

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 antiViela, 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 ķīmijterapiju, kam pamatā ir fluorpirimidīns, ir indicēts pacientu ar metastātisku resnās vai taisnās zarnas karcinomu terapijai.

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

Avastin, papildu ķīmijterapijai ar platīnu saturošiem līdzekļiem, indicēts pirmās izvēles terapijai pacientiem ar neoperējamu progresējošu, metastātisku vai recidivējošu nesīkšūnu plaušu vēzi, kura histoloģiskā ainā nav pārsvarā plakanās šūnas.

Avastin kombinācijā ar alfa-2a interferonu indicēts pirmās izvēles ārstēšanai pacientiem ar progresējošu un/vai metastātisku nieru šūnu vēzi.

4.2 Devas un lietošanas veids

Vispārēja informācija

Avastin jāievada pretaudzēju medikamentu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Ir ieteicams turpināt terapiju līdz pamatslimības progresēšanai.

Sākumdeva 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.

Neievadīt kā intravenozu trieciendevu vai *bolus*.

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, ievadot intravenozas infūzijas veidā ir 5 mg/kg vai 10 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi 2 nedēļās vai 7,5 mg/kg vai 15 mg/kg ķermeņa masas, ievadot vienu reizi 3 nedēļās.

Nevēlamu blakusparādību gadījumā nav ieteicams samazināt devu. Ja nepieciešams, terapija vai nu pilnīgi jāpārtrauc, vai īslaicīgi jāatliek kā norādīts apakšpunktā 4.4.

Metastātisks krūts vēzis (mKV)

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

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV)

Avastin lieto papildu ķīmijterapijai ar platīnu saturošiem līdzekļiem līdz pat 6 ārstēšanas cikliem, kam seko Avastin monoterapija līdz slimības progresēšanai.

Ieteicamā Avastin deva ir 7,5 mg/kg vai 15 mg/kg ķermeņa masas reizi 3 nedēļās intravenozas infūzijas veidā.

Klīniskais ieguvums NSŠPV pacientiem pierādīts lietojot gan 7,5 mg/kg, gan 15 mg/kg devu. Sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā 5.1. *Farmakodinamiskās īpašības, nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV).*

Progresējošs un/vai metastātisks nieru šūnu vēzis (mNŠV)

Ieteicamā Avastin deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas, ko lieto reizi 2 nedēļās intravenozas infūzijas veidā.

Īpašas pacientu grupas

Bērni un pusaudži: drošība un efektivitāte bērniem un pusaudžiem nav noteikta. 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 traucējumi: nav pētīta drošība un efektivitāte pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem.

Aknu funkciju traucējumi: nav pētīta drošība un efektivitāte pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru palīgvielu.
- Paaugstināta jutība pret Ķīnas kāmjū olnīcu (*Chinese hamster ovary* - CHO) šūnu preparātiem 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.

Fistulas (skatīt apakšpunktu 4.8)

Avastin terapijas laikā pacientiem var būt paaugstināts fistulu rašanās risks. Pilnībā pārtrauciet Avastin lietošanu pacientiem ar TE (traheozofageālu) vai jebkādu 4. pakāpes fistulu. Par Avastin lietošanas turpināšanu pacientiem ar cita veida fistulām informācija ir ierobežota. Gadījumā, ja fistula ir iekšējos orgānos, bet tās izcelsme nav saistīta ar kuņģa zarnu-traktu, jāapsver Avastin lietošanas pārtraukšana.

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 sadzījusī. Pacientiem, kam terapijas laikā bijušas brūces dzīšanas komplikācijas, ārstēšana jāpārtrauc līdz brūce ir pilnīgi sadzījusī. 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. Iepriekš esoša hipertensija atbilstoši jāārstē pirms Avastin terapijas uzsākšanas. Nav informācijas par Avastin iedarbību pacientiem, kam terapijas sākumā ir nekontrolēta hipertensija. Parasti iesaka kontrolēt asinsspiedienu terapijas laikā.

Lielākā daļā gadījumu hipertensija tika atbilstoši ārstēta ar standarta antihipertensīvu terapiju atbilstoši slimnieka individuālai situācijai. Diurētisku līdzekļu lietošana hipertensijas ārstēšanai nav ieteicama pacientiem, kas saņem ķīmijterapijas shēmu ar cisplatīnu saturošiem līdzekļiem. Avastin terapija pilnīgi jāpārtrauc, ja medicīniski nozīmīgu hipertensiju nevar atbilstoši kontrolēt ar antihipertensīvu terapiju, vai ja pacientam attīstās 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, citu starpā, var izpausties ar šādām izpausmēm un simptomiem: krampjiem, galvassāpēm, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, redzes traucējumiem vai kortikālu aklumu ar vai bez vienlaicīgas hipertensijas. RPLS diagnozi jāpāstiprina ar smadzeņu vizualizācijas 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 pavisam 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.

Venoza trombembolija (skatīt apakšpunktu 4.8)

Avastin terapijas laikā pacienti var būt venozas trombembolijas, tostarp plaušu embolijas rašanās risks. Avastin lietošana jāpārtrauc pacientiem ar dzīvību apdraudošu (4. pakāpes) plaušu emboliju, pacientus ar ≤ 3. pakāpes emboliju rūpīgi jāuzrauga.

Asiņošana

Nebija iespējams pilnīgi novērtēt CNS asiņošanas 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, ir 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 3. vai augstākas pakāpes 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 nesēn 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, viņiem iepriekš tika veikta kreisās krūšu kurvja sienas staru terapija, vai bija citi SSM riska faktori, piemēram, iepriekš bijusi koronāra sirds slimība vai vienlaicīga kardiotoksiska terapija.

