

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

H A L M E D
20 - 09 - 2012
ODOBRENO

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Avastin 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 25 mg bevacizumaba.

Jedna bočica sadrži 100 mg bevacizumaba u 4 ml, odnosno 400 mg u 16 ml, što odgovara 1,4 do 16,5 mg/ml kada se razrijedi sukladno preporuci.

Bevacizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno DNK tehnologijom u jajnim stanicama kineskog hrčka.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedosmeđa tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Avastin (bevacizumab) je u kombinaciji s kemoterapijom na bazi fluoropirimidina namijenjen za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma.

Avastin je u kombinaciji s paklitakselom namijenjen za prvu liniju liječenja bolesnika s metastatskim karcinomom dojke. Za dodatne informacije o statusu HER2, vidjeti dio 5.1.

Avastin je u kombinaciji s kapecitabinom namijenjen za prvu liniju liječenja bolesnika s metastatskim karcinomom dojke za koje se liječenje drugim kemoterapijskim protokolima, uključujući taksane odnosno antracikline, ne smatra primjerenim. Lijekom Avastin u kombinaciji s kapecitabinom ne smiju se liječiti bolesnici koji su u proteklih 12 mjeseci u okviru adjuvantnog liječenja primali taksane ili antracikline. Za dodatne informacije o statusu HER2, molimo vidjeti dio 5.1.

Avastin je u kombinaciji s kemoterapijom na bazi spojeva platine namijenjen za prvu liniju liječenja bolesnika s neresektabilnim uznapredovalim, metastatskim ili recidivirajućim karcinomom pluća nemalih stanica u kojemu histološki ne prevladavaju skvamozne stanice.

Avastin je u kombinaciji s interferonom alfa-2a namijenjen za prvu liniju liječenja bolesnika s uznapredovalim i/ili metastatskim karcinomom bubrežnih stanica.

Avastin je u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom indiciran za prvu liniju liječenja uznapredovalog (FIGO stadiji IIIB, IIIC i IV) epitelnog karcinoma jajnika, karcinoma jajovoda i primarnog peritonealnog karcinoma.

4.2 Doziranje i način primjene

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

Ne preporučuje se smanjivanje doze zbog nuspojava. Ako je opravdano, liječenje treba trajno obustaviti ili privremeno prekinuti, kako je opisano u dijelu 4.4.

Metastatski karcinom kolona ili rektuma

Preporučena doza lijeka Avastin, primijenjenog u obliku intravenske infuzije, iznosi 5 mg/kg ili 10 mg/kg tjelesne težine jednom svaka 2 tjedna odnosno 7,5 mg/kg ili 15 mg/kg tjelesne težine jednom svaka 3 tjedna.

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Metastatski karcinom dojke

Preporučena doza lijeka Avastin je 10 mg/kg tjelesne težine jednom svaka dva tjedna ili 15 mg/kg tjelesne težine jednom svaka 3 tjedna, primijenjeno u obliku intravenske infuzije.

Liječenje se preporuča nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Karcinom pluća nemalih stanica (NSCLC)

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

Preporučena doza lijeka Avastin je 7,5 mg/kg ili 15 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svaka tri tjedna u obliku intravenske infuzije.

Klinička korist u bolesnika koji boluju od karcinoma pluća nemalih stanica dokazana je i uz dozu od 7,5 mg/kg i uz dozu od 15 mg/kg. Pojedinih potražite u dijelu 5.1 *Farmakodinamička svojstva, Karcinom pluća nemalih stanica (NSCLC)*. Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Uznapredovali i/ili metastatski karcinom bubrežnih stanica

Preporučena doza lijeka Avastin je 10 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svaka 2 tjedna u obliku intravenske infuzije.

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Epitelni karcinom jajnika, karcinom jajovoda i primarni peritonealni karcinom

Avastin se primjenjuje uz karboplatin i paklitaksel do 6 ciklusa liječenja, nakon čega se Avastin primjenjuje sam do progresije bolesti ili najdulje 15 mjeseci ili do pojave neprihvatljive toksičnosti, ovisno o tome što prije nastupi.

Preporučena doza lijeka Avastin je 15 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svaka 3 tjedna u obliku intravenske infuzije.

Posebne populacije

Starije osobe: Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Oštećenje bubrega: Nisu ispitivane sigurnost primjene i djelotvornost u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre: Nisu ispitivane sigurnost primjene i djelotvornost u bolesnika s oštećenjem jetre.

Pedijatrijska populacija

Nisu ustanovljene sigurnost primjene i djelotvornost bevacizumaba u djece i adolescenata. Nema relevantne primjene bevacizumaba u pedijatrijskoj populaciji u odobrenim indikacijama. Do sada dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1, 5.2 i 5.3, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Početna se doza mora primijeniti u obliku intravenske infuzije tijekom 90 minuta. Ako bolesnik dobro podnese prvu infuziju, drugu je moguće primijeniti tijekom 60 minuta. Ako bolesnik dobro podnese 60-minutnu infuziju, sve iduće infuzije mogu se primijeniti tijekom 30 minuta.

Avastin ne treba davati djeci starosti od 3 godine do mlađoj od 18 godina koja boluju od rekurentnog ili progresivnog glioma visokog stupnja malignosti, iz razloga upitne djelotvornosti (vidjeti dio 5.1 za rezultate pedijatrijskih ispitivanja).

Lijek se ne smije primijeniti brzom intravenskom injekcijom ili u obliku bolusa.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Za upute o razrijeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6. Infuzije lijeka Avastin ne smiju se primjenjivati niti miješati s otopinama glukoze. Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.
- Preosjetljivost na produkte jajnih stanica kineskog hrčka ili druga rekombinantna humana ili humanizirana protutijela.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Gastrointestinalne perforacije (vidjeti dio 4.8)

Bolesnici mogu biti izloženi povećanom riziku od nastanka gastrointestinalnih perforacija i perforacija žučnog mjehura tijekom liječenja lijekom Avastin. Intraabdominalni upalni proces može biti čimbenik rizika za gastrointestinalne perforacije u bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma, stoga je prilikom liječenja takvih bolesnika potreban oprez. U bolesnika u kojih dođe do gastrointestinalne perforacije liječenje treba trajno obustaviti.

Fistule (vidjeti dio 4.8)

Kada se liječe lijekom Avastin, bolesnici mogu biti izloženi povećanom riziku od nastanka fistula. Terapiju lijekom Avastin treba trajno obustaviti u bolesnika s traheozofagealnom fistulom ili bilo kojom fistulom stupnja 4. O nastavku primjene lijeka Avastin u bolesnika s drugim fistulama dostupni su ograničeni podaci.

U slučajevima razvoja unutarnje fistule izvan GI trakta, potrebno je razmotriti prestanak primjene lijeka Avastin.

Komplikacije pri zacjeljivanju rana (vidjeti dio 4.8)

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

Hipertenzija (vidjeti dio 4.8)

U bolesnika liječenih lijekom Avastin opažena je veća incidencija hipertenzije. Klinički podaci o sigurnosti primjene upućuju na to da incidencija hipertenzije vjerojatno ovisi o dozi. Prije početka

liječenja lijekom Avastin postojeću hipertenziju treba odgovarajuće regulirati. Nema informacija o učinku lijeka Avastin na bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom u vrijeme početka liječenja. Općenito se preporučuje tijekom terapije kontrolirati krvni tlak.

U većini slučajeva hipertenzija je bila dobro kontrolirana standardnom antihipertenzivnom terapijom, sukladnom potrebama pojedinog bolesnika. Uporaba diuretika za regulaciju hipertenzije ne preporučuje se u bolesnika koji primaju kemoterapiju na bazi cisplatina. Avastin treba trajno obustaviti ako se medicinski značajna hipertenzija ne može odgovarajuće kontrolirati antihipertenzivima, ili ako se u bolesnika razvije hipertenzivna kriza ili hipertenzivna encefalopatija.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (vidjeti dio 4.8)

U bolesnika liječenih lijekom Avastin rijetko je zabilježena pojava znakova i simptoma povezanih sa sindromom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (engl. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, RPLS*), rijetkog neurološkog poremećaja koji se, između ostalih, manifestira sljedećim znakovima i simptomima: konvulzijama, glavoboljom, promjenom psihičkog stanja, poremećajem vida ili kortikalnim sljepilom, s ili bez povišenog krvnog tlaka. Dijagnozu RPLS-a treba potvrditi snimanjem mozga. U bolesnika u kojih se razvije RPLS, uz prekid primjene lijeka Avastin preporučuje se i liječenje specifičnih simptoma uključujući kontrolu hipertenzije. Nije poznata sigurnost ponovnog uvođenja lijeka Avastin u bolesnika koji su prethodno imali RPLS.

Proteinurija (vidjeti dio 4.8)

Kada se liječe lijekom Avastin, bolesnici s hipertenzijom mogu biti izloženi povećanom riziku od razvoja proteinurije. Dokazi upućuju na to da svi stupnjevi proteinurije prema NCI-CTC (Američki nacionalni institut za rak – Opći kriteriji toksičnosti, verzija 3.0) mogu ovisiti o dozi. Prije početka i tijekom liječenja lijekom Avastin preporučuje se kontrola proteinurije analizom mokraće pomoću test trakica. U bolesnika u kojih se razvije proteinurija 4. stupnja (nefrotski sindrom) treba trajno obustaviti liječenje.

Arterijska tromboembolija (vidjeti dio 4.8)

U kliničkim je ispitivanjima učestalost arterijskih tromboembolijskih događaja, uključujući cerebrovaskularne incidente (CVI), tranzitorne ishemijske atake (TIA) te infarkt miokarda (IM), bila viša u bolesnika koji su primali Avastin u kombinaciji s kemoterapijom u usporedbi s onima koji su primali samo kemoterapiju.

Bolesnici koji primaju Avastin zajedno s kemoterapijom i koji u anamnezi imaju arterijsku tromboemboliju ili su stariji od 65 godina, imaju povećan rizik za razvoj arterijskih tromboembolijskih događaja tijekom liječenja. Kad se takvi bolesnici liječe lijekom Avastin, potreban je oprez.

U bolesnika u kojih se razviju arterijski tromboembolijski događaji liječenje treba trajno obustaviti.

Venska tromboembolija (vidjeti dio 4.8)

U bolesnika koji se liječe lijekom Avastin postoji rizik za razvoj venskih tromboembolijskih događaja, uključujući plućnu emboliju. Primjenu lijeka Avastin treba prekinuti u bolesnika s tromboembolijskim događajima opasnim po život (stupanj 4), uključujući plućnu emboliju. Bolesnike s tromboembolijom stupnja ≤ 3 treba pomno nadzirati.

Krvarenje

Bolesnici liječeni lijekom Avastin izloženi su povećanom riziku od krvarenja, a osobito krvarenja povezanog s tumorom. Avastin valja trajno obustaviti u bolesnika u kojih tijekom liječenja ovim lijekom nastupi krvarenje 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s neliječenim metastazama u središnjem živčanom sustavu (SŽS) bili su rutinski isključeni iz kliničkih ispitivanja lijeka Avastin na temelju dijagnostičkih snimaka ili znakova i simptoma. Zbog toga rizik od krvarenja u SŽS-u u takvih bolesnika nije prospektivno ocijenjen u randomiziranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi i simptomi krvarenja u SŽS-u te u slučaju intrakranijalnog krvarenja obustaviti liječenje lijekom Avastin.

