšana (skatīt apakšpunktu 4.4)*

Tā kā Avastin var nelabvēlīgi ietekmēt brūces dzīšanu, tad pacienti, kam pēdējo 28 dienu laikā bija veikta liela apjoma ķirurģiska operācija, tika izslēgti no III fāzes klīniskajiem pētījumiem.

Pacientiem, kam metastātiskas resnās vai taisnās zarnas karcinomas klīniskajos pētījumos tika veikta ķirurģiska operācija 28. - 60. dienā pirms Avastin terapijas uzsākšanas, nebija palielināts pēcoperācijas asiņošanas vai brūces dzīšanas komplikāciju risks. Pēcoperācijas asiņošanas un brūces dzīšanas komplikāciju biežuma palielināšanās, kas rodas 60 dienu laikā pēc lielas ķirurģiskas operācijas, tika novērota, ja pacients tika ārstēts ar Avastin operācijas veikšanas laikā. Biežums bija no 10% (4/40) līdz 20% (3/15).

Lokāli recidivējoša un metastātiska krūts vēža gadījumā 1,1% pacientu, kas saņēma Avastin + paklitakselu, tika novērotas 3. – 5. pakāpes brūču dzīšanas komplikācijas tās netika novērotas nevienam pacientam, kas saņēma tikai paklitakselu.

*Deguna starpsienas perforācija:*

Pacientiem, kas ārstēti ar Avastin, ļoti retos gadījumos ziņots par deguna starpsienas plīsumu.

#### *Hipertensija* (skatīt apakšpunktu 4.4)

Ar Avastin ārstētajiem pacientiem klīniskos pētījumos ir novērota hipertensijas biežuma palielināšanās par līdz pat 34%, salīdzinot ar līdz pat 14% salīdzināmā grupā. 3. un 4. pakāpes hipertensija (ko jāārstē ar perorālām antihipertensīvām zālēm) pacientiem, kas saņem Avastin, ir no 8% līdz 16%. 4. pakāpes hipertensija (hipertensīvā krīze) radās līdz pat 0,5% pacientu, kas tika ārstēti ar Avastin un ķīmijterapiju, salīdzinot ar līdz 0,2% pacientu, kas tika ārstēti tikai ar to pašu ķīmijterapiju.

Klīniskos pētījumos par metastatisku kolorektālu vēzi vidējā diastoliskā un sistoliskā asinsspiediena palielināšanās tika novērota 24. nedēļā ar Avastin ārstētās grupās, salīdzinot ar sākotnējo robežās no +4,1 mmHg līdz +5,4 mmHg diastoliskā un +5,5 mmHg līdz +8,4 mmHg sistoliskā asinsspiediena mērījumos.

Hipertensija parasti tika atbilstoši kontrolēta ar iekšķīgi lietojamiem antihipertensīviem līdzekļiem, piemēram, angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, diurētiskiem līdzekļiem un kalcija kanālu blokatoriem. Retos gadījumos bija nepieciešams pārtraukt Avastin terapiju vai hospitalizēt pacientu.

Ļoti retos gadījumos tika ziņots par hipertensīvo encefalopātiju, kas dažkārt bija letāla.

Ar Avastin saistītais hipertensijas risks nekorelēja ar pacienta veselības stāvokļa sākotnējo raksturojumu, pamatslimību vai vienlaikus terapiju.

#### *Atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms (RPLS)* (skatīt apakšpunktu 4.4)

Saņemti reti ziņojumi par Avastin ārstētiem pacientiem, kam radās atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms (RPLS) – rets neiroloģisks traucējums, kas var izpausties ar šādām izpausmēm un simptomiem citu starpā: krampjiem, galvassāpēm, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, redzes traucējumiem vai kortikālu aklumu, ar vai bez vienlaikus hipertensijas.

#### *Proteīnūrija* (skatīt apakšpunktu 4.4)

Klīniskos pētījumos tika ziņots par proteīnūriju līdz pat 38% pacientu, kas saņēma Avastin. Proteīnūrijas smaguma pakāpe bija no klīniski asimptomātiskas, pārejošas mikroproteīnūrijas līdz nefrotiskajam sindromam; vairumā gadījumu tā bija 1. pakāpes proteīnūrija. Par 3. pakāpes proteīnūriju tika ziņots retāk (< 3% ārstēto pacientu). 4. pakāpes proteīnūrija (nefrotisks sindroms) tika novērota līdz pat 1,4% ārstēto pacientu. Klīniskajos pētījumos novērotā proteīnūrija nebija saistīta ar nieru funkciju traucējumiem, un tikai retos gadījumos bija nepieciešams pārtraukt terapiju.

#### *Hemorāģija* (skatīt apakšpunktu 4.4)

Klīniskos pētījumos par visām indikācijām kopējais NCI-CTC 3. - 5. pakāpes asiņošanas gadījumu biežums bija no 0,4 līdz 5% ar Avastin ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar līdz pat 2,9% pacientiem ķīmijterapijas kontroles grupā.

Klīniskajos pētījumos novērotie asiņošanas gadījumi pārsvarā bija ar audzēju saistīta asiņošana (skatīt turpmāk) un neliela ādas un gļotādu asiņošana (piemēram, deguna asiņošana).

**Ar audzēju saistīta asiņošana** tika novērota Avastin pētījumos.

Liela apjoma vai masīva plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana tika novērota galvenokārt pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi. Šī asiņošana sākās pēkšņi un izpaudās kā liela apjoma vai masīva plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana. Iespējamo novērtēto riska faktoru vidū (ietver plakanās šūnas histoloģijā, ārstēšanu ar pretreimatiskāmu/pretiekausuma zālēm, ārstēšanu ar antikoagulantiem, iepriekš veiktu staru terapiju, Avastin terapiju, aterosklerozī anamnēzē, centrālu audzēja lokalizāciju un audzēju kavitāciju terapijas laikā) vienīgie mainīgie raksturlielumi, kam bija statistiski nozīmīga korelācija ar asiņošanu, bija Avastin terapija un plakanās šūnas histoloģijā.

Pacienti ar NSŠPV ar histoloģiski atklātām plakanām šūnām vai jauktu šūnu tipu ar galvenokārt plakanām šūnām histoloģijā tika izslēgti no turpmākiem pētījumiem, bet pacienti ar nezināmu audzēja

histoloģiju tika iekļauti. NSSPV gadījumā 3. – 5. pakāpes plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana tika novērota līdz pat 2,3% pacientu, kas tika ārstēti ar Avastin + karboplatīnu-paklitakselu, salīdzinot ar < 1% pacientiem, kas saņēma tikai karboplatīnu-paklitakselu. Divas trešdaļas nopietnu plaušu asiņošanas gadījumu beidzās letāli. Pēc viena letāla plaušu asiņošanas gadījuma pirmo 56 ar Avastin ārstēto pacientu vidū NSSPV klīniskā pētījumā pacienti ar lielu iepriekšēju plaušu asiņošanu/asiņu atkrēpošanu turpmāk tika izslēgti.