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

Pretaudzēju līdzekļu ietekme uz bevacizumaba farmakokinētiku

Pamatojoties uz populācijas FK analīžu rezultātiem, netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība vienlaikus lietotai ķīmijterapijai ar Avastin. Avastin klirensa atšķirības pacientiem, kas tika ārstēti ar Avastin monoterapiju, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma Avastin kombinācijā ar bolus IFL shēmu, nebija. Citu vienlaikus lietotu ķīmijterapijas līdzekļu ietekme uz Avastin klirensu uzskatāma par klīniski nenozīmīgu.

Bevacizumaba ietekme uz citu pretaudzēju līdzekļu farmakokinētiku

Speciāla divu zāļu mijiedarbības pētījuma rezultāti liecināja, ka bevacizumabs nenozīmīgi ietekmē irinotekāna un tā aktīvā metabolīta SN38 farmakokinētiku.

Viena pacientu ar metastātisku kolorektālu vēzi pētījuma i rezultāti liecināja, ka bevacizumabs nenozīmīgi ietekmē kapecitabīna un tā metabolītu farmakokinētiku un oksaliplatīna farmakokinētiku, kā noteikts, nosakot brīvo un kopējo platīna daudzumu.

Viena pacientu ar nieru vēzi pētījuma rezultāti liecināja, ka bevacizumabs nenozīmīgi ietekmē alfa-2a interferona farmakokinētiku.

Iespējamā bevacizumaba ietekme uz cisplatīna un gemcitabīna farmakokinētiku tika pētīta pacientiem ar neplakanšūnu NSŠPV. Pētījuma rezultāti neliecina par nozīmīgu bevacizumaba ietekmi uz cisplatīna farmakokinētiku. Izteiktās atšķirības dēļ katra pacienta organismā un ierobežotās paraugkopas dēļ šī pētījuma rezultāti neļauj izdarīt pārliecinošus secinājumus par bevacizumaba ietekmi uz gemcitabīna farmakokinētiku.

Vienlaicīgas staru terapijas un Avastin lietošanas drošība un efektivitāte nav noskaidrota.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Nav datu par Avastin lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta toksiska ietekme uz reproduktivitāti, tostarp iedzimtas kroplības (skatīt apakšpunktu 5.3). Kā zināms, IgG šķērso placentu, un ir paredzams, ka Avastin kavē augļa angiogēzi un tādējādi var izraisīt iedzimtas anomālijas, 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 vairāk kā 3 500 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);
- asiņošana, 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 sāpes vēderā.

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 vislielākajam 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 (piemēram, plauktu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms, lietojot kapecitabīnu, un perifēra sensorā neiropātija, lietojot paklitakselu vai oksaliplatīnu); 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 ($\geq 2\%$ atšķirība starp pētījuma grupām vismaz vienā klīniskā pētījumā)</i>		<i>Visu pakāpju reakcijas ($\geq 10\%$ 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 Trombocitopēnija Neitropēnija	Febrila neitropēnija Anēmija	
<i>Metabolisma un barošanās traucējumi</i>		Dehidratācija	Anoreksija
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Perifēra sensora neiropātija	Cerebrovaskulārs traucējums Sinkope Miegainība Galvassāpes	Garšas sajūtas pārmaiņas Galvassāpes
<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 Asiņošana	Hipertensija
<i>Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības</i>		Plaušu embolija Aizdusa Hipoksija Deguna asiņošana	Aizdusa Deguna asiņošana Iesnas
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Caureja Slikta dūša Vemšana	Zarnu perforācija Ileuss Zarnu nosprostojums Sāpes vēderā Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums Stomatīts Taisnās zarnas asiņošana
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		Plauktu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms	Eksfoliatīvs dermatīts Sausa āda Ādas krāsas pārmaiņas

<i>Orgānu sistēma (OS)</i>	<i>NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) 3. – 5. pakāpes reakcijas (≥2% atšķirība starp pētījuma grupām vismaz vienā klīniskā pētījumā)</i>		<i>Visu pakāpju reakcijas (≥10% atšķirība starp pētījuma grupām vismaz vienā klīniskā pētījumā)</i>
	<i>Ļoti bieži</i>	<i>Bieži</i>	<i>Ļoti bieži</i>
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>		Muskuļu vājums	
<i>Nieru un urīnceļu traucējumi</i>		Proteinūrija Urīnceļu infekcija	Proteinūrija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Astēnija Nogurums	Sāpes Letarģija	Paaugstināta temperatūra Astēnija Sāpes

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

Sīkāka informācija par atsevišķām nopietnām zāļu blakusparādībām

Gastrointestinālās perforācijas (skatīt apakšpunktu 4.4)

Avastin lietošana ir saistīta ar smagiem gastrointestinālās perforācijas vai fistulas gadījumiem (skatīt arī apakšpunktā *Fistulas*).

Gastrointestinālā perforācija tika novērota klīniskos pētījumos mazāk nekā 1% pacientu ar metastātisku krūts vēzi vai 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 izpausmes 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.

Fistulas (skatīt apakšpunktu 4.4)

Avastin lietošana ir bijusi saistīta ar smagiem fistulu gadījumiem, tai skaitā nāves gadījumiem.

Klīniskos pētījumos ziņots par gastrointestinālās fistulas rašanos līdz 2% pacientu ar metastātisku kolorektālu vēzi, retāk ziņots par fistulas rašanos arī pacientiem ar cita veida vēzi. Retāk (≥ 0,1% līdz < 1%) tika saņemti ziņojumi par cita veida fistulām, kas bija radušās ārpus kuņģa un zarnu trakta (piemēram, bronhopleirālas, uroģenitālas un žultsceļu fistulas), dažādās indikāciju grupās. Par fistulu rašanos saņemti ziņojumi arī pēc zāļu nonākšanas tirgū.

Par šādām blakusparādībām ziņots dažādos terapijas laika posmos – no vienas nedēļas līdz vairāk nekā 1 gadam pēc Avastin terapijas sākšanas, bet vairums gadījumu bija pirmajos 6 terapijas mēnešos.

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, bet tās netika novērotas nevienam pacientam, kas saņēma tikai paklitakselu.