Nema podataka o sigurnosnom profilu lijeka Avastin u bolesnika s prirodnim hemoragijskom dijatezom, stečenom koagulopatijom niti u bolesnika koji su prije početka liječenja lijekom Avastin primali punu dozu antikoagulanasa za liječenje tromboembolije jer takvi bolesnici nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga je potreban oprez prije započinjanja liječenja u tih bolesnika. Međutim, bolesnici u kojih se tijekom liječenja razvila venska tromboza nisu imali povećanu stopu krvarenja 3. ili višeg stupnja pri istodobnom liječenju punom dozom varfarina i lijekom Avastin.

Plućno krvarenje/hemoptiza

Bolesnici koji boluju od karcinoma pluća nemalih stanica i liječe se lijekom Avastin izloženi su riziku od teškog, a u nekim slučajevima smrtonosnog plućnog krvarenja/hemoptize. Bolesnici koji su nedavno imali plućno krvarenje/hemoptizu (> 2,5 ml svježe krvi) ne smiju se liječiti lijekom Avastin.

Kongestivno zatajenje srca (vidjeti dio 4.8)

U kliničkim su ispitivanjima prijavljeni događaji koji odgovaraju kongestivnom zatajivanju srca. Nalazi su se kretali od asimptomatskog smanjenja ejskijske frakcije lijeve klijetke do simptomatskog kongestivnog zatajenja srca koje je zahtijevalo liječenje ili hospitalizaciju. Potreban je oprez kad se Avastin primjenjuje u bolesnika s klinički značajnom bolešću srca i krvnih žila, poput postojeće bolesti koronarnih arterija ili kongestivnog zatajenja srca.

Većina bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca imala je metastatski karcinom dojke te su prethodno liječeni antraciklinima, radioterapijom lijeve strane prsnog koša ili su pak postojali drugi čimbenici rizika za kongestivno zatajenje srca.

U ispitivanju AVF3694g, u bolesnika liječenih antraciklinima koji ranije nisu primali antracikline nije opažena povećana učestalost kongestivnog zatajenja srca bilo kojeg stupnja u skupini koja je primala antraciklin + bevacizumab u odnosu na skupinu koja je liječena samo antraciklinima. Kongestivno zatajenje srca 3. ili višeg stupnja bilo je nešto češće u bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom nego u bolesnika koji su primali samo kemoterapiju. To se podudara s nalazima u bolesnika iz drugih ispitivanja metastatskoga karcinoma dojke koji nisu istodobno liječeni antraciklinima (vidjeti dio 4.8).

Neutropenija i infekcije (vidjeti dio 4.8)

U bolesnika liječenih nekim mijelotoksičnim kemoterapijskim protokolima u kombinaciji s lijekom Avastin su, u usporedbi s primjenom samo kemoterapije, opažene povećane stope teške neutropenije, febrilne neutropenije te infekcije praćene teškom neutropenijom ili bez nje (s nekoliko smrtnih ishoda). To je uglavnom uočeno kod kombinacije s terapijama na bazi platinskog spoja ili taksana u liječenju karcinoma pluća nemalih stanica i metastatskog karcinoma dojke.

Reakcije preosjetljivosti/infuzijske reakcije (vidjeti dio 4.8)

Bolesnici mogu biti izloženi riziku za razvoj infuzijskih reakcija odnosno reakcija preosjetljivosti. Preporučuje se pomno nadzirati bolesnike za vrijeme i nakon primjene bevacizumaba, kao što je i uobičajeno kod svake infuzijske primjene humaniziranog monoklonskog protutijela. Ako se razvije reakcija, infuziju treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje. Sustavna premedikacija nije potrebna.

Osteonekroza čeljusti (vidjeti dio 4.8)

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti u bolesnika s malignom bolešću liječenih lijekom Avastin, od kojih je većina prethodno ili istodobno primala intravenske bisfosfonate, kod čije primjene osteonekroza čeljusti predstavlja poznat rizik. Potreban je oprez kada se Avastin i intravenski bisfosfonat primjenjuju istovremeno ili jedan iza drugoga.

Invazivni stomatološki zahvati također su prepoznati kao čimbenik rizika. Prije započinjanja liječenja lijekom Avastin treba razmisliti o pregledu zuba i odgovarajućim preventivnim stomatološkim postupcima. U bolesnika koji su primali ili primaju intravenske bisfosfonate po mogućnosti treba izbjegavati invazivne stomatološke zahvate.

Poremećaji oka

Prijavljene su nuspojave povezane s neodobrenom intravitrealnom primjenom. One su obuhvaćale infektivni endoftalmitis, intraokularnu upalu poput sterilnog endoftalmitisa, uveitisa i vitritisa, odvajanje mrežnice, kidanje pigmentnog epitela mrežnice, povišen očni tlak, intraokularno krvarenje poput vitrealnog krvarenja ili krvarenja mrežnice te krvarenje konjunktive. Neke od ovih nuspojava bile su ozbiljne.

Zatajivanje jajnika/plodnost

Avastin može narušiti plodnost u žena (vidjeti dijelove 4.6 i 4.8). Stoga kod žena reproduktivne dobi treba razmotriti strategije za očuvanje plodnosti prije početka liječenja lijekom Avastin.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak antineoplastičnih tvari na farmakokinetiku bevacizumaba

Rezultati analize farmakokinetike populacije pokazali su da nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija istodobno primijenjene kemoterapije na farmakokinetiku lijeka Avastin. Nije bilo ni statistički ni klinički značajnih razlika u klirensu lijeka Avastin između bolesnika koji su primali samo Avastin i bolesnika koji su primali Avastin u kombinaciji s interferonom alfa-2a ili drugim kemoterapeutičima (IFL, 5-FU/LV, karboplatin/paklitaksel, kapecitabin, doksorubicin ili cisplatin/gemcitabin).

Učinak bevacizumaba na farmakokinetiku drugih antineoplastičnih tvari

Rezultati ispitivanja interakcije lijeka s lijekom pokazali su da bevacizumab nema značajnog učinka na farmakokinetiku irinotekana i njegovog aktivnog metabolita SN38.

Rezultati jednog ispitivanja u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom pokazali su da bevacizumab nema značajnog učinka na farmakokinetiku kapecitabina i njegovih metabolita, niti na farmakokinetiku oksaliplatina, kako je utvrđeno mjerenjem slobodne i ukupne platine.

Rezultati jednog ispitivanja u bolesnika s karcinomom bubrega pokazali su da bevacizumab nema značajnog učinka na farmakokinetiku interferona alfa-2a.

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

Kombinacija bevacizumaba i sunitinib malata

U dva klinička ispitivanja metastatskog karcinoma bubrežnih stanica u 7 od 19 bolesnika liječenih kombinacijom bevacizumaba (10 mg/kg svaka dva tjedna) i sunitinib malata (50 mg dnevno) prijavljena je mikroangiopatska hemolitička anemija (MAHA).

MAHA je hemolitički poremećaj koji se može manifestirati fragmentacijom eritrocita, anemijom i trombocitopenijom. Uz to su u nekih od ovih bolesnika opaženi hipertenzija (uključujući hipertenzivne krize), povišena razina kreatinina i neurološki simptomi. Sve su nuspojave bile reverzibilne po prestanku liječenja bevacizumabom i sunitinib malatom (vidjeti *Hipertenzija*, *Proteinurija* i *Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije* u dijelu 4.4).

Kombinacija s kemoterapijom na bazi platinskog spoja ili taksana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)

Povećane stope teške neutropenije, febrilne neutropenije te infekcije praćene teškom neutropenijom ili bez nje (s nekoliko smrtnih ishoda) opažene su većinom u bolesnika koji su primali kemoterapiju na bazi platinskog spoja ili taksana u liječenju karcinoma pluća nemalih stanica i metastatskog karcinoma dojke.

Radioterapija

Nisu ustanovljene sigurnost i djelotvornost istodobne primjene radioterapije i lijeka Avastin.

Monoklonska protutijela s djelovanjem na EGFR u kombinaciji s kemoterapijom koja uključuje bevacizumab

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Monoklonska protutijela s djelovanjem na EGFR se u liječenju metastatskog karcinoma kolona ili rektuma ne smiju primjenjivati u kombinaciji s kemoterapijom koja uključuje bevacizumab. Rezultati randomiziranih ispitivanja faze III PACCE i CAIRO-2 u bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma ukazuju na to da je primjena monoklonskih protutijela protiv EGFR-a, panitumumaba i cetuksimaba, u kombinaciji s kemoterapijom i bevacizumabom povezana s kraćim preživljenjem bez progresije bolesti i/ili ukupnim preživljenjem te s povećanom toksičnošću u usporedbi s primjenom samo bevacizumaba i kemoterapije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom (i do 6 mjeseci nakon) liječenja.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Avastin u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući i malformacije (vidjeti dio 5.3). Poznato je da molekule IgG-a mogu proći kroz posteljicu, a pretpostavlja se da Avastin može spriječiti angiogenezu u fetusa te se stoga sumnja da bi mogao izazvati teške urođene mane ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Avastin je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

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

Plodnost

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedena na životinjama pokazala su da bevacizumab može imati štetan učinak na žensku plodnost (vidjeti dio 5.3). U okviru ispitivanja faze III adjuvantnog liječenja bolesnika s karcinomom kolona, u podispitivanju žena u premenopauzi pokazala se veća učestalost novih slučajeva zatajivanja jajnika u skupini koja je primala bevacizumab u odnosu na kontrolnu skupinu. Nakon prekida liječenja bevacizumabom, u većine se ispitanica funkcija jajnika oporavila. Nisu još poznati dugoročni učinci liječenja bevacizumabom na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. No, nema dokaza da liječenje lijekom Avastin rezultira povećanom učestalošću nuspojava koje bi mogle umanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima ili pak mentalnu sposobnost.

4.8 Nuspojave

Ukupan sigurnosni profil lijeka Avastin temelji se na podacima prikupljenima u više od 3500 bolesnika s raznim malignim bolestima, koji su u kliničkim ispitivanjima uglavnom primali Avastin u kombinaciji s kemoterapijom.

Najozbiljnije nuspojave bile su:

- gastrointestinalne perforacije (vidjeti dio 4.4)
- krvarenje, uključujući plućno krvarenje/hemoptizu, koje je češće u bolesnika koji boluju od karcinoma pluća nemalih stanica (vidjeti dio 4.4)
- arterijska tromboembolija (vidjeti dio 4.4).

Najčešće zabilježene nuspojave u svim kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su primali Avastin bile su hipertenzija, umor ili astenija, proljev i bol u abdomenu.

Analize kliničkih podataka o sigurnosti primjene upućuju na to da pojava hipertenzije i proteinurije tijekom liječenja lijekom Avastin vjerojatno ovisi o dozi.

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

Nuspojave navedene u ovoj tablici mogu se svrstati u sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$) i često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$). U donjoj tablici nuspojave su razvrstane u odgovarajuću kategoriju na osnovu najveće zabilježene incidencije u bilo kojem od glavnih kliničkih ispitivanja.

Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su navedene od težih prema lakšima. Neke od nuspojava su nuspojave koje se često javljaju uz kemoterapiju (npr. palmarno-plantarna eritrodizestezijska tijekom liječenja kapecitabinom i periferna senzorna neuropatija tijekom liječenja paklitakselom ili oksaliplatinom), no ne može se isključiti mogućnost njihova pogoršanja uslijed primjene lijeka Avastin.