Tika ziņots par kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, arī rektālu asiņošanu un melēnu pacientiem ar kolorektālu vēzi, un tā tika novērtēta kā ar audzēju saistīta asiņošana.

Ar audzēju saistīta asiņošana tika reti novērota cita veida un lokalizācijas audzēju gadījumos, tostarp centrālās nervu sistēmas (CNS) hemorāģijas gadījumā pacientam ar hepatomu un slēptām CNS metastāzēm (skatīt apakšpunktu 4.3) un citam pacientam, kam attīstījās nepārtraukta asiņošana augšstilba sarkomas ar nekrozi gadījumā.

Visos klīniskajos pētījumos **ādas un gļotādu asiņošana** tika novērota 20% - 40% ar Avastin ārstēto pacientu. Visbiežāk tā bija NCI-CTC 1. pakāpes deguna asiņošana, kas ilga mazāk nekā 5 minūtes, izzuda bez medicīniskas iejaukšanās un kuras gadījumā nebija nepieciešams mainīt ārstēšanas ar Avastin režīmu.

Ir bijuši arī retāki citas lokalizācijas nelielas ādas un gļotādu asiņošanas gadījumi, piemēram, smaganu asiņošana vai vagināla asiņošana.

*Trombembolija* (skatīt apakšpunktu 4.4)

*Arteriālā trombembolija*

Palielināts arteriālas trombembolijas gadījumu biežums tika novērots pacientiem, kas tika ārstēti ar Avastin visu indikāciju gadījumā, arī cerebrovaskulāru traucējumu, miokarda infarkta, pārejošu išēmisku lēkmju un citas arteriālas trombembolijas gadījumā.

Klīniskajos pētījumos kopējais arteriālās trombembolijas gadījumu biežums bija no 0,8% līdz 3,6% ar Avastin ārstētās grupās, salīdzinot ar līdz pat 1,4% ķīmijterapijas kontroles grupās. Tika ziņots par letālu iznākumu 0,8% pacientu, kas tika ārstēti ar Avastin, salīdzinot ar 0,5% pacientu, kam tika veikta tikai ķīmijterapija. Par smadzeņu asinsrites traucējumiem (tostarp pārejoša išēmiska lēkme) tika ziņots par līdz pat 2,3% pacientu, kas tika ārstēti ar Avastin kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar 0,5% pacientu, kam tika veikta tikai ķīmijterapija. Tika ziņots par miokarda infarkta rašanos 1,4% pacientu, kas tika ārstēti ar Avastin kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar 0,7% pacientu, kam tika veikta tikai ķīmijterapija.

No viena klīniskā pētījuma, AVF2192g, pacienti ar metastātisku resnās un taisnās zarnas vēzi, kam nebija paredzēta ārstēšana ar irinotekānu, tika izslēgti. Šajā pētījumā tika novēroti arteriālās trombembolijas gadījumi 10% (10/100) pacientu, salīdzinot ar 5,8% (6/104) ķīmijterapijas kontroles grupā. akselu.

*Venozā trombembolija*

Vēnu trombembolijas gadījumu biežums klīniskos pētījumos bija līdzīgs pacientiem, kas saņēma Avastin kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar tiem, kas saņēma tikai kontroles ķīmijterapiju. Vēnu trombembolijas gadījumi ietver dziļo vēnu trombozi, plaušu emboliju un tromboflebītu.

Klīniskos pētījumos par visām indikācijām venozās trombembolijas gadījumi radās 2,8% - 17,3% pacientu, kas tika ārstēti ar Avastin, salīdzinot ar 3,2% - 15,6% pacientu kontroles grupā.

Klīniskos pētījumos par NSSPV kopējā vēnu trombembolijas 3. – 5. smaguma pakāpes gadījumu biežuma palielināšanās tika novērota līdz pat 5,6% Avastin lietošanas grupā, salīdzinot ar 3,2% ķīmijterapijas kontroles grupā. Viens gadījums (0,2%) bija letāls Avastin lietošanas grupā, salīdzinot ar nevienu gadījumu karboplatīna-paklitaksela grupā.

Pacienti, kam bija vēnu trombembolijas gadījums, bija lielāks recidīva risks, ja viņi lietoja Avastin kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar tiem, kas saņēma tikai ķīmijterapiju.

#### *Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)*

Klīniskos pētījumos ar Avastin sastrēguma sirds mazspēja (SSM) tika novērota visu vēža indikāciju gadījumā, kas bija pētītas līdz šim, bet radās galvenokārt pacientiem ar metastātisku krūts vēzi. Vienā III fāzes pētījumā (AVF2119g) pacientiem ar metastātisku krūts vēzi tika novērota SSM biežuma palielināšanās, lietojot Avastin (3,5 pret 1%). SSM gadījumu smaguma pakāpe bija dažāda – no kreisā kambara izviedes frakcijas asimptomātiskas samazināšanās līdz simptomātiskai SSM, kuras gadījumā nepieciešama ārstēšana vai hospitalizācija. Lielākā daļa pacientu, kam attīstījās SSM, iepriekš tika ārstēti ar antraciklīniem, iepriekš tika veikta krūškurvja kreisās sienas apstarošana vai bija citi SSM attīstīšanās riska faktori, piemēram, iepriekš bijusi sirds slimība vai vienlaicīga kardiotoksiska terapija. Vairumam pacientu simptomi mazinājās un/vai kreisā kambara funkcijas uzlabojās pēc atbilstošas terapijas.

Lielākā daļā klīnisko pētījumu ar Avastin pacienti, kam bija II-IV pakāpes SSM pēc *NYHA (New York Heart Association - Ņujorkas Sirds slimību asociācijas) (-) klasifikācijas* tika izslēgti no pētījumiem, tādēļ nav pieejama informācija par SSM risku šai populācijā.

Iepriekš lietoti antraciklīni un/vai iepriekš apstarota krūšu siena var būt iespējami riska faktori SSM attīstībai.

#### *Vecāka gadagājuma pacienti*

Randomizētos klīniskos pētījumos vecums virs 65 gadiem bija saistīts ar palielinātu arteriālās trombembolijas, tostarp insulta, pārejošu išēmisko lēkmju un miokarda infarkta, 3. – 4. pakāpes leukopēnijas, neitropēnijas, caurejas un noguruma rašanās risku, salīdzinot ar ≤ 65 gadus veciem pacientiem, ārstējot ar Avastin (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8 *Trombembolija*).

Vecāka gadagājuma (> 65 gadi) pacientiem, kas lietoja Avastin, nepalielinājās citu reakciju, tostarp gastrointestinālās perforācijas, brūces dziļšas komplikācijas, hipertensijas, proteīnūrijas, sastrēguma sirds mazspējas un hemorāģijas risks, salīdzinot ar 65 gadus veciem un jaunākiem pacientiem, kas tika ārstēti ar Avastin.