Hipertensija (skatīt apakšpunktu 4.4)

Ar Avastin ārstētajiem pacientiem klīniskos pētījumos ir novērota hipertensijas (visu pakāpju) 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 3,0% līdz 17,9%. 4. pakāpes hipertensija (hipertensīvā krīze) radās līdz pat 1,0% pacientu, kas tika ārstēti ar Avastin un ķīmijterapiju, salīdzinot ar līdz 0,2% pacientu, kas tika ārstēti tikai ar to pašu ķīmijterapiju.

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, pamatslīmību 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 vienlaicīgas hipertensijas.

Proteīnūrija (skatīt apakšpunktu 4.4)

Klīniskos pētījumos tika ziņots par proteīnūriju robežās no 0,7% līdz 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 < 3% ārstēto pacientu: tomēr pacientiem, kam tika ārstēta progresējoša un/vai metastātiska nieru šūnu karcinoma, tā bija līdz 7% 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. Pirms Avastin terapijas uzsākšanas ieteicama proteīnūrijas pārbaude. Lielākajā daļā klīnisko pētījumu olbaltumu līmenis urīnā $\geq 2\text{g}/24$ stundās izraisīja Avastin aizturi, līdz līmenis normalizējās < 2 g/24 stundās.

Asiņošana (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 (skatīt apakšpunktu 4.4)

Liela apjoma vai masīva plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana tika novērota pētījumos galvenokārt pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV). Iespējamie riska faktori bija plakanās šūnas histoloģijā, ārstēšana ar pretreimatiskāmu/pretiekaisuma zālēm, ārstēšana ar antikoagulantiem, iepriekš veikta staru terapija, Avastin terapija, ateroskleroze anamnēzē, centrāla audzēja lokalizācija un audzēju kavitācija pirms terapijas vai tās laikā. Vienīgie mainīgie raksturlielumi, kam bija statistiski nozīmīga korelācija ar asiņošanu, bija Avastin terapija un plakanās šūnas histoloģijā. Pacienti ar NSŠPV ar plakanām

šūnām vai jauktu šūnu tipu ar galvenokārt plakanām šūnām histoloģijā tika izslēgti no turpmākiem pētījumiem, bet pacienti ar nezināmu audzēja histoloģiju tika iekļauti.

Pacientiem ar NSSPV, kas izslēgti galvenokārt plakano šūnu dēļ histoloģijā, tika novēroti visu pakāpju traucējumi ar biežumu līdz pat 9%, ja viņi tika ārstēti ar Avastin un ķīmijterapiju, salīdzinot ar 5% pacientu, kas ārstēti tikai ar ķīmijterapiju. 3. – 5. pakāpes traucējumi tika novēroti līdz pat 2,3% pacientu, kas ārstēti ar Avastin un ķīmijterapiju, salīdzinot ar < 1% tikai ķīmijterapijas lietošanas gadījumā. Liela apjoma vai masīva plaušu asiņošana/asiņu atkrēpošana var rasties pēkšņi, un līdz pat 2/3 nopietnu plaušu asiņošanu beidzas letāli.

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. Klīniskie drošības dati liecina, ka nelielas ādas un gļotādas asiņošanas (piemēram, deguna asiņošanas) biežums var būt atkarīgs no devas.

Ir bijuši arī retāki citas lokalizācijas nelielas ādas un gļotādu asiņošanas gadījumi, piemēram, smaganu asiņošana vai asiņošana no maksts.

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 līdz 3,8% ar Avastin ārstētās grupās, salīdzinot ar līdz pat 1,7% 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 11% (11/100) pacientu, salīdzinot ar 5,8% (6/104) ķīmijterapijas kontroles grupā.

Venozā trombembolija

Vēnu trombembolijas gadījumu biežums klīniskajos 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.

Klīniskajos 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.

Ziņots par 3. – 5. smaguma pakāpes vēnu trombembolijas gadījumiem līdz pat 7,8% pacientu, kas ārstēti ar ķīmijterapiju kombinācijā ar bevacizumabu, salīdzinot ar līdz pat 4,9% pacientu, kas ārstēti tikai ar ķīmijterapiju.

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. Divos III fāzes pētījumos (AVF2119g un E2100) pacientiem ar metastātisku krūts vēzi tika novērota 3. vai augstākas pakāpes SSM biežuma palielināšanās, lietojot Avastin. SSM biežums pacientiem, kas ārstēti ar Avastin, bija robežās no 2,9% līdz 3,5%, salīdzinot ar līdz pat 1,4% kontrolgrupās. 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.

Citas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pēcreģistrācijas laikā: deguna starpsienas perforācija, plaušu hipertensija.

Vecāka gadagājuma pacienti

Randomizētos klīniskos pētījumos vecums virs 65 gadiem bija saistīts ar palielinātu arteriālās trombembolijas, tostarp insulta, pārejošu išēmisko lēkmju un miokarda infarkta. Citas reakcijas ar lielāku biežumu tika novērotas pacientiem vecākiem par 65 gadiem: 3. – 4. pakāpes leukopēnija un trombocitopēnija; un visu pakāpju neitropēnija, caureja, slikta dūša, galvassāpes un nogurums, salīdzinot ar ≤ 65 gadus veciem pacientiem, ārstējot ar Avastin (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8., sadaļā *Trombembolija*).

Vecāka gadagājuma (> 65 gadi) pacientiem, kas lietoja Avastin, nepalielinājās citu reakciju, tostarp gastrointestinālās perforācijas, brūces dzīšanas komplikāciju, 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 leukocītu skaits un proteīnūrija var būt saistīti ar Avastin terapiju.

Klīniskos pētījumos pacientiem, kas tika ārstēti ar Avastin šādas laboratorisko rādītāju 3. un 4. pakāpes novirzes novēroja, vismaz ar 2% atšķirību, salīdzinot ar attiecīgajām kontrolgrupām: hiperglikēmija, pazemināts hemoglobīna līmenis, hiperkaliēmija, hiponatriēmija, samazināts leukocītu skaits, paaugstināts starptautiskais normalizētais koeficients (INR).