Tablica 1 Vrlo česte i česte nuspojave

<i>Organski sustav</i>	<i>Nuspojave stupnja 3-5 prema NCI-CTC ($\geq 2\%$ razlike između ispitivanih skupina u barem jednom kliničkom ispitivanju)</i>		<i>Nuspojave bilo kojeg stupnja ($\geq 10\%$ razlike između ispitivanih skupina u barem jednom kliničkom ispitivanju)</i>
	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Vrlo često</i>
<i>Infekcije i infestacije</i>		sepsa apsces infekcija	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	febrilna neutropenija leukopenija trombocitopenija neutropenija	anemija	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		dehidracija	anoreksija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	periferna senzorna neuropatija	cerebrovaskularni incident sinkopa somnia glavobolja	disgeuzija glavobolja dizartrija
<i>Poremećaji oka</i>			poremećaj oka pojačano suženje
<i>Srčani poremećaji</i>		kongestivno zatajenje srca supraventrikularna tahikardija	
<i>Krvožilni poremećaji</i>	hipertenzija	tromboembolija (arterijska)* duboka venska tromboza krvarenje	hipertenzija

Organski sustav	Nuspojave stupnja 3-5 prema NCI-CTC (≥ 2% razlike između ispitivanih skupina u barem jednom kliničkom ispitivanju)		Nuspojave bilo kojeg stupnja (≥ 10% razlike između ispitivanih skupina u barem jednom kliničkom ispitivanju)
	Vrlo često	Često	Vrlo često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		plućna embolija dispneja hipoksija epistaksa	dispneja epistaksa rinitis
Poremećaji probavnog sustava	proljev mučnina povraćanje	perforacija crijeva ileus opstrukcija crijeva bol u abdomenu gastrointestinalni poremećaj stomatitis	konstipacija stomatitis rektalno krvarenje proljev
Endokrini poremećaji			zatajivanje jajnika**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije	eksfolijativni dermatitis suha koža promjena boje kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava, vezivnog tkiva i kostiju		mišićna slabost mialgija artralgija	artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		proteinurija infekcija mokraćnih puteva	proteinurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija umor	bol letargija upala sluznice	pireksija astenija bol upala sluznice

* Objedinjeni arterijski tromboembolijski događaji uključuju cerebralovaskularni incident, infarkt miokarda, tranzitorne ishemijske atake i druge arterijske tromboembolijske događaje.

Podaci nisu usklađeni s obzirom na različito trajanje liječenja.

** Na temelju podataka iz podispitivanja u okviru ispitivanja NSABP C-08 s 295 bolesnika

Dodatne informacije o odabranim ozbiljnim nuspojavama

Perforacije u probavnom sustavu (vidjeti dio 4.4)

Avastin se povezuje s ozbiljnim slučajevima gastrointestinalne perforacije.

Gastrointestinalne perforacije su u kliničkim ispitivanjima prijavljene s učestalošću manjom od 1% u bolesnika s metastatskim karcinomom dojke ili neskvamoznim karcinomom pluća nemalih stanica te najviše 2,0% u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom ili karcinomom jajnika koji su prvi put liječeni. Smrtni je ishod prijavljen u približno trećine teških slučajeva gastrointestinalnih perforacija, što predstavlja 0,2% do 1% svih bolesnika liječenih lijekom Avastin.

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

Fistule (vidjeti dio 4.4)

Primjena lijeka Avastin povezuje se s ozbiljnim slučajevima fistula, uključujući događaje sa smrtnim ishodom.

U kliničkim su ispitivanjima gastrointestinalne fistule prijavljene s učestalošću od najviše 2% u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom, ali su prijavljene manje često i u bolesnika s drugim vrstama zloćudnih tumora. U ispitivanjima u raznim indikacijama prijavljene su i druge vrste fistula u dijelovima tijela izvan gastrointestinalnog trakta (npr. bronhopleuralne, urogenitalne i bilijarne fistule), ali manje često ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$). Fistule su prijavljene i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

Fistule su prijavljene u različitim razdobljima tijekom liječenja, od prvog tjedna do više od godine dana nakon početka primjene lijeka Avastin, ali se većina njih pojavila u prvih šest mjeseci liječenja.

Zacjeljivanje rana (vidjeti dio 4.4)

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

U kliničkim ispitivanjima u indikaciji metastatskog karcinoma kolona ili rektuma nije zabilježen povećan rizik od postoperativnog krvarenja ili komplikacija pri zacjeljivanju rana u bolesnika koji su bili podvrgnuti većem kirurškom zahvatu 28 do 60 dana prije početka liječenja lijekom Avastin. Zabilježena je povećana učestalost postoperativnog krvarenja ili komplikacija pri zacjeljivanju rana unutar 60 dana od većeg kirurškog zahvata ako je bolesnik primao Avastin u vrijeme zahvata. Učestalost je varirala između 10% (4/40) i 20% (3/15).

U ispitivanjima lokalno recidivirajućeg ili metastatskog karcinoma dojke, komplikacije pri zacjeljivanju rana stupnja 3-5 primijećene su u 1,1% bolesnika koji su primali Avastin, u usporedbi s 0,9% bolesnika u kontrolnoj skupini.

U kliničkim ispitivanjima karcinoma jajnika, komplikacije pri zacjeljivanju rana stupnja 3-5 zabilježene su u 1,2% bolesnica u skupini koja je primala bevacizumab u odnosu na 0,1% u kontrolnoj skupini.

Hipertenzija (vidjeti dio 4.4)

U kliničkim je ispitivanjima u bolesnika liječenih lijekom Avastin zamijećena povećana incidencija hipertenzije (svih stupnjeva), i to do 34%, u usporedbi s najviše 14% u bolesnika liječenih usporednim lijekom. Hipertenzija stupnja 3 i 4 (koja je zahtijevala peroralnu primjenu antihipertenzivnih lijekova) u bolesnika koji su primali Avastin kretala se od 0,4% do 17,9%. Hipertenzija stupnja 4 (hipertenzivna kriza) nastupila je u najviše 1,0% bolesnika koji su primali Avastin u kombinaciji s kemoterapijom, u usporedbi s najviše 0,2% bolesnika liječenih samo istom tom kemoterapijom.

Hipertenzija se u načelu dobro kontrolirala primjenom oralnih antihipertenziva poput inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima, diuretika i blokatora kalcijevih kanala. Rijetko je došlo do prekida liječenja lijekom Avastin ili hospitalizacije.

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

Rizik od hipertenzije vezane uz Avastin nije bio u korelaciji s bolesnikovim karakteristikama na početku liječenja, bolešću koja se liječi ili popratnom terapijom.

Proteinurija (vidjeti dio 4.4)

U kliničkim je ispitivanjima proteinurija prijavljena u između 0,7% i 38% bolesnika koji su primali Avastin.

Težina proteinurije kretala se od klinički asimptomatske, kratkotrajne proteinurije u tragovima do nefrotskog sindroma, no u najvećem broju slučajeva radilo se o proteinuriji stupnja 1. Proteinurija stupnja 3 prijavljena je u $< 3\%$ liječenih bolesnika; međutim, u bolesnika liječenih od uznapredovalog i/ili metastatskog karcinoma bubrenih stanica javila se u do 7% bolesnika koji na početku liječenja nisu imali proteinuriju ili je ona bila minimalna. Proteinurija stupnja 4 (nefrotski sindrom) zabilježena je u najviše 1,4% liječenih bolesnika. Proteinurija opažena tijekom kliničkih ispitivanja nije bila udružena s poremećajem rada bubrega te je rijetko bilo potrebno trajno obustaviti liječenje. Prije

početka liječenja lijekom Avastin preporučuje se testiranje na proteinuriju. U većini kliničkih ispitivanja razine proteina u mokraći ≥ 2 g/24 h dovele su do prekida primjene lijeka Avastin dok se razina nije vratila na < 2 g/24 h.

Krvarenje (vidjeti dio 4.4)

U kliničkim ispitivanjima u svim indikacijama ukupna učestalost krvarenja stupnja 3-5 prema NCI-CTC iznosila je od 0,4% do 5% u bolesnika liječenih lijekom Avastin u odnosu na najviše 2,9% u bolesnika u kontrolnoj skupini liječenoj kemoterapijom.

Slučajevi krvarenja opaženi u kliničkim ispitivanjima odnosili se uglavnom na krvarenja povezana s tumorom (vidjeti u daljnjem tekstu) i manja mukokutana krvarenja (npr. epistaksu).

Krvarenje povezano s tumorom (vidjeti dio 4.4)

Jako ili masivno plućno krvarenje/hemoptiza opaženo je ponajprije u ispitivanjima provedenima u bolesnika s karcinomom pluća nemalih stanica (NSCLC-om). Mogući čimbenici rizika obuhvaćaju histološki tip tumora skvamoznih stanica, liječenje antireumatskim/protuupalnim lijekovima, liječenje antikoagulansima, prethodnu radioterapiju, terapiju lijekom Avastin, anamnezu ateroskleroze te središnju lokalizaciju i kavitacije tumora prije ili tijekom liječenja. Jedine varijable koje su pokazale statistički značajne korelacije s krvarenjem jesu terapija lijekom Avastin i histologija skvamoznih stanica. Bolesnici koji su imali NSCLC s poznatom histologijom skvamoznih stanica ili NSCLC mješovitog staničnog tipa s prevladavajućom histologijom skvamoznih stanica nisu bili uključeni u daljnja ispitivanja faze III, dok su bolesnici s tumorom nepoznate histologije bili uključeni.

U bolesnika s karcinomom pluća nemalih stanica, osim u slučaju prevladavajuće histologije skvamoznih stanica, krvarenja svih stupnjeva zabilježena su s učestalošću do 9% kada su liječeni lijekom Avastin i kemoterapijom, u usporedbi s 5% u bolesnika liječenih samo kemoterapijom. Krvarenja stupnja 3-5 opažena su u do 2,3% bolesnika liječenih kombinacijom kemoterapije i lijeka Avastin u usporedbi s $< 1\%$ u bolesnika liječenih samo kemoterapijom. Jako ili masivno plućno krvarenje/hemoptiza može nastupiti iznenada, a do dvije trećine slučajeva ozbiljnog plućnog krvarenja imalo je smrtni ishod.

Za krvarenja u probavnom sustavu prijavljena u bolesnika s kolorektalnim karcinomom, uključujući krvarenje iz rektuma i melenu, ocijenjeno je da se radi o krvarenjima povezanim s tumorom.

Krvarenja povezana s tumorom rijetko su primijećena i kod drugih vrsta tumora i drugih sijela, uključujući slučajeve krvarenja u središnjem živčanom sustavu u bolesnika s metastazama u SŽS-u (vidjeti dio 4.4).

Incidencija krvarenja u SŽS-u u bolesnika s neliječenim metastazama u SŽS-u koji su primali bevacizumab nije prospektivno procijenjena u randomiziranim kliničkim ispitivanjima. U eksploracijskoj retrospektivnoj analizi podataka iz 13 završenih randomiziranih ispitivanja u bolesnika s različitim vrstama tumora, 3 bolesnika od njih 91 (3,3%) s metastazama na mozgu imala su krvarenja u SŽS-u (svi stupnja 4) kada su liječeni bevacizumabom, u usporedbi s 1 bolesnikom (stupanj 5) od njih 96 (1%) koji nisu bili izloženi bevacizumabu. U dva kasnija ispitivanja u bolesnika s liječenim metastazama na mozgu (koja su obuhvaćala približno 800 bolesnika) u vrijeme međuanalize sigurnosti primjene u 83 bolesnika liječenih bevacizumabom prijavljen je jedan slučaj krvarenja u SŽS-u stupnja 2 (1,2%).

U svim je kliničkim ispitivanjima krvarenje u kožu i sluznice zabilježeno u do 50% bolesnika liječenih lijekom Avastin. Najčešće se radilo o epistaksi stupnja 1 prema NCI-CTC, koja je trajala manje od 5 minuta i povukla se bez medicinske intervencije te nije zahtijevala promjene u režimu liječenja lijekom Avastin. Klinički podaci o sigurnosti primjene upućuju na to da bi učestalost manjih mukokutanih krvarenja (npr. epistaksa) mogla ovisiti o dozi.