#### *Laboratorisko rādītāju novirzes*

Samazināts neitrofilu skaits, samazināts leikocītu skaits un proteīnūrija var būt saistīti ar Avastin ietekmi.

Visos klīniskajos pētījumos tika novērota turpmāk minētu laboratorisko rādītāju 3. un 4. pakāpes noviržu biežuma palielināšanās (≥ 2%) pacientiem, kas tika ārstēti ar Avastin kombinācijā ar ķīmijterapijas shēmu, salīdzinot ar pacientiem kontroles grupā: samazināts neitrofilu skaits, samazināts leikocītu skaits, samazināts hemoglobīna līmenis, proteīnūrija, pazemināts kālija līmenis asinīs, palielināts kālija līmenis asinīs, pagarināts protrombīna laiks, pazemināts fosfora līmenis asinīs, paaugstināts glikozes līmenis asinīs un paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs.

## **4.9 Pārdozēšana**

Lielākā cilvēkiem pārbaudītā deva (20 mg/kg ķermeņa masas, intravenozi) izraisīja smagu migrēnu vairākiem pacientiem.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonāla antivielas, ATĶ kods: L01XC07.

### Darbības mehānisms

Bevacizumabs saistās ar asinsvadu endotēlija augšanas faktoru (AEAF) un tādējādi kavē AEAF saistīšanos ar receptoriem Flt-1 (AEAFR-1) un KDR (AEAFR-2) uz endotēlija šūnu virsmas. AEAF bioloģiskās aktivitātes neitralizēšana samazina audzēja vaskularizāciju, tādējādi kavējot tā augšanu.

### Farmakodinamiskā iedarbība

Ievadot bevacizumabu vai tā sākotnējo peļu antivielu vēža ksenotransplantāta modelī kailajām pelēm, tas izraisīja plašu pretaudzēju darbību pret cilvēka vēzi, tostarp resnās zarnas, krūts, aizkuņģa dziedzera un prostatas vēzi. Tika kavēta metastāžu veidošanās un samazināta mikrovaskulārā caurlaidība.

### Klīniskā efektivitāte

#### Metastātiska resnās un taisnās zarnas karcinoma (mRTZK)

Ieteicamās devas (5 mg/g ķermeņa masas ik 2 nedēļas) drošība un efektivitāte metastātiskas resnās un taisnās zarnas karcinomas gadījumā tika pētīta trīs randomizētos, aktīvi kontrolētos klīniskos pētījumos, lietojot kombinācijā ar pirmās līnijas terapiju, kuras pamatā ir fluoropirimidīns. Avastin tika kombinēts ar diviem ķīmijterapijas režīmiem:

- **AVF2107g:** Irinotekāns/ 5-fluorouracila/folīnskābes *bolus* deva (IFL) vienu reizi nedēļā 4 nedēļas ik pēc 6 nedēļām (*Saltz* režīms).
- **AVF0780g:** Kombinācijā ar 5-fluorouracila/folīnskābes *bolus* devu (5-FU/FA) 6 nedēļas ik pēc 8 nedēļām (*Roswell Park* režīms).
- **AVF2192g:** Kombinācijā ar *bolus* 5-FU/FA 6 nedēļas ik pēc 8 nedēļām (*Roswell Park* režīms) pacientiem, kam nebija piemērota irinotekāna pirmās izvēles terapija.

Visos trīs pētījumos tika novērtēta Avastin deva 5 mg/kg ķermeņa masas, lietojot ik 2 nedēļas, un iesaistīti pacienti ar iepriekš neārstētu metastātisku resnās vai taisnās zarnas karcinomu.

**Avastin kombinācijā ar IFL ķīmijterapiju metastātiskas resnās vai taisnās zarnas karcinomas pirmās izvēles terapijā (AVF2107g):** šis bija III fāzes, randomizēts, dubultakls, aktīvi kontrolēts klīniskais pētījums, kurā tika novērtēta Avastin un IFL kombinācija kā pirmās izvēles terapija metastātiskas resnās vai taisnās zarnas karcinomas gadījumā. 813 pacienti tika iedalīti grupās pēc nejaušības principa un saņēma IFL + placebo (1. grupa) vai IFL + Avastin (5 mg/kg ik 2 nedēļas, 2. grupa) (skatīt 2. tabulu). Trešajā grupā iekļautie 110 pacienti saņēma 5-FU/FA *bolus* devu + Avastin (3. grupa). Kā norādīts iepriekš, iesaistīšana trešajā grupā tika pārtraukta līdzko Avastin un IFL režīma drošība bija pierādīta un atzīta par pieņemamu. Visās grupās ārstēšana tika turpināta līdz slimības progresēšanai. Vidējais vecums bija 59,4 gadi; 56,6% pacientu ECOG vispārējā veselības stāvokļa novērtējuma 1. pakāpe bija 0,43% un 2. pakāpe 0,4%. 15,5% pacientu iepriekš tika veikta staru terapija, savukārt 28,4% pacientu iepriekš tika veikta ķīmijterapija.

2. tabula Terapijas režīmi AVF2107g pētījumā

	Terapija	Sākumdeva	Režīms
1. grupa	Irinotekāns	125 mg/m <sup>2</sup> i/v	Lietot vienu reizi nedēļā 4 nedēļas ik pēc 6 nedēļām.
	5-fluorouracils	500 mg/m <sup>2</sup> i/v	
	Folīnskābe	20 mg/m <sup>2</sup> i/v	
	Placebo	i/v	Ik 2 nedēļas
2. grupa	Irinotekāns	125 mg/m <sup>2</sup> i/v	Lietot vienu reizi nedēļā 4 nedēļas ik pēc 6 nedēļām.
	5-fluorouracils	500 mg/m <sup>2</sup> i/v	
	Folīnskābe	20 mg/m <sup>2</sup> i/v	
	Avastin	5 mg/kg i/v	Ik 2 nedēļas
3. grupa	5-fluorouracils	500 mg/m <sup>2</sup> i/v	Lietot vienu reizi nedēļā 6 nedēļas ik pēc 8

	Terapija	Sākumdeva	Režims
	Folīnskābe	500 mg/m <sup>2</sup> i/v	nedēļām.
	Avastin	5 mg/kg i/v	Ik 2 nedēļas
<i>5-fluorouracils: i/v bolus injekcija uzreiz pēc folīnskābes ievadīšanas.</i>			
<i>folīnskābe: i/v bolus injekcija (1–2 minūšu laikā) uzreiz pēc katras irinotekāna devas.</i>			

Šajā pētījumā primārās efektivitātes mainīgais lielums bija dzīvildze. Avastin pievienošana IFL radīja statistiski nozīmīgu kopējās dzīvildzes palielināšanos (skatīt 3. tabulu). Klīniskā priekšrocība – kopējās dzīvildzes palielināšanās - tika novērota visās iepriekš norādītajās pacientu apakšgrupās, tostarp tajās, kas tika definētas pēc vecuma, dzimuma, izpildes statusa, primārā audzēja lokalizācijas, skarto orgānu skaita un metastātiskās slimības ilguma.