4.9 Pārdozēšana

Lielākā cilvēkiem pārbaudītā deva (20 mg/kg ķermeņa masas, intravenozi reizi 2 nedēļās) 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), galveno vaskuloģenēzes un angiogēnēzes veicinātāju, un tādējādi kavē AEAF saistīšanos ar receptoriem Flt-1 (AEAFR-1) un KDR (AEAFR-2) uz endotēlija šūnu virsmas. AEAF bioloģiskās aktivitātes neitralizēšana samazina audzēju vaskularizāciju, normalizē atlikušo audzēja asinsvadu sistēmu un inhibē jaunu audzēja asinsvadu veidošanos, 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 priekšdziedzera vēzi. Tika kavēta metastāžu veidošanās un samazināta mikrovaskulārā caurlaidība.

Klīniskā efektivitāte

Metastātiska resnās un taisnās zarnas karcinoma (mRTZK)

Ieteicamās devas (5 mg/kg 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 divām ķīmijterapijas shēmām:

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

Tika veikti divi papildus pētījumi metastātiskas taisnās un resnās zarnas karcinomas pirmās izvēles terapiju (NO16966) un otrās izvēles terapiju (E3200), kur Avastin nozīmēja sekojošā dozēšanas shēmā, kombinācijā ar FOLFOX-4 (5FU/LV/Oksaliplatīns) un XELOX (kapecitabīns/oksaliplatīns):

- NO16966: Avastin 7,5 mg/kg ķermeņa masas ik 3 nedēļas kombinācijā ar perorālo kapecitabīnu un intravenozo oksaliplatīnu (XELOX) vai Avastin 5 mg/kg ķermeņa masas ik 2 nedēļas kombinācijā ar leikovorīnu plus 5-fluoruracilu bolus veidā, kam sekoja 5-fluoruracila infūzija ar oksaliplatīnu intravenozi (FOLFOX-4).
- E3200: Avastin 10 mg/kg ķermeņa masas ik 2 nedēļas kombinācijā ar leikovorīnu un 5-fluoruracilu bolus veidā, kam sekoja 5-fluoruracila infūzija ar oksaliplatīnu intravenozi (FOLFOX-4).

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). 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.

Šajā pētījumā primārās efektivitātes mainīgais lielums bija kopējā dzīvildze. Avastin pievienošana IFL radīja statistiski nozīmīgu kopējās dzīvildzes, dzīvildzes bez progresijas un vispārējās atbildes reakcijas rādītāja palielināšanos (skatīt 2. 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 2. tabulā.

2. tabula AVF2107g pētījuma efektivitātes rezultāti

	AVF2107g	
	1. grupa IFL + Placebo	2. grupa IFL + Avastin ^a
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 ^b	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 rādītājs		
Rādītājs (%)	34,8	44,8
95% TI	30,2–39,6	39,9–49,8
	(p vērtība = 0,0036)	

^a 5 mg/kg ik 2 nedēļas

^b Attiecībā pret kontroles grupu

110 trešās grupas pacientiem (5-FU/FA + Avastin) pirms grupas terapijas pārtraukšanas, vidējā kopējā dzīvildze bija 18,3 mēneši un vidējā dzīvildze bez progresijas - 8,8 mēneši.

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. 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. 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.

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 rādītājs un dzīvildze bez progresijas. Pievienojot Avastin (5 mg/kg ik 2 nedēļas) 5-FU/FA, palielinājās objektīvais atbildes reakcijas rādītājs, palielinājās dzīvildze bez progresijas, un bija vērojama dzīvildzes palielināšanās tendence, salīdzinot ar 5-FU/FA ķīmijterapiju (skatīt 3. 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 3. tabulā.

3. tabula AVF0780g un AVF2192g pētījumu efektivitātes rezultāti

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Avastin ^a	5-FU/FA + Avastin ^b	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 ^c	-	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 rādītājs					
Rādītājs (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 percentiles (mēneši)	5,5 – NS	6,1 – NS	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

^a 5 mg/kg ik 2 nedēļas

^b 10 mg/kg ik 2 nedēļas

^c Attiecībā pret kontroles grupu

NS = nesasniegts.

NO16966

Šis bija III fāzes, randomizēts, dubultakls (bevacizumabam) klīniskais pētījums, kurā tika novērtēts Avastin 7,5 mg/kg kombinācijā ar perorālo kapecitabīnu un IV oksaliplatīnu (XELOX), nozīmējot 3 nedēļu kursā; vai Avastin 5 mg/kg kombinācijā ar leikovorīnu un 5-fluoruracilu bolusa veidā, kam sekoja 5-fluoruracila infūzija ar IV oksaliplatīnu (FOLFOX-4), nozīmējot ik 2 nedēļas. Pētījums sastāvēja no 2 daļām: sākotnējā atvērtā 2 grupu daļa (I daļa), kurā pacienti tika randomizēti divās dažādās terapijas grupās (XELOX un FOLFOX-4) un sekojoša 2 x 2 faktoriāla 4 grupu daļa (II daļa), kurā pacienti tika randomizēti 4 terapijas grupās (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4 + Avastin). II daļā terapija tika nozīmēta pēc dubultaklā principa attiecībā uz Avastin.

Pētījuma II daļā apmēram 350 pacienti tika randomizēti katrā no 4 pētījuma grupām.