Bilo je i manje čestih slučajeva blažeg mukokutanog krvarenja na drugim mjestima, poput krvarenja iz desni ili vaginalnog krvarenja.

Tromboembolija (vidjeti dio 4.4)

Arterijska tromboembolija: U bolesnika liječenih lijekom Avastin u svim je indikacijama opažena povećana učestalost arterijskih tromboembolijskih događaja, uključujući cerebrovaskularne incidente, infarkt miokarda, tranzitorne ishemijske atake i druge arterijske tromboembolijske događaje.

U kliničkim je ispitivanjima ukupna učestalost pojavljivanja arterijskih tromboembolijskih događaja dosegla do 3,8% u skupinama čija je terapija obuhvaćala Avastin te do 1,7% u kontrolnim skupinama liječenima kemoterapijom. Smrtni je ishod prijavljen u 0,8% bolesnika koji su primali Avastin te u 0,5% bolesnika koji su primali samo kemoterapiju. Cerebrovaskularni incidenti (uključujući i tranzitorne ishemijske atake) prijavljeni su u najviše 2,3% bolesnika liječenih lijekom Avastin u kombinaciji s kemoterapijom u odnosu na 0,5% bolesnika liječenih samo kemoterapijom. Infarkt miokarda prijavljen je u 1,4% bolesnika koji su primali Avastin u kombinaciji s kemoterapijom u usporedbi s 0,7% bolesnika liječenih samo kemoterapijom.

U kliničko ispitivanje AVF2192g, u kojem se Avastin ispitivao u kombinaciji s 5-fluorouracilom/folnom kiselinom, uključeni su bolesnici s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji nisu bili kandidati za liječenje irinotekanom. U tom su ispitivanju arterijski tromboembolijski događaji opaženi u 11% (11/100) bolesnika u usporedbi s 5,8% (6/104) u kontrolnoj skupini liječenoj kemoterapijom.

Venska tromboembolija: Učestalost venskih tromboembolijskih događaja u kliničkim ispitivanjima bila je slična u bolesnika koji su primali Avastin u kombinaciji s kemoterapijom i bolesnika u kontrolnoj skupini koji su primali samo kemoterapiju. Venski tromboembolijski događaji uključuju duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i tromboflebitis.

U kliničkim ispitivanjima u svim indikacijama ukupna se učestalost venskih tromboembolijskih događaja kretala od 2,8% do 17,3% u bolesnika liječenih lijekom Avastin te od 3,2% do 15,6% u kontrolnim skupinama.

Venski tromboembolijski događaji stupnja 3-5 prijavljeni su u najviše 7,8% bolesnika liječenih kemoterapijom i bevacizumabom u usporedbi s 4,9% u bolesnika liječenih samo kemoterapijom.

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

Kongestivno zatajenje srca

U kliničkim ispitivanjima lijeka Avastin kongestivno zatajenje srca zabilježeno je u svim dosad ispitivanim onkološkim indikacijama, no najčešće se javljalo u bolesnika s metastatskim rakom dojke. U četiri ispitivanja faze III (AVF2119g, E2100, BO17708 i AVF3694g) u bolesnika s metastatskim karcinomom dojke, kongestivno zatajenje srca 3. ili višeg stupnja prijavljeno je u do 3,5% bolesnika liječenih lijekom Avastin u kombinaciji s kemoterapijom, u usporedbi s 0,9% bolesnika u kontrolnim skupinama. U bolesnika iz ispitivanja AVF3694g koji su primali antracikline zajedno s bevacizumabom, učestalost kongestivnog zatajenja srca 3. ili višeg stupnja bila je i u skupini na bevacizumabu i u kontrolnoj skupini slična učestalosti u drugim ispitivanjima metastatskog karcinoma dojke: 2,9% u skupini koja je primala antraciklin + bevacizumab te 0% u skupini koja je primala antraciklin + placebo. Nadalje, u ispitivanju AVF3694g je učestalost kongestivnog zatajenja srca bilo kojeg stupnja bila podjednaka u skupini koja je primala antraciklin + Avastin (6,2%) i skupini koja je primala antraciklin + placebo (6,0%).

U većine bolesnika koji su za vrijeme kliničkog ispitivanja metastatskog karcinoma dojke razvili kongestivno zatajenje srca je nakon odgovarajućeg liječenja došlo do poboljšanja simptoma i/ili poboljšanja funkcije lijeve klijetke.

Bolesnici s postojećim kongestivnim zatajenjem srca NYHA (New York Heart Association) stupnja II-IV nisu bili uključeni u većinu kliničkih ispitivanja lijeka Avastin pa stoga nema dostupnih informacija o riziku za razvoj kongestivnog zatajenja srca u toj populaciji bolesnika.

Prethodna izloženost antraciklinima i/ili zračenje stijenke prsnog koša mogući su čimbenici rizika za razvoj kongestivnog zatajenja srca.

Opažena je veća učestalost kongestivnog zatajenja srca u kliničkom ispitivanju bolesnika s difuznim velikostaničnim limfomom B-limfocita kada su primali bevacizumab s doksorubicinom u kumulativnoj dozi višoj od 300 mg/m². U tom je kliničkom ispitivanju faze III uspoređeno liječenje kombinacijom rituksimab/ciklofosamid/doksorubicin/vinkristin/prednizon (R-CHOP) uz bevacizumab s režimom R-CHOP bez bevacizumaba. Dok je incidencija kongestivnog zatajenja srca u obje skupine bila viša od one zabilježene kod liječenja doksorubicinom, stopa je bila veća u skupini koja je primala R-CHOP uz bevacizumab. Ovi rezultati upućuju na potrebu pomnog kliničkog nadzora uz odgovarajuću procjenu srčane funkcije u bolesnika izloženih kumulativnim dozama doksorubicina višima od 300 mg/m² u kombinaciji s bevacizumabom.

Reakcije preosjetljivosti/infuzijske reakcije (vidjeti dio 4.4 i *Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet* u daljnjem tekstu)

U nekim su kliničkim ispitivanjima anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije prijavljene češće u bolesnika koji su u kombinaciji s kemoterapijom primali Avastin nego u bolesnika koji su primali samo kemoterapiju. Učestalost ovih reakcija je u pojedinim kliničkim ispitivanjima bila česta (do 5% u bolesnika liječenih bevacizumabom).

Stariji bolesnici

U randomiziranim kliničkim ispitivanjima pokazalo se da bolesnici stariji od 65 godina imaju povećan rizik za razvoj arterijskih tromboembolijskih događaja, uključujući cerebrovaskularne incidente (CVI), tranzitorne ishemijske atake (TIA) te infarkte miokarda (IM). Ostale nuspojave liječenja lijekom Avastin zabilježene češće u bolesnika starijih od 65 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi od ≤ 65 godina, bile su leukopenija i trombocitopenija stupnja 3-4, neutropenija bilo kojeg stupnja, proljev, mučnina, glavobolja i umor (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8, *Tromboembolija*).

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

Pedijatrijska populacija

Nije ustanovljena sigurnost primjene lijeka Avastin u djece i adolescenata.

Zatajivanje jajnika/plodnost (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)

U ispitivanju NSABP C-08, ispitivanju faze III adjuvantnog liječenja lijekom Avastin bolesnika s karcinomom kolona, u 295 žena u premenopauzi ispitana je učestalost novih slučajeva zatajivanja jajnika, definiranoga kao amenoreja u trajanju od tri mjeseca ili više, FSH ≥ 30 mIU/ml te negativan serumski β-HCG test. Novi slučajevi zatajivanja jajnika prijavljeni su u 2,6% ispitanica u skupini mFOLFOX-6 u usporedbi s 39% njih u skupini mFOLFOX-6 + bevacizumab. Nakon prekida liječenja bevacizumabom, funkcija jajnika se oporavila u 86,2% tih žena koje je bilo moguće ocijeniti. Nisu poznati dugoročni učinci liječenja bevacizumabom na plodnost.

Laboratorijska odstupanja

Smanjen broj neutrofila, smanjen broj leukocita i prisutnost proteina u mokraći mogu biti povezani s liječenjem lijekom Avastin.

Sljedeća odstupanja laboratorijskih nalaza stupnja 3 i 4 u svim su se kliničkim ispitivanjima javljala s razlikom učestalosti od najmanje 2% između bolesnika liječenih lijekom Avastin i odgovarajućih kontrolnih skupina: hiperglikemija, snižena razina hemoglobina, hipokalijemija, hiponatrijemija, smanjen broj leukocita, povišena vrijednost INR-a (internacionalni normalizirani omjer).

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Tablica 2 Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskog sustava (SOC)	Nuspojave (učestalost*)
Poremećaji živčanog sustava	Hipertenzivna encefalopatija (vrlo rijetko) (vidjeti i dio 4.4 i <i>Hipertenzija</i> u dijelu 4.8) Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (rijetko) (vidjeti i dio 4.4)
Krvožilni poremećaji	Renalna trombotska mikroangiopatija, koja se klinički može iskazati kao proteinurija (nepoznato), kod istodobne primjene sunitiniba ili bez njega. Za dodatne informacije o proteinuriji vidjeti dio 4.4 i <i>Proteinurija</i> u dijelu 4.8.
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Perforacija nosnog septuma (nepoznato) Plućna hipertenzija (nepoznato) Disfonija (često)
Poremećaji probavnog sustava	Ulkus u gastrointestinalnom traktu (nepoznato)
Poremećaji jetre i žuč	Perforacija žučnog mjehura (nepoznato)
Poremećaji imunološkog sustava	Reakcije preosjetljivosti i infuzijske reakcije (nepoznato), sa sljedećim mogućim pratećim znakovima: dispneja/otežano disanje, navale vrućine/crvenilo/osip, hipotenzija ili hipertenzija, smanjena saturacija kisikom, bol u prsnoj koži, zimica i mučnina/povraćanje (vidjeti i dio 4.4 i <i>Reakcije preosjetljivosti/infuzijske reakcije</i> u prethodnom tekstu)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti u bolesnika liječenih lijekom Avastin, većinom u bolesnika koji su imali poznate čimbenike rizika za osteonekrozu, osobito izloženost intravenskim bisfosfonatima i/ili bolest zuba koja je zahtijevala invazivne stomatološke zahvate (vidjeti i dio 4.4).

* ako je učestalost navedena, preuzeta je iz podataka prikupljenih tijekom kliničkih ispitivanja

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: monoklonsko protutijelo, ATK oznaka: L01X C07

Mehanizam djelovanja

Bevacizumab se vezuje na krvožilni endotelni faktor rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), ključni medijator vaskulogeneze i angiogeneze, i time inhibira vezivanje VEGF-a za receptore Flt1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na površini endotelnih stanica. Neutralizacijom biološke aktivnosti VEGF-a smanjuje se vaskularizacija tumora, normalizira preostala tumorska krvožilna mreža i smanjuje stvaranje novih krvnih žila tumora, a time i inhibira njegov rast.

Farmakodinamički učinci

Primjena bevacizumaba ili njegova parentalnog mišjeg protutijela na ksenotransplantacijske modele raka u golih miševa rezultirala je ekstenzivnom antitumorskom aktivnošću u ljudskim zloćudnim tumorima, uključujući rak kolona, dojke, gušterače i prostate. Inhibirana je metastatska progresija bolesti i smanjena je mikrovaskularna propusnost.