Avastin un IFL-ķīmijterapijas kombinācijas efektivitātes rezultāti tiek atspoguļoti 3. tabulā.

### 3. tabula AVF2107g pētījuma efektivitātes rezultāti

	AVF2107g	
	1. grupa IFL + Placebo	2. grupa IFL + Avastin <sup>a</sup>
Pacientu skaits	411	402
Kopējā dzīvildze		
Vidējais laiks (mēneši)	15,6	20,3
95% ticamības intervāls	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Riska koeficients <sup>b</sup>		0,660
p-vērtība		0,00004
Dzīvildze bez progresijas		
Vidējais laiks (mēneši)	6,2	10,6
Riska koeficients		0,54
p-vērtība		< 0,0001
Vispārējās atbildes reakcijas koeficients		
Koeficients (%)	34,8	44,8
95% TI	30,2–39,6	39,9–49,8
p-vērtība		0,0036
Atbildes reakcijas ilgums		
Vidējais laiks (mēneši)	7,1	10,4
25–75 procentīles (mēneši)	4,7–11,8	6,7–15,0

<sup>a</sup> 5 mg/kg ik 2 nedēļas

<sup>b</sup> Attiecībā pret kontroles grupu

110 trešās grupas (5-FU/FA + Avastin) pacientu vidū vidējā kopējā dzīvildze bija 18,3 mēneši, vidējā dzīvildze bez progresijas - 8,8 mēneši, vispārējās atbildes reakcijas koeficients - 39% un vidējais atbildes reakcijas ilgums - 8,5 mēneši.

**Avastin kombinācijā ar 5-FU/FA ķīmijterapiju metastātiskas resnās vai taisnās zarnas karcinomas pirmās izvēles terapijai pacientiem, kam nav piemērota irinotekāna pirmās līnijas terapija (AVF2192g):** šis bija II fāzes, randomizēts, dubultakls, aktīvi kontrolēts klīniskais pētījums, kurā tika novērtēta Avastin un 5-FU/FA kombinācijas efektivitāte un drošība metastātiska kolorektālā vēža pirmās izvēles terapijā pacientiem, kam nebija piemērota irinotekāna pirmās izvēles terapija. Lai tiktu iekļauti pētījumā, pacientiem vajadzēja būt vai nu paaugstinātai jutībai pret irinotekāna toksiskumu ( $\geq 65$  gadi, iepriekš veikta staru terapija iegurnā vai vēdera apvidū), vai potenciāli mazākām veicamām irinotekāna terapijas iespējām (PS  $\geq 1$ , sākotnējais albumīnu līmenis  $< 3,5$  g/dl).

Pēc nejaušības principa 105 pacienti tika iekļauti 5-FU/FA + placebo grupā, savukārt 104 pacienti - 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg ik 2 nedēļas) grupā. Visās grupās ārstēšana tika turpināta līdz slimības progresēšanai. Vispārējais vidējais vecums bija 71 gads; ECOG vispārējā veselības stāvokļa novērtējuma 0. pakāpe bija 28,2% pacientu; 1. pakāpe - 65,1% pacientu un 2. pakāpe - 6,7% pacientu. Pievienojot Avastin (5 mg/kg ik 2 nedēļas) 5-FU/FA, palielinājās objektīvais atbildes reakcijas koeficients, ievērojami palielinājās dzīvildze bez progresijas, un bija vērojama dzīvildzes palielināšanās tendence, salīdzinot ar 5-FU/FA ķīmijterapiju (skatīt 4. tabulu). Šie dati par efektivitāti atbilst AVF2107g un AVF0780g pētījumu rezultātiem.

**Avastin kombinācijā ar 5-FU/FA ķīmijterapiju metastātiskas resnās vai taisnās zarnas karcinomas pirmās izvēles terapijā (AVF0780g):** šis bija II fāzes, randomizēts, aktīvi kontrolēts, atklāts klīniskais pētījums, kurā tika pētīta Avastin un 5-FU/FA kombinācija kā pirmās izvēles terapija metastātiska kolorektālā vēža gadījumā. Pacientu vidējais vecums bija 64 gadi. 19% pacientu iepriekš tika veikta ķīmijterapija, savukārt 14% pacientu iepriekš tika veikta staru terapija. 71 pacients tika iedalīts kādā no grupām pēc nejaušības principa un saņēma vai nu 5-FU/FA *bolus* devu vai 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg ik 2 nedēļas). Trešajā grupā iekļautie 33 pacienti saņēma 5-FU/FA *bolus* devu + Avastin (10 mg/kg ik 2 nedēļas). Pacienti tika ārstēti līdz slimības progresijai. Pētījuma primārie galarezultāti bija objektīvais atbildes reakcijas koeficients un dzīvildze bez progresijas. Pievienojot Avastin (5 mg/kg ik 2 nedēļas) 5-FU/FA, palielinājās objektīvais atbildes reakcijas koeficients, palielinājās dzīvildze bez progresijas, un bija vērojama dzīvildzes palielināšanās tendence, salīdzinot ar 5-FU/FA ķīmijterapiju (skatīt 4. tabulu). Šie dati par efektivitāti atbilst AVF2107g pētījuma rezultātiem.

AVF0780g un AVF2192g pētījumu, kuros tika novērtēta Avastin lietošana kombinācijā ar 5-FU/FA ķīmijterapiju, efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4. tabulā.

**4. tabula AVF0780g un AVF2192g pētījumu efektivitātes rezultāti**

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Avastin <sup>a</sup>	5-FU/FA + Avastin <sup>b</sup>	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + Avastin
Pacientu skaits	36	35	33	105	104
Kopējā dzīvildze					
Vidējais laiks (mēneši)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95% ticamības intervāls				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Riska koeficients <sup>c</sup>	-	0,52	1,01		0,79
p-vērtība		0,073	0,978		0,16
Dzīvildze bez progresijas					
Vidējais laiks (mēneši)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Riska koeficients		0,44	0,69		0,5
p-vērtība	-	0,0049	0,217		0,0002
Vispārējās atbildes reakcijas koeficients					
Koeficients (procenti)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95% TI	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
p-vērtība		0,029	0,43		0,055
Atbildes reakcijas ilgums					
Vidējais laiks (mēneši)	NS	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 procentiles (mēneši)	5,5 – NS	6,1 – NS	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

<sup>a</sup> 5 mg/kg ik 2 nedēļas

<sup>b</sup> 10 mg/kg ik 2 nedēļas

<sup>c</sup> Attiecībā pret kontroles grupu

NS = nesasniegts.