4. tabula NO16966 (mKRK) pētījuma terapijas shēma

	Terapija	Sākumdeva	Shēma
FOLFOX-4 Vai FOLFOX-4 + Avastin	Oksaliplatīns	85 mg/m ² IV 2 h	Oksaliplatīns 1. dienā
	Leikovorīns	200 mg/m ² IV 2 h	Leikovorīns 1. un 2. dienā
	5-Fluoruracils	400 mg/m ² IV bolus, 600 mg/m ² IV 22 h	5-Fluoruracils IV bolus/infūzija katrs 1. un 2. dienā
	Placebo vai Avastin	5 mg/kg IV 30-90 min	1. dienā, pirms FOLFOX-4, katras 2 nedēļas
XELOX vai XELOX + Avastin	Oksaliplatīns	130 mg/m ² IV 2 h	Oksaliplatīns 1. dienā
	kapecitabīns	1000 mg/m ² perorāli 2x dienā	Kapecitabīns perorāli 2x dienā 2 nedēļas (kam seko 1 nedēļa bez terapijas)
	Placebo vai Avastin	7.5 mg/kg IV 30-90 min	1. dienā, pirms XELOX terapijas 3 nedēļu kurss
5-Fluoruracils IV bolusa injekcija tūlīt pēc leikovorīna			

Pētījuma primārais efektivitātes rādītājs bija dzīvildze bez progresijas. Šajā pētījumā bija divi primārie mērķi: parādīt, ka XELOX nebija mazvērtīgāks par FOLFOX-4 un parādīt, ka Avastin kombinācijā ar FOLFOX-4 vai XELOX ķīmijterapiju ir efektīvāks par ķīmijterapiju vienu pašu. Tika sasniegti abi primārie mērķi:

- i) XELOX kombinācijas grupa, salīdzinot ar FOLFOX-4 kombinācijas grupu kopumā uzrādīja ne sliktākus rezultātus attiecībā uz dzīvildzi bez progresijas un kopējo dzīvildzi, protokolam atbilstošā populācijā.
- ii) kopumā, salīdzinot dzīvildzi bez progresijas ITT (terapijai paredzētā populācijā), tika konstatēts Avastin saturošās grupas pārkums pret ķīmijterapijas grupu (5. tabula).

Sekundārā PFS analīze, pamatojoties uz „uz terapiju” balstītas atbildes reakcijas izvērtējumu, apstiprināja ievērojamu klīniskā ieguvuma pārkumu pacientiem Avastin terapijas grupā (analīze parādīta 5. tabulā), kas balstās uz statistiski ticamu ieguvumu apvienotā analīzē.

**5. tabula Galvenie efektivitātes rezultāti pārākuma analīzei
(ITT populācija, NO16966 pētījums)**

Rezultāts (mēneši)	FOLFOX-4 vai XELOX+ Placebo(n=701)	FOLFOX-4 vai XELOX+ Bevacizumab (n=699)	P vērtība
Primārais rezultāts			
Vidējais PFS**	8.0	9.4	0.0023
Riska koeficients (95% ticamības intervāls)a	0.83 (0.72–0.95)		
Sekundārais rezultāts			
Vidējais PFS (terapijas laikā)**	7.9	10.4	<0.0001
Riska koeficients (95% ticamības intervāls (TI))	0.63 (0.52-0.75)		
Vispārējās atbildes reakcijas rādītājs (pētn. vērtējums)**	49.2%,	46.5%	
Vidējā kopējā dzīvildze*	19.9	21.2	0.0769
Riska koeficients (95% ticamības intervāls)	0.89 (0.76-1.03)		

* Kopējās dzīvildzes analīze uz klīnisko datu nolaišanās brīdi 2007. gada 31. janvārī

** Primārā analīze uz klīnisko datu nolaišanās brīdi 2006. gada 31. janvārī
a relatīvi attiecībā uz kontroles grupu

FOLFOX terapijas apakšgrupā, vidējais PFS bija 8,6 mēneši placebo grupā un 9,4 mēneši bevacizumaba terapijas grupā, RA = 0,89 (riska attiecība), 97,5% TI=[0,73; 1,08]; p-vērtība = 0,1871, attiecīgie rezultāti XELOX terapijas apakšgrupā bija 7,4 pret 9,3 mēneši, RA=0,77, 97,5% TI=[0,63; 0,94]; p-vērtība = 0,0026.

FOLFOX terapijas apakšgrupā vidējā kopējā dzīvildze bija 20,3 mēneši placebo un 21,2 mēneši bevacizumaba terapijas grupā, RA = 0,94 (riska attiecība), 97,5% TI=[0,75; 1,16]; p-vērtība = 0,4937 attiecīgie rezultāti XELOX terapijas apakšgrupā bija 19,2 pret 21,4 mēneši, RA=0,84, 97,5% TI=[0,68; 1,04]; p-vērtība = 0,0698.

ECOG E3200

Šis bija III fāzes, randomizēts, dubultakls, aktīvi kontrolēts klīniskais pētījums, kurā tika novērtēts Avastin 10 mg/kg kombinācijā ar leukovorīnu un 5-fluoruracilu bolusā un pēc tam 5-fluoruracila infūziju ar oksaliplatīnu IV (FOLFOX-4), nozīmējot pēc 2 nedēļu shēmas iepriekš ārstētiem pacientiem (otrā izvēle) ar progresējošu kolorektālo vēzi. Ķīmijterapijas grupā FOLFOX nozīmēja tajā pašā devā un shēmā kā parādīts 4. tabulā pētījumam NO16966.

Pētījuma primārie efektivitātes rādītāji bija kopējā dzīvildze, kas noteikta kā laiks no randomizācijas brīža līdz nāvei jebkura iemesla dēļ. Tika randomizēti astoņi simti deviņdesmit divi pacienti (292 FOLFOX-4, 293 Avastin+FOLFOX 4 un 244 Avastin monoterapija). Avastin pievienošanas FOLFOX-4 rezultātā statistiski nozīmīgu pagarinājās dzīvildze. Tika novērota arī statistiski nozīmīga dzīvildzes bez progresijas pagarināšanās un vispārējās atbildes reakcijas rādītāja uzlabošanās.