Klinička djelotvornost

Metastatski karcinom kolona ili rektuma

Sigurnost primjene i djelotvornost preporučene doze (5 mg/kg tjelesne težine svaka dva tjedna) u liječenju metastatskog karcinoma kolona ili rektuma ispitane su u tri randomizirana, aktivno kontrolirana klinička ispitivanja u kombinaciji s kemoterapijom prve linije baziranom na fluoropirimidinu. Avastin je kombiniran s dva kemoterapijska protokola:

- **AVF2107g:** tjedna primjena protokola irinotekan/bolus 5-fluorouracila/folne kiseline (IFL) kroz ukupno četiri tjedna tijekom svakog šestotjednog ciklusa (Saltzov protokol)
- **AVF0780g:** u kombinaciji s bolusom 5-fluorouracila/folne kiseline (5-FU/FA) kroz ukupno šest tjedana tijekom svakog osmotjednog ciklusa (Roswell-Park protokol)
- **AVF2192g:** u kombinaciji s bolusom 5-FU/FA kroz ukupno šest tjedana tijekom svakog osmotjednog ciklusa (Roswell-Park protokol) u bolesnika koji nisu bili optimalni kandidati za primjenu irinotekana u prvoj liniji liječenja.

Provedena su dva dodatna ispitivanja u prvoj (NO16966) i drugoj (E3200) liniji liječenja metastatskog karcinoma kolona ili rektuma, pri čemu je Avastin primjenjivan u kombinaciji s protokolima FOLFOX-4 (5FU/LV/oksaliplatin) i XELOX (kapecitabin/oksaliplatin) u sljedećim režimima doziranja:

- **NO16966:** Avastin u dozi od 7,5 mg/kg tjelesne težine svaka 3 tjedna u kombinaciji s peroralno primijenjenim kapecitabinom i intravenski primijenjenim oksaliplatinom (XELOX), ili Avastin u dozi od 5 mg/kg svaka 2 tjedna u kombinaciji s leukovorinom i bolusom 5-fluorouracila te zatim infuzijom 5-fluorouracila i intravenski primijenjenim oksaliplatinom (FOLFOX-4).
- **E3200:** Avastin u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine svaka 2 tjedna u kombinaciji s leukovorinom i bolusom 5-fluorouracila te zatim infuzijom 5-fluorouracila i intravenski primijenjenim oksaliplatinom (FOLFOX-4).

AVF2107g

Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III, u kojemu se proučavala primjena lijeka Avastin u kombinaciji s IFL-om kao prva linija liječenja metastatskog karcinoma kolona ili rektuma. Randomizirano je 813 bolesnika, u skupinu koja je primala IFL + placebo (skupina 1) ili u skupinu koja je primala IFL + Avastin (5 mg/kg svaka 2 tjedna, skupina 2). Treća skupina sa 110 bolesnika primala je bolus 5FU/FA + Avastin (skupina 3). Prema planu ispitivanja uključivanje u treću skupinu prekinuto je čim je utvrđena i prihvatljivom ocijenjena sigurnost primjene lijeka Avastin u kombinaciji s protokolom IFL. Liječenje je u svih bolesnika nastavljeno do progresije bolesti. Prosječna ukupna dob iznosila je 59,4 godine; 56,6% bolesnika imalo je ECOG status 0, njih 43% status 1, a 0,4% status 2. 15,5% bolesnika prethodno je primilo radioterapiju, a 28,4% kemoterapiju.

Primarna varijabla za ocjenu djelotvornosti liječenja bilo je ukupno preživljenje. Dodatak lijeka Avastin IFL protokolu rezultiralo je statistički značajnim porastom ukupnog preživljenja, preživljenja bez progresije bolesti i ukupne stope odgovora (vidjeti Tablicu 3). Kliničko poboljšanje, mjereno ukupnim preživljenjem, uočeno je u svim unaprijed definiranim podskupinama bolesnika, uključujući i one određene dobi, spolom, sposobnošću za normalan život, sijelom primarnog tumora, brojem zahvaćenih organa i trajanjem metastatske bolesti.

Rezultati djelotvornosti lijeka Avastin u kombinaciji s IFL kemoterapijom prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje AVF2107g

	AVF2107g	
	Skupina 1 IFL + placebo	Skupina 2 IFL + Avastin ^a
Broj bolesnika	411	402
Ukupno preživljenje		
Medijan vremena (mjeseci)	15,6	20,3
Interval pouzdanosti 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Omjer rizika ^b	0,660 (p-vrijednost = 0,00004)	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan vremena (mjeseci)	6,2	10,6
Omjer rizika	0,54 (p-vrijednost < 0,0001)	
Ukupna stopa odgovora		
Stopa (%)	34,8	44,8
	(p-vrijednost = 0,0036)	

^a 5 mg/kg svaka 2 tjedna

^b u odnosu na kontrolnu skupinu

Za 110 bolesnika randomiziranih u skupinu 3 (5-FU/FA + Avastin) prije prekida uključivanja u tu skupinu medijan ukupnog preživljenja iznosio je 18,3 mjeseca, a medijan preživljenja bez progresije bolesti 8,8 mjeseci.

AVF2192g

Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju faze II, u kojemu se određivala djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Avastin u kombinaciji s režimom 5-FU/FA kao prve linije liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma u bolesnika koji nisu bili optimalni kandidati za primjenu irinotekana u prvoj liniji liječenja. Randomizirano je 105 bolesnika u skupinu 5-FU/FA + placebo, a 104 bolesnika u skupinu 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg svaka 2 tjedna). Liječenje je u svih bolesnika nastavljeno do progresije bolesti. Dodavanjem lijeka Avastin u dozi od 5 mg/kg protokolu 5-FU/FA svaka dva tjedna povećao se udio objektivnog odgovora, statistički značajno je produljeno preživljenje do progresije bolesti uz tendenciju poboljšanja preživljenja u usporedbi s primjenom samo kemoterapije 5-FU/FA.

AVF0780g

Riječ je o randomiziranom, aktivno kontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju faze II, u kojemu se ispitivala primjena lijeka Avastin u kombinaciji s režimom 5-FU/FA u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. Medijan dobi iznosio je 64 godine. 19% bolesnika prethodno je primilo kemoterapiju, a 14% radioterapiju. Randomiziran je 71 bolesnik, ili za bolus 5-FU/FA ili za 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg svaka 2 tjedna). Treća skupina od 33 bolesnika primala je bolus 5-FU/FA + Avastin (10 mg/kg svaka 2 tjedna). Bolesnici su liječeni do progresije bolesti. Primarne

mjere ishoda ispitivanja bile su stopa objektivnog odgovora i preživljenje bez progresije bolesti. Dodavanjem lijeka Avastin u dozi od 5 mg/kg protokolu 5-FU/FA svaka dva tjedna povećao se udio objektivnog odgovora, produljilo se preživljenje do progresije bolesti uz tendenciju poboljšanja preživljenja u usporedbi s primjenom samo kemoterapije 5-FU/FA (vidjeti Tablicu 4). Ovi podaci o djelotvornosti podudaraju se s rezultatima iz ispitivanja AVF2107g.

Podaci o djelotvornosti iz ispitivanja AVF0780g i AVF2192g, u kojima je ispitivana primjena lijeka Avastin u kombinaciji s kemoterapijom 5-FU/FA, sažeti su u Tablici 4.

Tablica 4. Rezultati djelotvornosti za ispitivanja AVF0780g i AVF2192g

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

^a 5 mg/kg svaka 2 tjedna

^b 10 mg/kg svaka 2 tjedna

^c u odnosu na kontrolnu skupinu

NR = nije dostignuto

NO16966

Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom (za bevacizumab) kliničkom ispitivanju faze III u kojemu se ispitivala primjena lijeka Avastin u dozi od 7,5 mg/kg svaka tri tjedna u kombinaciji s peroralno primijenjenim kapecitabinom i intravenski primijenjenim oksalipaltinom (XELOX), odnosno primjena lijeka Avastin u dozi od 5 mg/kg svaka dva tjedna u kombinaciji s leukovorinom i bolusom 5-fluorouracila, nakon čega je slijedila infuzija 5-fluorouracila uz intravensku primjenu oksalipaltina (FOLFOX-4). Ispitivanje se sastojalo od dva dijela: u početnom otvorenom dijelu s dvije skupine (dio I) bolesnici su randomizirani u dvije različite terapijske skupine (XELOX i FOLFOX-4). U sljedećem dijelu (dio II) sastavljenom od 4 skupine prema faktorijalnom nacrtu 2 x 2 bolesnici su randomizirani u četiri terapijske skupine (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4 + Avastin). U dijelu II je randomizacija bolesnika bila dvostruko slijepa s obzirom na Avastin.

U svaku od 4 skupine u dijelu II ispitivanja randomizirano je približno 350 bolesnika.

Tablica 5 Protokoli liječenja u ispitivanju N016966 (metastatski karcinom kolona ili rektuma)

	Liječenje	Početna doza	Raspored
FOLFOX-4 ili FOLFOX-4 + Avastin	oksaliplatin	85 mg/m ² i.v. 2 h	oksaliplatin 1. dana
	leukovorin	200 mg/m ² i.v. 2 h	leukovorin 1. i 2. dana
	5-fluorouracil	400 mg/m ² i.v. bolus, 600 mg/ m ² i.v. 22 h	5-fluorouracil i.v. bolus/infuzija, oboje 1. i 2. dana
	placebo ili Avastin	5 mg/kg i.v. 30-90 min	1. dana prije primjene protokola FOLFOX-4, svaka 2 tjedna
XELOX ili XELOX+ Avastin	oksaliplatin	130 mg/m ² i.v. 2 h	oksaliplatin 1. dana
	kapecitabin	1000 mg/m ² peroralno dva puta na dan	kapecitabin, peroralno, dva puta na dan tijekom 2 tjedna (slijedi jednotjedni prekid)
	placebo ili Avastin	7,5 mg/kg i.v. 30-90 min	1. dana prije primjene protokola XELOX, svaka 3 tjedna
5-fluorouracil: intravenska bolus injekcija odmah nakon leukovorina			

Primarni parametar djelotvornosti u ispitivanju bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS). Ovo je ispitivanje imalo dva primarna cilja: pokazati neinferiornost protokola XELOX u odnosu na protokol FOLFOX-4 te pokazati da je liječenje lijekom Avastin u kombinaciji s kemoterapijskim protokolima FOLFOX-4 ili XELOX superiornije od liječenja samo kemoterapijom. Oba su primarna cilja postignuta:

- Neinferiornost protokola XELOX u odnosu na protokol FOLFOX-4 u cjelovitoj je usporedbi dokazana s obzirom na preživljenje bez progresije bolesti i ukupno preživljenje u populaciji bolesnika liječenih prema protokolu koje je bilo moguće ocijeniti.
- Superiornost protokola koji su obuhvaćali Avastin u odnosu na samu kemoterapiju u cjelovitoj je usporedbi dokazana s obzirom na preživljenje bez progresije bolesti u populaciji bolesnika u kojoj je planirano liječenje (ITT populaciji) (Tablica 6).

Sekundarne analize preživljenja bez progresije bolesti, na temelju procjene odgovora tijekom liječenja, potvrdile su značajno superiorniju kliničku korist za bolesnike liječene lijekom Avastin (analize prikazane u Tablici 6), što je u skladu sa statistički značajnom koristi opaženom u analizi objedinjenih podataka.