## Metastatisks krūts vēzis (mKV)

E2100 pētījums bija atklāts, randomizēts, aktīvi kontrolēts, daudzcentru klīniskais pētījums Avastin kombinācijas ar paklitakselu novērtēšanai lokāli recidivējoša vai metastatiska krūts vēža gadījumā pacientēm, kas iepriekš nebija saņēmušas ķīmijterapiju lokāli recidivējošas vai metastatiskas slimības gadījumā. Pacientes tika randomizētas tikai paklitaksela (90 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 stundas laikā reizi nedēļā trīs no četrām nedēļām) grupā vai kombinācijas ar Avastin (10 mg/kg i.v. infūzijas veidā reizi divās nedēļās) grupā. Tika pieļauta iepriekšēja hormonāla terapija metastatiskas slimības ārstēšanai. Adjuvanta terapija ar taksānu tika pieļauta tikai tad, ja tā tika pabeigta vismaz 12 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā. Lielākajai daļai no 722 pētījumā iekļautajām pacientēm, kas iepriekš tika ārstētas ar trastuzumabu vai tika uzskatītas par šādai ārstēšanai nepiemērotām, bija HER2 negatīva slimība (90%) un nelielam pacienšu skaitam bija nezināms (8%) vai apstiprināts HER2 pozitīvs statuss (2%). Bez tam 65% pacienšu bija saņēmušas adjuvantu ķīmijterapiju, tostarp 19% iepriekš saņēma taksānus un 49% - antraciklīnus. Pacientes ar metastāzēm centrālā nervu sistēmā, tostarp ar iepriekš ārstētu vai rezecētu smadzeņu bojājumu, netika iekļautas pētījumā.

E2100 pētījumā pacientes tika ārstētas, kamēr slimība progresēja. Ja bija nepieciešama agrīna ķīmijterapijas pārtraukšana, tika turpināta monoterapija ar Avastin, kamēr slimība progresēja. Pētījuma grupās pacienšu raksturojums bija līdzīgs. Primārais vērtētais raksturlielums šajā pētījumā bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (DBP). Šā pētījuma rezultāti norādīti 5. tabulā.

**5. tabula. E2100 pētījuma efektivitātes rezultāti: piemērotas pacientes**

	<b>Paklitaksels (n=354)</b>	<b>Paklitaksels + Avastin (n=368)</b>
Dzīvildze bez progresijas (mēneši) <sup>a, b</sup>		
Vidēji	6,7	13,3
Riska koeficients		0,48
95% KI		(0,39, 0,59)
p-vērtība (log-rank tests)		P<0,0001
Kopējā dzīvildze (mēneši) <sup>c</sup>		
Vidēji	23,8	25,7
Riska koeficients		0,82
95 % KI		(0,66, 1,03)
p-vērtība (log-rank tests)		0,082
KI – konfidences intervāls		
<sup>a</sup> – ārstēšanas novērtējums pēc analīzēm		
<sup>b</sup> – pētījuma veicēju vērtējums		
<sup>c</sup> – pamatojotie uz pētnieciskajiem nepabeigtajiem analīžu apkopšanas datiem, 70 % gadījumu nepieciešamas gala analīzes		

Klīniskais Avastin lietošanas ieguvums, kas novērtēts ar DBP, tika novērots visās iepriekš norādītajās pārbaudāmajās apakšgrupās (tostarp starplaiks bez slimības, metastatisku vietu skaits, iepriekš saņemta adjuvanta ķīmijterapija un estrogēnu receptoru (ER) statuss). Pētījumu analīzēs Avastatin ieguvuma apjoms bija mazāk izteikts pacienšu apakšgrupā, kuras bija vecākas par 65 gadiem.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Dati par bevacizumaba farmakokinētiskajām īpašībām ir pieejami 8 klīniskos pētījumos, kuros tika iekļauti pacienti ar norobežotiem audzējiem. Visos klīniskajos pētījumos bevacizumabs tika ievadīts

intravenozas infūzijas veidā. Infūzijas ātrums bija atkarīgs no panesības; pirmās infūzijas ilgums bija 90 minūtes. Bevacizumaba farmakokinētika bija lineāra, ja tika lietotas devas no 1 līdz 10 mg/kg.

#### *Absorbcija*

Nav piemērojama.

#### *Sadales tilpums*

Balstoties uz farmakokinētikas analīzi populācijā, kurā bija 491 pacients, kas lietoja Avastin 1 - 20 mg/kg ik nedēļu, ik 2 nedēļas vai ik 3 nedēļas, centrālais sadales tilpums ( $V_c$ ) bija 2,92 l. Rezultāti liecināja, ka pēc devas pielāgošanas ķermeņa masai vīriešiem  $V_c$  bija lielāks (+ 22%) nekā sievietēm.

#### *Metabolisms*

Bevacizumaba metabolisma novērtējums trušiem pēc  $^{125}\text{I}$ -bevacizumaba vienreizējās i/v devas ievadīšanas liecināja, ka tā metabolisms bija līdzīgs paredzamajam natīvas IgG molekulas, kas nesaistās ar AEAF, metabolismam.

#### *Eliminācija*

Bevacizumaba klīrenss bija 0,231 l/dienā. Centrālais sadales tilpums ( $V_c$ ) un klīrenss atbilst sākotnējam eliminācijas pusperiodam (1,4 dienas) un terminālajam eliminācijas pusperiodam (apmēram 20 dienas). Šis pusperiods atbilst cilvēka endogēnā IgG terminālajam eliminācijas pusperiodam, kas ir 18 - 23 dienas. Pacienti ar zemu albumīna līmeni ( $\leq 29$  g/l) un augstu sārmainās fosfatāzes līmeni ( $\geq 484$  vien./l) (tie abi ir slimības smaguma marķieri) bevacizumaba klīrenss bija par aptuveni 20% augstāks nekā pacientiem ar vidējiem laboratoriskajiem rādītājiem.

#### ***Farmakokinētika īpašām pacientu grupām***

Farmakokinētika populācijā tika analizēta, lai novērtētu demogrāfisko īpatnību ietekmi. Rezultāti nepierādīja nozīmīgas, ar pacienta vecumu saistītas bevacizumaba farmakokinētikas atšķirības.

*Bērni un pusaudži:* nav veikti pētījumi, lai novērtētu bevacizumaba farmakokinētiku bērnu vecumā.

*Nieru darbības traucējumi:* nav veikti pētījumi, lai novērtētu bevacizumaba farmakokinētiku pacientiem ar pavājinātām nieru funkcijām.

*Aknu darbības traucējumi:* nav veikti pētījumi, lai novērtētu bevacizumaba farmakokinētiku pacientiem ar pavājinātām aknu funkcijām.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Pētījumos ar *Macaca* pērtiķiem, kas ilga līdz 26 nedēļām, epifīzes displāzija tika novērota jauniem dzīvniekiem, kam nebija slēgušās augšanas plātnītes, ja bevacizumaba vidējā seruma koncentrācija bija mazāka par paredzamo vidējo terapeitisko seruma koncentrāciju cilvēkiem. Tika pierādīts, ka trušiem bevacizumabs kavēja brūču dzīšanu, ja tika lietotas devas, kas bija mazākas par ieteicamo klīnisko devu. Tika pierādīts, ka ietekme uz brūču dzīšanu bija pilnīgi atgriezeniska.