6. tabula E3200 pētījuma efektivitātes rezultāti

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin ^a
Pacientu skaits	292	293
Kopējā dzīvildze		
Vidējais laiks (mēneši)	10,8	13,0
95% ticamības intervāls	10.12 – 11.86	12.09 – 14.03
Riska koeficients ^b	0,751 (p vērtība = 0,0012)	
Dzīvildze bez progresijas		
Vidējais laiks (mēneši)	4,5	7,5
Riska koeficients	0,518 (p vērtība < 0,0001)	
Vispārējās atbildes reakcijas rādītājs		
Rādītājs	8,6%	22,2%
	(p vērtība = 0,0036)	

^a 10 mg/kg ik 2 nedēļas

^b Attiecībā pret kontroles grupu

Nav būtiskas atšķirības starp kopējo dzīvildzi pacientiem, kuri saņēma Avastin monoterapiju, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma FOLFOX-4. Dzīvildze bez progresijas un vispārējās atbildes reakcijas rādītājs Avastin monoterapijas grupā bija zemāks nekā FOLFOX-4 grupā.

Avastin atkārtotas terapijas priekšrocības metastātiska kolorektāla vēža pacientiem, kuri pirms tam saņēmuši Avastin terapiju, randomizētos klīniskos pētījumos netika ņemtas vērā.

Metastātisks krūts vēzis (mKV)

E2100 pētījums bija atklāts, randomizēts, aktīvi kontrolēts, daudzcentru klīniskais pētījums Avastin kombinācijas ar paklitakselu novērtēšanai lokāli recidivējoša vai metastātiska krūts vēža gadījumā pacientēm, kas iepriekš nebija saņēmušas ķīmijterapiju lokāli recidivējošas vai metastātiskas slimības gadījumā. Pacientes tika randomizētas tikai paklitaksela (90 mg/m² 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 metastātiskas 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). Papildus tika veikts arī neatkarīgs primārā galarezultāta novērtējums. Šā pētījuma rezultāti norādīti 7. tabulā.

7. tabula. E2100 pētījuma efektivitātes rezultāti:

Dzīvildze bez progresijas				
	Pētnieka novērtējums*		IRF novērtējums	
	Paklitaksels (n=354)	Paklitaksels/Avastin (n=368)	Paklitaksels (n=354)	Paklitaksels/Avastin (n=368)
Vidējā DBP (mēneši)	5,8	11,4	5,8	11,3
RK (95% TI)	0,421 (0,343 ; 0,516)		0,483 (0,385 ; 0,607)	
p-vērtība	<0,0001		<0,0001	
Atbildreakcijas rādītājs (pacientiem ar novērtējamu slimību)				
	Pētnieka novērtējums		IRF novērtējums	
	Paklitaksels (n=243)	Paklitaksels/Avastin (n=229)	Paklitaksels (n=243)	Paklitaksels /Avastin (n=229)
Pacienti ar objektīvu atbildreakciju %	23,4	48,0	22,2	49,8
p-vērtība	<0,0001		<0,0001	

* primārā analīze

Kopējā dzīvildze		
	Paklitaksels (n=354)	Paklitaksels/Avastin (n=368)
Vidējā KD (mēneši)	24,8	26,5
RK (95% TI)	0,869 (0,722 ; 1,046)	
p-vērtība	0,1374	

Klīniskais Avastin lietošanas ieguvums, kas novērtēts ar DBP, tika novērots visās iepriekš norādītajās pārbaudāmajās apakšgrupās (tostarp starplaiks bez slimības, metastātisku vietu skaits, iepriekš saņemta adjuvanta ķīmijterapija un estrogēnu receptoru (ER) statuss).

Nesīkšņu plaušu vēzis (NSŠPV)

Avastin drošība un efektivitāte papildu platīnu saturošai ķīmijterapijai pirmās izvēles terapijā pacientiem ar neplakanšūnu nesīkšņu plaušu vēzi (NSŠPV) tika pētīta E4599 un BO17704 pētījumos. Vispārējais dzīvildzes ieguvums pierādīts pētījumā E4599 ar bevacizumaba 15 mg/kg devu reizi 3 nedēļās. BO17704 pētījums parādīja, ka gan 7,5 mg/kg, gan 15 mg/kg bevacizumaba deva reizi 3 nedēļās palielina dzīvildzi bez slimības progresēšanas un atbildreakcijas raksturlielumu. Īsā novērošanas perioda dēļ BO17704 pētījumā nav iespējams izdarīt secinājumus par kopējās dzīvildzes ieguvumu.

E4599 bija atklāts, randomizēts, aktīvi kontrolēts, daudzcentru klīniskais pētījums, kurā vērtēja Avastin pirmās izvēles terapijai pacientiem ar lokāli progresējošu (IIIb stadijas ar ļaundabīgu izsvīdumu pleirā), metastātisku vai recidivējošu NSŠPV, kam histoloģijā galvenokārt nav plakanās šūnas.

Pacienti tika randomizēti platīnu saturošai ķīmijterapijai (200 mg/m² paklitaksela un karboplatīna AUC = 6,0, abus ievadot i.v. infūzijā) (PC) katra 3 nedēļas ilga cikla 1. dienā līdz pat 6 cikliem vai PC kombinācijā ar Avastin devā 15 mg/kg i.v. infūzijā katra 3 nedēļas ilga cikla 1. dienā. Pēc karboplatīna-paklitaksela ķīmijterapijas sešu ciklu pabeigšanas vai priekšlaicīgi pārtraucot ķīmijterapiju, pacienti no Avastin + karboplatīna-paklitaksela grupas turpināja lietot Avastin monoterapijā reizi 3 nedēļās līdz slimības progresēšanai. 878 pacienti tika randomizēti divās grupās.

Pētījuma laikā 32,2% (136/422) pacientu, kas saņēma pētījuma ārstēšanu, lietoja Avastin 7 – 12 reizes un 21,1% (89/422) pacientu lietoja Avastin 13 vai vairāk reizi.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildzes ilgums. Rezultāti minēti 8. tabulā.

8. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā E4599

	1. grupa	2. grupa
	Karboplatīns/ paklitaksels	Karboplatīns/ paklitaksels + Avastin 15 mg/kg reizi 3 nedēļās
Pacientu skaits	444	434
Kopēja dzīvildze		
Vidēji (mēneši)	10,3	12,3
Riska koeficients	0,80 (p=0,003) 95% TI (0,69; 0,93)	
Dzīvildze bez progresijas		
Vidēji (mēneši)	4,8	6,4
Riska koeficients	0,65 (p<0,0001) 95% TI (0,56; 0,76)	
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs		
Rādītājs (procenti)	12,9	29,0 (p<0,0001)

Pētnieciskā analizē Avastin labvēlīgā ietekme uz kopējo dzīvildzi bija mazāk izteikta pacientu apakšgrupā, kam histoloģijā nebija atklāta adenokarcinoma.

Pētījums BO17704 bija randomizēts, dubultakls III fāzes pētījums par Avastin papildu cisplatīnam un gemcitabīnam, salīdzinot ar placebo, cisplatīnu un gemcitabīnu pacientiem ar lokāli progresējošu (IIIb stadijas ar supraklavikulārām limfmezglu metastāzēm vai ar ļaundabīgu izsvīdumu pleirā vai perikardā), metastatisku vai recidivējošu neplakanšūnu NSŠPV, kam iepriekš nav veikta ķīmijterapija. Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez progresēšanas (DBP).

Pacienti tika randomizēti platīnu saturošai ķīmijterapijai, 80 mg/m² cisplatīna i.v. infūzijā 3 nedēļās ilga cikla 1. dienā un 1250 mg/m² gemcitabīna i.v. infūzijā 1. un 8. dienā līdz pat 6 cikliem (CG) ar placebo vai CG ar 7,5 vai 15 mg/kg Avastin i.v. infūzijā 3 nedēļās ilga cikla 1. dienā. Avastin lietojošās grupās pacienti saņēma Avastin monoterapijā reizi 3 nedēļās līdz slimības progresēšanai vai nepanesamai toksicitātei. Pētījuma rezultāti liecina, ka 94% (277 / 296) piemērotu pacientu saņēma bevacizumaba monoterapiju 7. ciklā.

Efektivitātes rezultāti minēti 9. tabulā.

9. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā BO17704

	Cisplatīns/gemcitabīns + placebo	Cisplatīns/gemcitabīns + Avastin 7,5 mg/kg reizi 3 nedēļās	Cisplatīns/gemcitabīns + Avastin 15 mg/kg reizi 3 nedēļās
Pacientu skaits	347	345	351
Dzīvildze bez progresijas			
Vidēji (mēneši)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Riska koeficients		0,75 [0,62;0,91]	0,82 [0,68;0,98]
Labākais kopējais atbildreakcijas rādītājs^a	20,1%	34,1% (p< 0,0001)	30,4% (p=0,0023)

a pacienti ar novērtējamu slimību sākumā

Progresējošs un/vai metastātisks nieru šūnu vēzis (mNŠV)

Avastin kombinācijā ar alfa-2a interferonu progresējoša un/vai metastātiska nieru šūnu vēža (BO17705) pirmās izvēles ārstēšanā

III fāzes randomizēts dubultmaskēts pētījums tika veikts, lai novērtētu Avastin efektivitāti un drošumu kombinācijā ar alfa-2a interferonu (IFN, Roferon®), salīdzinot ar alfa-2a IFN monoterapiju pirmās izvēles ārstēšanā mNŠV gadījumā. 649 randomizētiem pacientiem (641 ārstēts) funkcionālais stāvoklis pēc Karnofsky (*Karnofsky Performance Status*, KPS) bija $\geq 70\%$, nebija metastāžu CNS un bija atbilstoša orgānu darbība. Pacientiem sakarā ar primāru nieru šūnu vēzi bija veikta nefrektomija. 10 mg/kg Avastin lietoja ik pēc 2 nedēļām, līdz slimības progresēšanai. Alfa-2a IFN lietoja līdz pat 52 nedēļām vai līdz slimības progresēšanai ar ieteikto sākumdevu 9 MSV trīs reizes nedēļā, pieļaujot devas samazināšanu līdz 3 MSV trīs reizes nedēļā 2 posmos. Pacienti tika iedalīti atbilstoši valstij un Mocera (*Motzer*) skalas punktu skaitam, un ārstēšanas grupas bija labi līdzsvarotas pēc prognostiskiem faktoriem. Datu izlasē bija 505 slimības progresēšanas gadījumi, 111 pacienti turpināja ārstēšanu, 287 ārstēšana tika pārtraukta (pētījuma ārstēšanas pārtraukšana BP dēļ bija 12% pacientu, kas saņēma IFN, salīdzinot ar 28% pacientu, kas saņēma alfa-2a IFN+Avastin) un 251 pacients nomira. Deviņdesmit septiņiem (97) pacientiem alfa-2a IFN grupā un 131 pacientam Avastin grupā samazināja alfa-2a IFN devu no 9 MSV līdz vai nu 6, vai 3 MSV trīs reizes nedēļā, kā iepriekš tika noteikts protokolā. Alfa-2a IFN devas samazināšana neietekmēja Avastin un alfa-2a IFN kombinācijas efektivitāti, pamatojoties uz gadījumu skaitu bez slimības progresijas laika periodā, kā liecina apakšgrupas analīzes. 131 pacientam Avastin + alfa-2a IFN grupā, kam pētījuma laikā samazināja un uzturēja alfa-2a IFN devu 6 vai 3 MSV, gadījumu skaits bez slimības progresijas 6, 12 un 18 mēnešī bija attiecīgi 73, 52 un 21%, salīdzinot ar 61, 43 un 17% vispārējā pacientu, kas saņēma Avastin + alfa-2a IFN, populācijā. Avastin pievienošana alfa-2a IFN nozīmīgi palielināja periodu bez slimības progresijas un objektīvo audzēja atbildes reakcijas rādītāju (10. tabula). Starpposma analīzes laikā kopējās dzīvildzes (KD) dati netika apkopoti.