Tablica 6 Ključni rezultati djelotvornosti za analizu superiornosti (ITT populacija, ispitivanje NO16966)

Mjera ishoda (mjeseci)	FOLFOX-4 ili XELOX + placebo (n=701)	FOLFOX-4 ili XELOX + bevacizumab (n=699)	p-vrijednost
Primarna mjera ishoda			
Medijan PFS**	8,0	9,4	0,0023
Omjer rizika (97,5% CI)^a	0,83 (0,72-0,95)		
Sekundarne mjere ishoda			
Medijan PFS (tijekom liječenja)**	7,9	10,4	< 0,0001
Omjer rizika (97,5% CI)	0,63 (0,52-0,75)		
Ukupna stopa odgovora (procjena ispitivača)**	49,2%	46,5%	
Medijan ukupnog preživljenja*	19,9	21,2	0,0769
Omjer rizika (97,5% CI)	0,89 (0,76-1,03)		

* analiza ukupnog preživljenja prema podacima do 31. siječnja 2007.

** primarna analiza prema podacima do 31. siječnja 2006.

^a u odnosu na kontrolnu skupinu

U podskupini bolesnika liječenih protokolom FOLFOX medijan preživljenja bez progresije bolesti iznosio je 8,6 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo, a 9,4 mjeseca u bolesnika liječenih bevacizumabom: omjer rizika (engl. *Hazard Ratio*, HR) = 0,89; 97,5% CI = [0,73; 1,08]; p-vrijednost = 0,1871. U podskupini bolesnika liječenih protokolom XELOX medijan preživljenja bez progresije bolesti je iznosio 7,4 mjeseca u bolesnika koji su primali placebo, u usporedbi s 9,3 mjeseca u bolesnika liječenih bevacizumabom: HR = 0,77; 97,5% CI = [0,63; 0,94]; p-vrijednost = 0,0026.

Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 20,3 mjeseca u bolesnika u podskupini liječenoj protokolom FOLFOX koji su primali placebo, a 21,2 mjeseca u onih liječenih bevacizumabom: HR = 0,94; 97,5% CI = [0,75; 1,16]; p-vrijednost = 0,4937. U podskupini liječenoj protokolom XELOX, medijan ukupnog preživljenja bio je 19,2 mjeseca u bolesnika koji su dobivali placebo, u usporedbi s 21,4 mjeseca u bolesnika liječenih bevacizumabom, HR = 0,84; 97,5% CI = [0,68; 1,04]; p-vrijednost = 0,0698.

ECOG E3200

Riječ je o randomiziranom, aktivno kontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju faze III u kojemu se ispitivao Avastin u dozi od 10 mg/kg svaka dva tjedna u kombinaciji s leukovorinom i bolusom 5-fluorouracilom, a zatim infuzijom 5-fluorouracila uz intravensku primjenu oksaliplatina (FOLFOX-4) u prethodno liječenih bolesnika (druga linija) s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom. U skupinama koje su primale kemoterapiju, u liječenju protokolom FOLFOX-4 koristile su se doze i raspored doziranja jednaki onima prikazanim u Tablici 5 za ispitivanje NO16966.

Primarni parametar djelotvornosti ispitivanja bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), definirano kao vrijeme od randomizacije do smrti uzrokovane bilo kojim uzrokom. Randomizirano je 829 bolesnika (292 za protokol FOLFOX-4, 293 za Avastin + FOLFOX-4 i 244 za monoterapiju lijekom Avastin). Dodatak lijeka Avastin protokolu FOLFOX-4 rezultirao je statistički značajnim produljenjem preživljenja. Uočeno je i statistički značajno produljenje preživljenja bez progresije bolesti i povećanje stope objektivnog odgovora (vidjeti Tablicu 7).

H A L M E D
20 - 09 - 2012
ODOBRENO

Tablica 7 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin ^a
Broj bolesnika	292	293
Ukupno preživljenje		
Medijan (mjeseci)	10,8	13,0
Interval pouzdanosti 95%	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Omjer rizika ^b	0,751 (p-vrijednost = 0,0012)	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan (mjeseci)	4,5	7,5
Omjer rizika	0,518 (p-vrijednost < 0,0001)	
Ukupna stopa odgovora na liječenje		
Stopa	8,6%	22,2%
	(p-vrijednost < 0,0001)	

^a 10 mg/kg svaka 2 tjedna

^b u odnosu na kontrolnu skupinu

Nije opažena značajna razlika u duljini ukupnog preživljenja između bolesnika koji su primali Avastin u monoterapiji i bolesnika liječenih protokolom FOLFOX-4. Preživljenje bez progresije bolesti i stopa objektivnog odgovora bili su lošiji u skupini koja je primala Avastin u monoterapiji nego u skupini liječenoj protokolom FOLFOX-4.

Korist ponovne primjene lijeka Avastin u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su u okviru prethodnih terapija bili izloženi lijeku Avastin nije ispitivana u randomiziranim kliničkim ispitivanjima.

Metastatski karcinom dojke

Djelotvornost liječenja lijekom Avastin u kombinaciji s dva zasebna kemoterapijska lijeka ispitana je u dva velika ispitivanja faze III, u kojima je primarna mjera ishoda bilo preživljenje bez progresije bolesti. U oba su ispitivanja opažena klinički i statistički značajna poboljšanja preživljenja bez progresije bolesti.

Slijedi sažeti pregled rezultata preživljenja bez progresije bolesti za svaki kemoterapijski lijek obuhvaćen indikacijom:

- Ispitivanje E2100 (paklitaksel)
 - Medijan produljenja preživljenja bez progresije bolesti: 5,6 mjeseci, HR = 0,421 (p < 0,0001; 95% CI = 0,343; 0,516)
- Ispitivanje AVF3694g (kapecitabin)
 - Medijan produljenja preživljenja bez progresije bolesti: 2,9 mjeseci, HR = 0,69 (p = 0,0002; 95% CI = 0,56; 0,84)

Dodatne pojedinosti i rezultati svakoga od ispitivanja navedeni su u daljnjem tekstu.

ECOG E2100

Ispitivanje E2100 bilo je otvoreno, randomizirano, aktivno kontrolirano multicentrično kliničko ispitivanje u kojemu se ispitivala primjena lijeka Avastin u kombinaciji s paklitakselom u liječenju

lokalno recidivirajućeg ili metastatskog karcinoma dojke u bolesnika koji prethodno nisu primali kemoterapiju za lokalno recidivirajuću ili metastatsku bolest. Bolesnici su randomizirani u skupinu koja je primala samo paklitaksel (90 mg/m² intravenski u trajanju od jednog sata, jedanput na tjedan tijekom tri od četiri tjedna), ili paklitaksel u kombinaciji s lijekom Avastin (10 mg/kg intravenskom infuzijom svaka dva tjedna). Bila je dopuštena prethodna hormonska terapija radi liječenja metastatske bolesti. Adjuvantna terapija taksanom bila je dopuštena samo ako je završila najmanje 12 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje. Od 722 bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju većina je imala HER2-negativan oblik bolesti (90%), uz mali broj bolesnika u kojih status nije bio poznat (8%) ili su imali potvrđen HER2-pozitivan status (2%), te su prethodno ili bili liječeni trastuzumabom ili nisu bili smatrani pogodnima za liječenje trastuzumabom. Nadalje, 65% bolesnika je primilo adjuvantnu kemoterapiju, od toga u 19% slučajeva taksane, a u 49% antracikline. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s metastazama u središnjem živčanom sustavu, uključujući prethodno liječene ili odstranjene lezije mozga.

U ispitivanju E2100 bolesnici su liječeni do progresije bolesti. U situacijama u kojima je bilo potrebno prije vremena prekinuti kemoterapiju, nastavljena je monoterapija lijekom Avastin do progresije bolesti. Karakteristike bolesnika bile su slične u obje ispitivane skupine. Primarna mjera ishoda ovog ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti, na temelju ispitivačeve procjene progresije bolesti. Dodatno je provedena i neovisna revizija primarne mjere ishoda. Rezultati ovog ispitivanja prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje E2100

Preživljenje bez progresije bolesti				
	Procjena ispitivača*		Procjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva	
	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel/ Avastin (n=368)	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel/ Avastin (n=368)
Medijan PFS (mjeseci)	5,8	11,4	5,8	11,3
HR (95% CI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
Stope odgovora na liječenje (za bolesnike s mjerljivom bolešću)				
	Procjena ispitivača		Procjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva	
	Paklitaksel (n=273)	Paklitaksel/ Avastin (n=252)	Paklitaksel (n=243)	Paklitaksel/ Avastin (n=229)
% bolesnika s objektivnim odgovorom	23,4	48,0	22,2	49,8
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	

* primarna analiza

Ukupno preživljenje		
	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel/ Avastin (n=368)
Medijan OS (mjeseci)	24,8	26,5
HR (95% CI)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-vrijednost	0,1374	

Klinička korist lijeka Avastin, određena prema preživljenju bez progresije bolesti, uočena je u svim unaprijed definiranim ispitanim podskupinama (uključujući razdoblje bez bolesti, broj metastatskih sjela, prethodno liječenje adjuvantnom kemoterapijom i status estrogenskih receptora (ER)).

AVF3694g

Ispitivanje AVF3694g bilo je multicentrično, randomizirano, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze III u kojemu se ispitala djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Avastin u kombinaciji s kemoterapijom u odnosu na kemoterapiju plus placebo, u prvoj liniji liječenja bolesnika s HER2 negativnim metastatskim ili lokalno recidivirajućim karcinomom dojke.

Izbor kemoterapije bio je prepušten ispitivaču prije randomizacije u omjeru 2:1 za kemoterapiju plus Avastin u odnosu na kemoterapiju plus placebo. Moguća kemoterapija obuhvaćala je kapecitabin, taksan (paklitaksel vezan za proteine, docetaksel) i lijekove na bazi antraciklina (doksorubicin/ciklofosfamid, epirubicin/ciklofosfamid, 5-fluorouracil/doksorubicin/ciklofosfamid, 5-fluorouracil/epirubicin/ciklofosfamid) koji su davani svaka tri tjedna. Avastin odnosno placebo davani su u dozi od 15 mg/kg svaka tri tjedna.

Ovo je ispitivanje obuhvatilo tri faze: slijepu fazu liječenja, neobaveznu otvorenu fazu nakon progresije bolesti te fazu praćenja preživljenja. Tijekom slijepa faze liječenja bolesnici su primali kemoterapiju i ispitivani lijek (Avastin odnosno placebo) svaka 3 tjedna do nastupa progresije bolesti, toksičnosti koja ograničava daljnje liječenje ili smrti. Čim bi se potvrdila progresija bolesti, bolesnici koji su ušli u neobaveznu otvorenu fazu ispitivanja mogli su primiti Avastin u kombinaciji sa širokim izborom lijekova druge linije.

Statističke analize napravljene su posebno za: 1) bolesnike koji su primali kapecitabin u kombinaciji s lijekom Avastin odnosno placebom te 2) bolesnike koji su primali kemoterapiju na bazi taksana ili antraciklina u kombinaciji s lijekom Avastin odnosno placebom. Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti prema ocjeni ispitivača. Osim toga, primarnu mjeru ishoda ocijenilo je i neovisno ocjenjivačko povjerenstvo.

U Tablici 9 prikazani su rezultati za preživljenje bez progresije bolesti i udio odgovora na liječenje dobiveni analizama prema konačnom protokolu za kapecitabin kohortu iz ipitivanja AVF3694g koja je bila dizajnirana na način da ima neovisnu statističku snagu. Uz to su prikazani i rezultati eksploracijske analize ukupnog preživljenja, koji obuhvaćaju dodatnih sedam mjeseci praćenja (oko 46% bolesnika je umrlo). Postotak bolesnika koji su u otvorenoj fazi primali Avastin iznosio je 62,1% u skupini kapecitabin + placebo te 49,9% u skupini kapecitabin + Avastin.