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu bevacizumaba mutagēnisko un kancerogēnisko potenciālu.

Nav veikti īpaši pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu ietekmi uz fertilitāti. Tomēr ir iespējama nelabvēlīga ietekme uz sieviešu fertilitāti, jo atkārtotu devu toksicitātes pētījumos dzīvniekiem ir pierādīta olnīcu folikulu nobriešanas kavēšana un *corpora lutea* samazināšanās/trūkums un ar to saistīta olnīcu un dzemdes masas samazināšanās, kā arī menstruālo ciklu skaita samazināšanās.

Lietojot trušiem, ir pierādīts, ka bevacizumabs ir embriotoksisks un teratogēnisks. Novērotā iedarbība ietver mātes un augļa ķermeņa masas samazināšanos, palielinātu augļa bojāejas gadījumu skaitu un palielinātu specifisku makroskopisku un skeleta malformāciju biežumu. Auglim nelabvēlīgs iznākums tika novērots visu pārbaudīto devu gadījumos, no kurām mazākā radīja tādu vidējo seruma koncentrāciju, kas bija apmēram trīs reizes lielāka nekā cilvēkiem, kas lieto 5 mg/kg ik 2 nedēļas.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Trehalozes dihidrāts  
Nātrija fosfāts  
Polisorbāts 20  
Ūdens injekcijām

### **6.2 Nesaderība**

Atšķaidot ar 5% glikozes šķīdumu, tika novērota no koncentrācijas atkarīga bevacizumaba noārdīšanās.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

Ir pierādīts, ka lietošanas laikā ķīmiska un fizikāla stabilitāte saglabājas 48 stundas 2°C līdz 30°C temperatūrā nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām. No mikrobioloģijas viedokļa preparāts jālieto nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, tad par lietošanai gatava šķīduma glabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs, parasti glabāšanas laikam nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām 2°C līdz 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav veikta drošos aseptiskos apstākļos.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Izšķīdināta medicīnas produkta uzglabāšanas nosacījumus skatīt apakšpunktā 6.3.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Vienreizējās lietošanas (I klases stikla) flakoni ar butilgumijas aizbāzni; vienā flakonā ir 100 mg bevacizumaba 4 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.  
Vienreizējās lietošanas (I klases stikla) flakoni ar butilgumijas aizbāzni; vienā flakonā ir 400 mg bevacizumaba 16 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Iepakojumā 1 flakons ar 4 ml koncentrāta.  
Iepakojumā 1 flakons ar 16 ml koncentrāta.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

Avastin nesatur pretmikrobu konservantus, un tādēļ jāievēro piesardzība, lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti.

Avastin jāgatavo medicīnas darbiniekam, ievērojot aseptikas noteikumus. Paņemiet tādu bevacizumaba daudzumu, kāds nepieciešams, un atšķaidiet ar nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām (0,9%) līdz kopējam tilpumam - 100 ml. Smagāk slimiem pacientiem, kas saņem 10 vai 15 mg/kg lielu devu, to var gatavot, lietojot līdz 200 vai 250 ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīduma. Izmetiet neizlietoto daļu, jo produkts nesatur konservantus. Parenterāli lietojamie medikamenti pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, lai konstatētu sīkas daļiņas vai krāsas pārmaiņas.  
Nav novērota Avastin polivinilhlorīda vai poliolefīna infūzijas maisu vai sistēmu nesaderība.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Lielbritānija

**8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/04/300/001 – 100 mg/4 ml flakons  
EU/1/04/300/002 – 400 mg/16 ml flakons

**9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

2005. gada 12. janvāris

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

## **PIELIKUMS II**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)  
UN RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS(-I), KURŠ(-I)  
ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

**A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS UN RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja nosaukums un adrese

Genentech. Inc.  
1 DNA way  
South San Francisco, CA 94080-4990  
ASV

Genentech. Inc.  
1000 New Horizons way  
Vacaville, CA 95688  
ASV

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach/Wyhlen  
Vācija

**B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Ierobežotu recepšu zāles (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2)

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Nav piemērojami.

**PIELIKUMS III**  
**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

**A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KĀRBIŅA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Avastin 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
Bevacizumab

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

1 flakons satur 100 mg bevacizumaba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Trehalozes dihidrāts, nātrija fosfāts, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
100 mg  
Kārbiņā ir viens 4 ml flakons

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intravenozai ievadīšanai pēc atšķaidīšanas  
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Šis medikaments nesatur konservantus

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C)  
Nesasaldēt  
Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Lielbritānija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/04/300/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nav piemērojama

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ  
FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Avastin 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
Bevacizumab

**2. LIETOŠANAS METODE**

Intravenozai ievadīšanai pēc atšķaidīšanas

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

100 mg, 4 ml

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KĀRBIŅA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Avastin 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
Bevacizumab

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

1 flakons satur 400 mg bevacizumaba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Trehalozes dihidrāts, nātrija fosfāts, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
400 mg  
Kārbiņā ir viens 16 ml flakons

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intravenozai ievadīšanai pēc atšķaidīšanas  
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Šis medikaments nesatur konservantus

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C)  
Nesasaldēt  
Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Lielbritānija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/04/300/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nav piemērojama

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ  
FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Avastin 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
Bevacizumab

**2. LIETOŠANAS METODE**

Intravenozai ievadīšanai pēc atšķaidīšanas

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

400 mg, 16 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

### Avastin 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķiduma pagatavošanai Bevacizumabs

#### Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Avastin un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Avastin lietošanas
3. Kā lietot Avastin
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Avastin
6. Stikāka informācija

## 1. KAS IR AVASTIN UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Avastin lieto progresējoša resnās vai taisnās zarnas vēža ārstēšanai. Šis medikaments tiks lietots kombinācijā ar ķīmijterapiju, kuras sastāvā ir tādi medikamenti, kā 5-fluorouracils un folīnskābe. Medikaments, kura nosaukums ir irinotekāns, arī var būt ķīmijterapijas sastāvā.

Avastin lieto arī metastatiska krūts vēža ārstēšanai. Pacientēm ar krūts vēzi to lieto kopā ar ķīmijterapijas līdzekli, ko sauc par paklitakselu.

Avastin aktīvā viela ir bevacizumabs – humanizēta monoklonālā anti viela. Monoklonālās anti vielas ir proteīni, kas precīzi atpazīst un saistās ar citiem unikāliem organisma proteīniem. Bevacizumabs selektīvi saistās ar proteīnu, ko sauc par cilvēka asinsvadu endotēlija augšanas faktoru (AEAF) un kas atrodas asinsvadu un limfvadu iekšējā slānī. AEAF izraisa asinsvadu ieaugšanu audzējā, nodrošinot audzēju ar barības vielām un skābekli. Tiklīdz bevacizumabs ir saistījies ar AEAF, tas aptur pareizu AEAF darbību. Tas novērš audzēja augšanu, bloķējot asinsvadu veidošanos, kas nodrošina barības vielu un skābekļa piegādi audzējam.