10. tabula Efektivitātes rezultāti pētījumā BO17705

	BO17705	
	Placebo+ IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Pacientu skaits	322	327
Dzīvildze bez progresēšanas		
Vidēji (mēneši)	5,4	10,2
Riska koeficients	0,63	
95% TI	0,52; 0,75	
	(p vērtība < 0,0001)	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (%) pacientiem ar novērtējamu slimību		
n	289	306
Atbildes reakcijas rādītājs	12,8%	31,4%
	(p vērtība < 0,0001)	

^a alfa-2a interferons 9 MSV 3 reizes nedēļā

^b Bevacizumabs 10 mg/kg reizi 2 nedēļās

AVF2938

Randomizēts, dubultmaskēts, II fāzes klīniskais pētījums, kurā pētīts Avastin 10 mg/kg, lietojot reizi 2 nedēļās, un tāda pati Avastin deva kombinācijā ar 150 mg erlotiniba dienā pacientiem ar metastātisku gaišo šūnu NŠV. Kopumā ārstēšanai šajā pētījumā tika randomizēti 104 pacienti, 53 - Avastin 10 mg/kg lietošanai reizi 2 nedēļās kopā ar placebo un 51 - Avastin 10 mg/kg lietošanai reizi 2 nedēļās kopā ar 150 mg erlotiniba dienā. Primārā mērķa kritērija analīze liecināja, ka nav atšķirības starp Avastin + placebo grupu un Avastin + erlotiniba grupu (vidējais periods bez slimības progresijas 8,5, salīdzinot ar 9,9 mēnešiem). Septiņiem pacientiem katrā grupā bija objektīva atbildes reakcija. Erlotiniba pievienošana bevacizumabam neuzlaboja KD (RK = 1,764; p=0,1789), objektīvās atbildes reakcijas ilgumu (6,7, salīdzinot ar 9,1 mēnešiem) vai laiku līdz simptomu progresēšanai (RK = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890

Randomizēts II fāzes pētījums tika veikts, lai salīdzinātu bevacizumaba efektivitāti un drošumu, salīdzinot ar placebo. Kopumā 116 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 3 mg/kg bevacizumaba reizi 2 nedēļās (n=39), 10 mg/kg reizi 2 nedēļās; (n=37) vai placebo (n=40). Starpposma analīze liecināja, ka 10 mg/kg grupā, salīdzinot ar placebo grupu, būtiski pagarinājās laiks līdz slimības progresēšanai (riska koeficients 2,55; p<0,001). Laiks līdz slimības progresēšanai 3 mg/kg grupā, salīdzinot ar placebo grupu, nedaudz atšķīrās, atšķirības nozīmīgums bija šaubīgs. (riska koeficients 1,26; p=0,053). Četriem pacientiem bija objektīva (daļēja) atbildes reakcija, un visi šie pacienti saņēma 10 mg/kg bevacizumaba devu; KAR 10 mg/kg devai bija 10%.

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.

Sadale organismā

Pamatojoties 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 izkliedes 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}I -bevacizumaba vienreizējās i/v devas ievadīšanas liecināja, ka tā metabolisms bija līdzīgs paredzamajam natīvas IgG molekulas, kas nesaistās ar AEAF, metabolismam. Bevacizumaba metabolisms un eliminācija ir līdzīgi kā endogēnajam IgG, t.i., galvenokārt proteolītiskais katabolisms visā organismā, ieskaitot endotēlija šūnas, un nav pakļauts galvenokārt izvadīšanai caur nierēm un aknām. IgG saistīšanās ar FcRn receptoriem nodrošina aizsardzību pret šūnu metabolismu un ilgstošu terminālo eliminācijas pusperiodu.

Eliminācija

Bevacizumaba klīrenss bija 0,231 l/dienā. Centrālais izkliedes 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. Pacientiem ar zemu albumīna līmeni (≤ 29 g/l) un augstu sārmainās fosfatāzes līmeni (≥ 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: bevacizumaba farmakokinētika ir pētīta ierobežotam bērnu skaitam. Iegūtie farmakokinētikas dati liecina, ka bevacizumaba izkliedes tilpums un klīrenss bija līdzīgi kā pieaugušajiem ar norobežotiem audzējiem.

Nieru darbības traucējumi: nav veikti pētījumi, lai novērtētu bevacizumaba farmakokinētiku pacientiem ar pavājinātām nieru funkcijām, jo nieres nav nozīmīgākais bevacizumaba metabolisma vai izdalīšanās orgāns.

Aknu darbības traucējumi: nav veikti pētījumi, lai novērtētu bevacizumaba farmakokinētiku pacientiem ar pavājinātām aknu funkcijām, jo aknas nav nozīmīgākais bevacizumaba metabolisma vai izdalīšanās orgāns.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar *Macaca* pērtiķiem, kas ilga līdz 26 nedēļām, augšanas zonas 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 mutagēno un kancerogēno 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 teratogēns. Novērotā iedarbība ietver mātes un augļa ķermeņa masas samazināšanos, palielinātu augļa bojāejas gadījumu skaitu un palielinātu specifisku makroskopisku un iedzimtu skeleta deformāciju 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 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām līdz nepieciešamajam ievadīšanas tilpumam. Pagatavotā bevacizumaba šķīduma koncentrācijai jābūt robežās no 1,4 līdz 16,5 mg/ml.

Izmetiet neizlietoto daļu, jo produkts nesatur konservantus. Parenterāli lietojamie medikamenti pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, lai konstatētu sīkas daļiņas vai krāsas pārmaiņas.

Nav novērota Avastin un 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