Tablica 9 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje AVF3694g: – Kapecitabin^a i Avastin/placebo (Kap + Avastin/pl)

Preživljenje bez progresije bolesti ^b				
	Procjena ispitivača		Procjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva	
	Kap + pl (n= 206)	Kap + Avastin (n= 409)	Kap + pl (n= 206)	Kap + Avastin (n= 409)
Medijan PFS (mjeseci)	5,7	8,6	6,2	9,8
Omjer rizika u odnosu na skupinu na placebo (95% CI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-vrijednost	0,0002		0,0011	
Stopa odgovora (za bolesnike s mjerljivom bolešću) ^b				
	Kap + pl (n= 161)		Kap + Avastin (n= 325)	
% bolesnika s objektivnim odgovorom	23,6		35,4	
p-vrijednost	0,0097			
Ukupno preživljenje ^b				
HR (95% CI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-vrijednost (eksploracijska)	0,33			

^a1000 mg/m² peroralno dvaput na dan tijekom 14 dana, svaka 3 tjedna

^bStratificirana analiza obuhvatila je sve događaje progresije i smrti izuzev tamo gdje je prije nego je utvrđena progresija uvedena terapija koja nije obuhvaćena protokolom ispitivanja; podaci o ovim bolesnicima su izostavljeni kod posljednje procjene tumora prije uvođenja terapije koja nije obuhvaćena protokolom.

Napravljena je nestratificirana analiza preživljenja bez progresije bolesti (prema ocjeni ispitivača) koja nije isključila bolesnike koji su prije progresije bolesti primali terapiju koja nije obuhvaćena protokolom. Rezultati ove analize bili su vrlo slični primarnim rezultatima preživljenja bez progresije.

Karcinom pluća nemalih stanica (NSCLC)

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Avastin u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine kao prvom linijom liječenja bolesnika koji boluju od karcinoma pluća nemalih stanica (NSCLC) ispitana je u ispitivanjima E4599 i BO17704. Korist za ukupno preživljenje dokazana je u ispitivanju E4599 uz primjenu bevacizumaba u dozi od 15 mg/kg svaka 3 tjedna. Ispitivanje BO17704 pokazalo je da bevacizumab i u dozi od 7,5 mg/kg svaka 3 tjedna i u dozi od 15 mg/kg svaka 3 tjedna produljuje preživljenje bez progresije bolesti te povećava udio odgovora na liječenje.

E4599

E4599 je bilo otvoreno, randomizirano, aktivno kontrolirano, multicentrično kliničko ispitivanje u kojemu se procjenjivala primjena lijeka Avastin u prvoj liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim (stadij IIIB sa zloćudnim pleuralnim izljevom), metastatskim ili recidivirajućim

karcinomom pluća nemalih stanica u kojem histološki ne prevladavaju skvamozne stanice.

Bolesnici su randomizirani u skupinu koja je primala kemoterapiju na bazi platinskog spoja (paklitaksel 200 mg/m² i karboplatin AUC = 6,0, oba i.v. infuzijom) (PK) 1. dana svakog trotjednog ciklusa u trajanju do šest ciklusa, ili u skupinu koja je primala isti kemoterapijski protokol na bazi platine (PK) uz Avastin u dozi od 15 mg/kg primijenjen intravenskom infuzijom 1. dana svakog trotjednog ciklusa. Nakon završetka šest ciklusa kemoterapije s karboplatinom i paklitakselom ili preuranjenog prekida kemoterapije, bolesnici u skupini koja je primala Avastin + karboplatin i paklitaksel nastavili su primati samo Avastin svaka 3 tjedna do progresije bolesti. U te je dvije skupine randomizirano 878 bolesnika.

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

Primarna mjera ishoda bilo je trajanje preživljenja. Rezultati su prikazani u Tablici 10.

Tablica 10 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje E4599

	Skupina 1	Skupina 2
	Karboplatin/ Paklitaksel	Karboplatin/ Paklitaksel + Avastin 15 mg/kg svaka 3 tjedna
Broj bolesnika	444	434
Ukupno preživljenje		
Medijan (mjeseci)	10,3	12,3
Omjer rizika	0,80 (p=0,003) 95% CI (0,69; 0,93)	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan (mjeseci)	4,8	6,4
Omjer rizika	0,65 (p < 0,0001) 95% CI (0,56; 0,76)	
Ukupna stopa odgovora		
Stopa (postotak)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

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

BO17704

Ispitivanje BO17704 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III u kojem je Avastin kao dodatak cisplatinu i gemcitabinu uspoređivan s placebom, cisplatinom i gemcitabinom u bolesnika s lokalno uznapredovalim (stadij IIIb s metastazama u supraklavikularnim limfnim čvorovima ili sa zloćudnim pleuralnim ili perikardijalnim izljevom), metastatskim ili recidivirajućim neskvamoznim karcinomom pluća nemalih stanica, koji ranije nisu primali kemoterapiju. Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez progresije bolesti, dok su sekundarne mjere ishoda obuhvaćale i trajanje ukupnog preživljenja.

Bolesnici su randomizirani ili u skupinu koja je primala kemoterapiju na bazi platine, i to cisplatin u dozi od 80 mg/m² primijenjen i.v. infuzijom 1. dana i gemcitabin u dozi od 1250 mg/m² primijenjen i.v. infuzijom 1. i 8. dana svakog trotjednog ciklusa u trajanju do 6 ciklusa (CG) i placebo ili u skupine koje su primale CG u kombinaciji s lijekom Avastin u dozi od 7,5 ili 15 mg/kg, primijenjenim i.v. infuzijom 1. dana svakog trotjednog ciklusa. U skupinama koje su primale Avastin bolesnici su mogli dobivati Avastin i kao jedini lijek svaka tri tjedna do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti. Rezultati ispitivanja pokazuju da je 94% (277/296) bolesnika koji su ispunjavali uvjete u

7. ciklusu nastavilo liječenje samo bevacizumabom. Visok udio bolesnika (oko 62%) je u nastavku liječenja primao različite antitumorske lijekove koji nisu navedeni u protokolu, a koji su mogli utjecati na analizu ukupnog preživljenja.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 11.

Tablica 11 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje BO17704

	Cisplatin/Gemcitabin + placebo	Cisplatin/Gemcitabin + Avastin 7,5 mg/kg svaka 3 tjedna	Cisplatin/Gemcitabin + Avastin 15 mg/kg svaka 3 tjedna
Broj bolesnika	347	345	351
Preživljenje bez progresije bolesti			
Medijan (mjeseci)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Omjer rizika		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Najbolja stopa ukupnog odgovora^a	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)

^a bolesnici s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja

Ukupno preživljenje			
Medijan (mjeseci)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Omjer rizika		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Uznapredovali i/ili metastatski karcinom bubrežnih stanica

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

Radi se o randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze III kojim se uspoređivala djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Avastin u kombinaciji s interferonom (IFN) alfa-2a (Roferon®) u odnosu na liječenje samim interferonom alfa-2a u prvoj liniji liječenja metastatskog karcinoma bubrežnih stanica. Randomizirano je 649 bolesnika (od kojih je 641 liječen) općeg statusa po Karnofskom $\geq 70\%$, bez metastaza u središnjem živčanom sustavu i sa zadovoljavajućom funkcijom organa. Bolesnicima je prethodno učinjena nefrektomija zbog primarnog karcinoma bubrežnih stanica. Avastin u dozi od 10 mg/kg primjenjivao se svaka 2 tjedna do progresije bolesti. Interferon alfa-2a se primjenjivao najdulje 52 tjedna ili do progresije bolesti u preporučenoj početnoj dozi od 9 milijuna IU tri puta tjedno, uz mogućnost postupnog (u dva koraka) smanjenja doze na 3 milijuna IU tri puta tjedno. Bolesnici su bili stratificirani po zemljama i rezultatu po Motzeru, a terapijske skupine su bile dobro uravnotežene u pogledu prognostičkih faktora.

Primarna mjera ishoda bila je ukupno preživljenje, dok su sekundarne mjere ishoda obuhvaćale i preživljenje bez progresije bolesti. Dodavanjem lijeka Avastin interferonu alfa-2a značajno se produljilo preživljenje bez progresije bolesti i udio objektivnog odgovora tumora. Ti su rezultati potvrđeni neovisnim radiološkim pregledom. Međutim, produljenje ukupnog preživljenja, kao primarne mjere ishoda, za 2 mjeseca nije bilo statistički značajno (HR= 0,91). Velik udio bolesnika (oko 63% za IFN/placebo; 55% za Avastin/IFN) je nakon završetka ispitivanja primao različite nespecificirane antitumorske terapije, uključujući antineoplastičke lijekove, što je moglo utjecati na

analizu ukupnog preživljenja.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 12.

Tablica 12 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje BO17705

	BO17705	
	Placebo+ IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Broj bolesnika	322	327
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan (mjeseci)	5,4	10,2
Omjer rizika	0,63	
95% CI	0,52; 0,75 (p-vrijednost < 0,0001)	
Objektivna stopa odgovora (%) u bolesnika s mjerljivom bolešću		
N	289	306
Udio odgovora	12,8%	31,4%
	(p-vrijednost < 0,0001)	

^a Interferon alfa-2a 9 milijuna IU 3 puta tjedno

^b Bevacizumab 10 mg/kg svaka 2 tjedna

Ukupno preživljenje		
Medijan (mjeseci)	21,3	23,3
Omjer rizika	0,91	
95% CI	0,76; 1,10 (p-vrijednost = 0,3360)	

Eksploracijski multivarijantni Coxov regresijski model sa selekcijom unatrag (engl. “backward selection”) pokazao je da su sljedeći ishodišni prognostički čimbenici izrazito povezani s preživljenjem, neovisno o liječenju: spol, broj bijelih krvnih stanica, trombociti, gubitak tjelesne težine tijekom 6 mjeseci prije uključanja u ispitivanje, broj metastatskih sjela, zbroj najdužeg promjera ciljnih lezija i procjena po Motzeru. Nakon prilagodbe za navedene ishodišne čimbenike dobiven je omjer rizika liječenja od 0,78 (95% CI [0,63;0,96]; p = 0,0219), koji ukazuje da je rizik od smrti u skupini Avastin + IFN alfa-2a bio 22% manji nego u bolesnika koji su primali IFN alfa-2a.

U 97 bolesnika koji su primali IFN alfa-2a i 131 bolesnika koji je primao Avastin doza interferona alfa-2a smanjena je sa 9 milijuna IU na 6 ili 3 milijuna IU tri puta tjedno, kako je prethodno utvrđeno u protokolu ispitivanja. Analiza podskupina pokazala je da smanjenje doze IFN alfa-2a nije utjecalo na djelotvornost kombinacije lijeka Avastin i IFN alfa-2a, sudeći po udjelima preživljenja bez progresije bolesti u promatranom vremenu. U 131 bolesnika koji su primali Avastin + IFN alfa-2a i kojima je doza IFN alfa-2a smanjena i održana tijekom ispitivanja na 6 ili 3 milijuna IU, udio preživljenja bez progresije bolesti iznosio je 73% nakon 6 mjeseci, 52% nakon 12 mjeseci te 21% nakon 18 mjeseci, u usporedbi sa 61%, 43% odnosno 17% u ukupnoj populaciji bolesnika koji su primali Avastin + IFN alfa-2a.