Katrā Avastin koncentrāta infūziju šķiduma pagatavošanai kārbīņā ir viens flakons. Šajā flakonā ir vai nu 4 ml, vai 16 ml nedaudz opalescējoša, bezkrāsaina vai gaišbrūna, koncentrēta sterila šķidruma. Lai pagatavotu šķidrumu intravenozai ievadīšanai infūzijas veidā, koncentrāts pirms lietošanas jāatšķaida.

## 2. PIRMS AVASTIN LIETOŠANAS

#### Nelietojiet Avastin šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret bevacizumabu vai kādu citu Avastin sastāvdaļu.
- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret Ķīnas kāmjū olnīcu šūnu produktiem vai citām rekombinantām cilvēka vai humanizētām anti vielām.
- ja Jums ir neārstēts smadzeņu vēzis.
- ja Jūs esat grūtniece.

#### Īpaša piesardzība, lietojot Avastin, nepieciešama šādos gadījumos:

- ja Jums ir traucējumi, kas izraisa iekaisumu vēdera dobumā (piemēram, divertikulīts, kuņģa čūla, kolīts, kas saistīts ar ķīmijterapiju), jo ir iespējams, ka Avastin var palielināt zarnu sienas plīsuma rašanās risku.
- ja Jums tiek plānota ķirurģiska operācija vai ja Jums bijusi liela apjoma ķirurģiska operācija pēdējo 28 dienu laikā, vai ja Jums vēl nav sadzījusi operācijas brūce, Jūs nedrīkstat lietot šo medikamentu, jo Avastin var palielināt asiņošanas vai brūces dzīšanas sarežģītumu risku pēc operācijas.
- ja Jums ir augsts asinsspiediens, kas netiek labi kontrolēts, lietojot zāles pret augstu asinsspiedienu, jo Avastin var palielināt augsta asinsspiediena biežumu.
- ja Jums ir augsts asinsspiediens, var palielināties proteīnūrijas risks.
- ja Jums ir vairāk nekā 65 gadi un ja Jums iepriekš ir bijuši trombi (asins recekļi) artērijās (noteikta veida asinsvados), jo šie faktori var palielināt turpmākas asins recekļu veidošanās risku artērijās.
- ja Jums vai kādam no Jūsu ģimenes locekļiem ir nosliece uz asinsreces traucējumiem vai ja Jūs lietojat zāles, kas šķidrina asinis un novērš asins recekļu veidošanos.
- ja Jums bijusi asiņu atkrēpošana vai splaušana vai bijusi jebkāda plaušu asiņošana.
- ja Jūs kādreiz esat lietojis antraciklīnus (piemēram, doksorubicīns, īpašs ķīmijterapijas veids, ko lieto dažu vēža veidu ārstēšanai) vai Jums veikta staru terapija krūšu kurvja apvidū, jo Avastin var palielināt sirds darbības traucējumu risku.

Lūdzu konsultējieties ar ārstu pat tad, ja šie apgalvojumi attiecas uz Jūsu pagātni.

#### **Citu zāļu lietošana:**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes.

Ja Jūs lietojat arī irinotekānu – citu ķīmijterapijas līdzekli, kuru var lietot progresējoša resnās zarnas vēža ārstēšanai, tad Jūsu ārsts var mainīt irinotekāna devu, ja Jums ir smaga caureja vai ļoti izteikta balto asins šūnu skaita samazināšanās.

#### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Jūs nedrīkstat lietot šo medikamentu, ja esat grūtniece. Avastin var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam, jo tas var apturēt jaunu asinsvadu veidošanos. Jūsu ārstam jāinformē Jūs par nepieciešamību lietot kontracepcijas līdzekļus Avastin terapijas laikā un vēl vismaz sešus mēnešus pēc Avastin pēdējās devas lietošanas.

Nekavējoties paziņojiet ārstam, ja esat grūtniece vai ja Jums iestājusies grūtniecība terapijas laikā, vai ja plānojat ģimenes pieaugumu tuvākajā laikā.

Jūs nedrīkstat zīdīt bērnu Avastin terapijas laikā un vēl vismaz sešus mēnešus pēc Avastin pēdējās devas lietošanas, jo Avastin var kavēt Jūsu bērna augšanu un attīstību.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana:**

Nav pierādīts, ka Avastin pavājina spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot ierīces vai mehānismus.

### **3. KĀ LIETOT AVASTIN**

#### **Devas un lietošanas biežums**

Nepieciešamā Avastin deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un ārstējamā vēža veida. Ieteicamā deva ir 5, 10 vai 15 mg uz kilogramu Jūsu ķermeņa masas. Jūsu ārsts izraksīs Jums atbilstošu Avastin devu. Jūs ārstēs ar Avastin reizi divās vai trīs nedēļās. Infūziju skaits, ko Jūs saņemsiet, būs atkarīgs no tā, kāda būs Jūsu atbildes reakcija uz terapiju, - Jums būs jālieto Avastin tik ilgi, kamēr tas spēs apturēt audzēja augšanu. Jūsu ārsts apspriedīs to ar Jums.

#### **Lietošanas metode un veids**

Avastin ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Atkarībā no Jums ordinētās devas viss Avastin flakona saturs vai daļa no tā pirms lietošanas tiks atšķaidīta ar fizioloģisko šķīdumu. Ārsts vai medmāsa ievadīs Jums šo atšķaidīto Avastin šķīdumu intravenozas infūzijas veidā. Pirmā infūzija tiks veikta 90 minūšu laikā pēc ķīmijterapijas medikamentu lietošanas. Ja pirmās infūzijas panesība ir laba, otro infūziju var veikt 60 minūšu laikā. Nākamās infūzijas var veikt 30 minūšu laikā. Pēc pirmās devas Avastin var lietot pirms vai pēc ķīmijterapijas medikamentu ievadīšanas.

#### **Kamēr Jūs lietojat šo medikamentu:**

Avastin lietošana īslaicīgi jāpārtrauc:

- ja Jums stipri paaugstinās asinsspiediens un ir nepieciešama ārstēšana ar medikamentiem pret augstu asinsspiedienu;
- ja Jums ir brūces dzīšanas sarežģījumi pēc ķirurģiskas operācijas;
- ja Jums tiek veikta ķirurģiska operācija.

Avastin lietošana jāpārtrauc, ja Jums rodas:

- ļoti augsts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt, lietojot asinsspiedienu pazeminošus medikamentus, vai pēkšņi un ļoti izteikti paaugstinās asinsspiediens,
- parādās olbaltums urīnā un ķermeņa tūska,
- zarnu sienas plīsums,
- trombs (asins receklis) artērijās,
- jebkura smaga asiņošana.

#### **Ja Avastin ir lietots vairāk nekā noteikts:**

- Jums var rasties smaga migrēna. Ja tas notiek, tad Jums nekavējoties jārunā ar savu ārstu vai farmaceitu.

#### **Ja Avastin deva ir izlaista:**

- Jūsu ārsts izlems, kad Jums tiks ievadīta nākamā Avastin deva. Jums tas jāapspriež ar savu ārstu.

#### **Ja Jūs pārtraucat lietot Avastin:**

Avastin terapijas pārtraukšana var apturēt iedarbību uz audzēja augšanu. Nepārtrauciet Avastin terapiju, ja vien neesat apspriedis to ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS**

Tāpat kā citas zāles, arī Avastin var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Turpmāk minētās blakusparādības tika novērotas, ja Avastin lietoja vienlaikus ar ķīmijterapiju. Tas noteikti nenozīmē, ka šīs blakusparādības ir izraisījis tieši Avastin.

Blakusparādības, kas tika uzskatītas par ļoti biežām, tika konstatētas biežāk nekā 1 no 10 pacientiem. Blakusparādības, kas tika uzskatītas par biežām, tika konstatētas līdz 1 no 10 pacientiem.

Visnopietnākās biežās (līdz 1 no 10 pacientiem) blakusparādības ir:

- zarnu perforācija,
- asiņošana, arī plaušu asiņošana pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi,
- artēriju nosprostošanās ar asins recekli.

Smagas blakusparādības, kas var būt ļoti biežas (biežāk nekā 1 no 10 pacientiem), ir:

- augsts asinsspiediens,
- brūces dzišanas sarežģījumi pēc ķirurģiskas operācijas,
- plauktu un pēdu tirpšana un nejutīgums.
- balto asins šūnu, kas palīdz cīnīties pret infekcijām, skaita samazināšanās,
- enerģijas trūkums vai nogurums.

Smagas blakusparādības, kas var būt biežas (līdz 1 no 10 pacientiem), ir:

- samazināts asins šūnu, tostarp balto šūnu (kas var rasties drudža laikā), sarkano šūnu un asinsreci nodrošinošo šūnu skaits,
- ar audzēju saistīta asiņošana,
- enerģijas trūkums,
- sāpes vēderā,
- sausa mute kopā ar slāpēm un/vai samazinātu urīna daudzumu vai tumšu urīnu,
- caureja,
- sāpes, arī galvassāpes,
- asins recekļi kāju vēnās vai asinsreces traucējumi,
- lokalizēta strutu uzkrāšanās,
- infekcija, un īpaši infekcija asinīs vai urīnpūslī,
- galvas smadzeņu apasiņošanas pavājināšanās,
- asins recekļi artērijās, kas var izraisīt insultu vai sirdslēkmi,
- iemigšana vai ģībonis,
- sirdsdarbības traucējumi ar apgrūtinātu elpošanu,
- paātrināta sirdsdarbība (pulss),
- tievo vai resno zarnu nosprostošanās,
- novirzes urīna analizēs (olbaltums urīnā),
- aizdusa vai zems skābekļa līmenis asinīs.

Retos gadījumos var rasties tādas blakusparādības kā krampji, galvassāpes, apjukums vai redzes traucējumi.

*Ja Jums rodas kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām, Jums nekavējoties jādūdz ārsta palīdzība.*

Ļoti biežas (biežāk nekā 1 no 10 pacientiem), bet ne smagas blakusparādības ir:

- augsts asinsspiediens,
- sāpes,
- enerģijas trūkums,
- aizcietējums, taisnās zarnas asiņošana, mutes iekaisums,
- ēstgribas zudums,
- olbaltums urīnā,
- deguna asiņošana,
- drudzis.

Biežas (līdz 1 no 10 pacientiem), bet ne smagas blakusparādības ir:

- aizdusa,
- deguna asiņošana,
- iesnas,
- sausa āda, ādas zvīņošanās un iekaisums, ādas krāsas pārmaiņas,
- garšas sajūtas pārmaiņas,
- acu problēmas (asarošana).

Citas, retākas jebkuras smaguma pakāpes blakusparādības, par kurām ir ticis ziņots, ir sirds mazspēja un mutes vai maksts gļotādas asiņošana.

Ļoti retos gadījumos ziņots par pacientiem, kam deguna starpsienā (skrimslis, kas atdala abas nāsis) izveidojās atvere.

Vecāka gadagājuma pacientiem dažas blakusparādības ir biežāk sastopamas. Šo blakusparādību vidū ir asins recekļu veidošanās artērijās, kas var radīt insultu vai sirdslēkmi. Gados veciem pacientiem ir arī lielāks balto asins šūnu skaita samazināšanās risks.

*Ja Jums rodas kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām, Jums jālūdz ārsta palīdzība cik ātri vien iespējams.*

Avastin var radīt arī šādas laboratorisko rādītāju, ko veic Jūsu ārsts, pārmaiņas. Tās ietver samazinātu balto asins šūnu, it īpaši neitrofilu (viens no balto asins šūnu veidiem, kas palīdz aizsargāties no infekcijas), skaitu, olbaltumu urīnā, pazemināts kālija, nātrija vai fosfora (minerāls) līmenis asinīs; paaugstināts cukura līmenis asinīs, paaugstināts sārmainās fosfatāzes (enzīms) līmenis asinīs; pazemināts hemoglobīna (atrodams sarkanajās asinīs šūnās, kas pārnes skābekli) līmenis, kas var būt smagā pakāpē.

## 5. KĀ UZGLABĀT AVASTIN

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā!

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Nesasaldēt.

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā.

Nelietot, ja beidzies uz kārbīņas un flakona etiķetes aiz saīsinājuma "Der. līdz" norādītais derīguma termiņš. Derīguma termiņš ietver minētā mēneša pēdējo dienu.

Šķīdums infūzijai jālieto tūlīt pēc atšķaidīšanas. Neizlietotās zāles jāiznīcina.

## 6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

### Ko Avastin satur

- Aktīvā viela ir bevacizumabs (*bevacizumab*).
- Citas sastāvdaļas ir trehalozes dihidrāts, nātrija fosfāts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

### Avastin ārējais izskats un iepakojums

Avastin ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši brūns šķidrums stikla flakonā ar gumijas aizbāzni. Vienā flakonā ir 100 mg bevacizumaba 4 ml šķīduma vai 400 mg bevacizumaba 16 ml šķīduma.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Lielbritānija

### Ražotājs:

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Vācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**  
N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**  
Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**  
Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**  
Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**  
Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**  
Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 112 401

**Ελλάδα**  
Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**  
Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**  
Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**  
Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**  
Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími:+354 540 8000

**Italia**  
Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**  
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**  
Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Luxembourg/Luxemburg**  
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**  
Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**  
(See United Kingdom)

**Nederland**  
Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**  
Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**  
Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**  
Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**  
Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**  
Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**  
Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**  
Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**  
Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 525 331

**Sverige**  
Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**  
Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Lietuva**  
UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Ši lietošanas instrukcija akceptēta {datums}**