AVF2938

Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju faze II kojim se ispitala primjena lijeka Avastin u dozi od 10 mg/kg svaka dva tjedna u usporedbi s istom dozom lijeka Avastin u kombinaciji s erlotinibom u dozi od 150 mg na dan, u bolesnika s metastatskim svjetlostaničnim karcinomom bubrežnih stanica. U ovom su ispitivanju ukupno 104 bolesnika randomizirana u dvije

terapijske skupine: 53 za liječenje lijekom Avastin u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna u kombinaciji s placebo, a 51 za liječenje lijekom Avastin u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna u kombinaciji s erlotinibom u dozi od 150 mg na dan. Analiza primarne mjere ishoda pokazala je da nema razlike između skupine liječene kombinacijom Avastin + placebo i skupine liječene kombinacijom Avastin + erlotinib (medijan PFS 8,5 naprama 9,9 mjeseci). Sedam bolesnika u svakoj skupini postiglo je objektivni odgovor. Dodavanje erlotiniba bevacizumabu nije poboljšalo ukupno preživljenje (HR = 1,764; p = 0,1789), trajanje objektivnog odgovora (6,7 naprama 9,1 mjeseci) niti vrijeme do progresije simptoma (HR = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890

Riječ je o randomiziranom ispitivanju faze II u kojem se uspoređivala djelotvornost i sigurnost primjene bevacizumaba u odnosu na placebo. Ukupno je 116 bolesnika randomizirano u tri skupine. Jedna je skupina primala bevacizumab u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna (n = 39), druga u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna (n = 37), a treća je skupina primala placebo (n = 40). Preliminarna analiza pokazala je značajno produljenje vremena do progresije bolesti u skupini koja je primala bevacizumab u dozi od 10 mg/kg u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (omjer rizika 2,55; p < 0,001). Istodobno je utvrđena mala razlika, granične značajnosti, u vremenu do progresije bolesti u skupini koja je primala dozu od 3 mg/kg u odnosu na skupinu na placebo (omjer rizika 1,26; p = 0,053). U četiri bolesnika, koji su svi primali bevacizumab u dozi od 10 mg/kg, postignut je objektivni (djelomičan) odgovor, a udio ukupnog odgovora na liječenje za dozu od 10 mg/kg iznosio je 10%.

Epitelni karcinom jajnika, karcinom jajovoda i primarni peritonealni karcinom

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Avastin u prvoj liniji liječenja bolesnica s epitelnim karcinomom jajnika, karcinomom jajovoda ili primarnim peritonealnim karcinomom ispitivane su u dva ispitivanja faze III (GOG-0218 i BO17707), koja su procjenjivala učinak dodavanja lijeka Avastin karboplatinu i paklitakselu u usporedbi s liječenjem samo tim kemoterapijskim protokolom.

GOG-0218

Ispitivanje GOG-0218 bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze III u tri skupine, koje je procjenjivalo učinak dodavanja lijeka Avastin odobrenom kemoterapijskom protokolu (karboplatin i paklitaksel) u bolesnica s uznapredovalim (FIGO stadiji IIIB, IIIC i IV) epitelnim karcinomom jajnika, karcinomom jajovoda ili primarnim peritonealnim karcinomom.

Bolesnice koje su prethodno liječene bevacizumabom ili sustavnom terapijom za liječenje karcinoma jajnika (npr. kemoterapijom, terapijom monoklonskim protutijelom, terapijom inhibitorom tirozin kinaze ili hormonskom terapijom) ili radioterapijom abdomena ili zdjelice bile su isključene iz ispitivanja.

Ukupno su randomizirane 1873 bolesnice u jednakim omjerima u sljedeće tri skupine:

- skupina CPP: pet ciklusa placeba (počevši od 2. ciklusa) u kombinaciji sa šest ciklusa karboplatina (AUC 6) i paklitaksela (175 mg/m²), nakon čega je slijedio samo placebo u ukupnom trajanju do 15 mjeseci liječenja
- skupina CPB15: pet ciklusa lijeka Avastin (15 mg/kg svaka 3 tjedna, počevši od 2. ciklusa) u kombinaciji sa šest ciklusa karboplatina (AUC 6) i paklitaksela (175 mg/m²), nakon čega je slijedio samo placebo u ukupnom trajanju do 15 mjeseci liječenja
- skupina CPB15+: pet ciklusa lijeka Avastin (15 mg/kg svaka 3 tjedna, počevši od 2. ciklusa) u kombinaciji sa šest ciklusa karboplatina (AUC 6) i paklitaksela (175 mg/m²), nakon čega je slijedila trajna primjena lijeka Avastin (15 mg/kg svaka 3 tjedna) kao jedinog lijeka u ukupnom trajanju do 15 mjeseci liječenja.

Većina bolesnica obuhvaćenih ispitivanjem bile su bijele rase (87% u sve tri skupine), medijan dobi iznosio je 60 godina u skupinama CPP i CPB15, a 59 godina u skupini CPB15+, dok je 29% bolesnica u skupinama CPP i CPB15 te 26% u skupini CPB15+ bilo starije od 65 godina. Sveukupno je približno 50% bolesnica imalo GOG (Gynecologic Oncology Group) status 0 na početku liječenja, njih 43% imalo je GOG status 1, a 7% GOG status 2. Većina bolesnica bolovala je od epitelnog

karcinoma jajnika (82% u skupinama CPP i CPB15, a 85% u skupini CPB15+), nakon čega je po učestalosti slijedio primarni peritonealni karcinom (16% u skupini CPP, 15% u skupini CPB15, 13% u skupini CPB15+) te karcinom jajovoda (1% u skupini CPP, 3% u skupini CPB15, 2% u skupini CPB15+). Većina je bolesnica po histološkom tipu imala serozni adenokarcinom (85% u skupinama CPP i CPB15 te 86% u skupini CPB15+). Približno 34% bolesnica imalo je po FIGO klasifikaciji bolest stadija III uz optimalno odstranjenu tumorsku masu, ali uz velik rezidualni tumor; 40% bolesnica bolest stadija III uz suboptimalno odstranjenu tumorsku masu, a 26% bolesnica bilo je u stadiju IV.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti, prema ispitivačevoj procjeni progresije bolesti na temelju radioloških snimaka, razine CA-125 ili simptomatskog pogoršanja po protokolu. Dodatno je provedena i unaprijed određena analiza podataka u koju nisu bili uključeni slučajevi porasta razine CA-125, kao i neovisna procjena preživljenja bez progresije bolesti na temelju radioloških snimaka.

Ispitivanje je ispunilo svoj primarni cilj - produljenje preživljenja bez progresije bolesti. U usporedbi s bolesnicama liječenima samo kemoterapijom (karboplatin i paklitaksel) u prvoj liniji liječenja, bolesnice koje su dobivale 15 mg/kg bevacizumaba svaka tri tjedna u kombinaciji s kemoterapijom te nastavile primati samo bevacizumab (CPB15+) imale su klinički i statistički značajno poboljšano preživljenje bez progresije bolesti.

U bolesnica koje su primale bevacizumab samo u kombinaciji s kemoterapijom te nisu nastavile primati samo bevacizumab (CPB15) nisu uočena klinički značajna poboljšanja u preživljenju bez progresije bolesti.

Rezultati ovog ispitivanja sažeti su u Tablici 13.

Tablica 13 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje GOG-0218:

Preživljenje bez progresije bolesti¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medijan PFS (mjeseci)	10,6	11,6	14,7
Omjer rizika (95% CI) ²		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-vrijednost ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Objektivna stopa odgovora⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% bolesnica s objektivnim odgovorom	63,4	66,2	66,0
p-vrijednost		0,2341	0,2041
Ukupno preživljenje⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medijan OS (mjeseci)	39,4	37,9	43,4
Omjer rizika (95% CI) ²		1,14 (0,95; 1,37)	0,90 (0,74; 1,08)
p-vrijednost ³		0,0809	0,1253

¹ Analiza preživljenja bez progresije bolesti po procjeni ispitivača sukladno protokolu GOG (nije cenzurirana za porast razine CA-125 ni za terapiju izvan protokola prije progresije bolesti), prema podacima do 25. veljače 2010.

² U odnosu na kontrolnu skupinu, stratificirani omjer rizika

³ p-vrijednost jednostranog log-rank testa

⁴ Ovisno o graničnoj p-vrijednosti od 0,0116

⁵ Bolesnice s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja

⁶ Analiza ukupnog preživljenja izvršena je nakon što je umrlo približno 36% bolesnica.

Provedene su unaprijed određene analize preživljenja bez progresije bolesti; u svima je završni datum prikupljanja podataka bio 29. rujna 2009. Rezultati tih unaprijed određenih analiza su sljedeći:

- Protokolom predviđena analiza preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača (bez cenzuriranja za porast razine CA-125 ili terapiju izvan protokola) pokazuje stratificirani omjer rizika od 0,71 (95% CI: 0,61-0,83; p-vrijednost jednostranog log-rank testa < 0,0001) kada se skupina CPB15+ uspoređi sa skupinom CPP, uz medijan preživljenja bez progresije bolesti od 10,4 mjeseca u skupini CPP te 14,1 mjesec u skupini CPB15+.
- Primarna analiza preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača (cenzurirana za porast razine CA-125 i terapiju izvan protokola) pokazuje stratificirani omjer rizika od 0,62 (95% CI: 0,52-0,75; p-vrijednost jednostranog log-rank testa < 0,0001) kada se skupina CPB15+ uspoređi sa skupinom CPP, uz medijan preživljenja bez progresije bolesti od 12,0 mjeseci u skupini CPP te 18,2 mjeseca u skupini CPB15+.
- Analiza preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (cenzurirana za terapiju izvan protokola) pokazuje stratificirani omjer rizika od 0,62 (95% CI: 0,50-0,77; p-vrijednost jednostranog log-rank testa < 0,0001) kada se skupina CPB15+ uspoređi sa skupinom CPP, uz medijan preživljenja bez progresije bolesti od 13,1 mjesec u skupini CPP te 19,1 mjesec u skupini CPB15+.

Analize preživljenja bez progresije bolesti po podskupinama prema stadiju bolesti i statusu smanjenja tumorske mase sažeti su u Tablici 14. Ti rezultati pokazuju robustnost analize preživljenja bez progresije bolesti koja je prikazana u Tablici 13.

Tablica 14 Rezultati preživljenja bez progresije bolesti¹ prema stadiju bolesti i statusu smanjenja tumorske mase iz ispitivanja GOG-0218

Randomizirane bolesnice sa stadijem III bolesti uz optimalno smanjenu tumorsku masu^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15 (n = 216)
Medijan PFS (mjeseci)	12,4	14,3	17,5
Omjer rizika (95% CI)⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Randomizirane bolesnice sa stadijem III bolesti uz suboptimalno smanjenu tumorsku masu³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15 (n = 242)
Medijan PFS (mjeseci)	10,1	10,9	13,9
Omjer rizika (95% CI)⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Randomizirane bolesnice sa stadijem IV bolesti			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15 (n = 165)
Medijan PFS (mjeseci)	9,5	10,4	12,8
Omjer rizika (95% CI)⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

¹ Analiza preživljenja bez progresije bolesti po procjeni ispitivača sukladno protokolu GOG (nije cenzurirana za porast razine CA-125 ni za terapiju izvan protokola prije progresije bolesti), prema podacima do 25. veljače 2010.

² Uz veliki rezidualni tumor

³ 3,7% ukupne populacije randomiziranih bolesnica bilo je u stadiju bolesti IIIB.

⁴ U odnosu na kontrolnu skupinu.

BO17707 (ICON7)

BO17707 bilo je multicentrično, randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje faze III, s dvije skupine, koje je uspoređivalo učinak dodavanja lijeka Avastin terapiji karboplatinom i paklitakselom u bolesnica s epitelnim karcinomom jajnika, karcinomom jajovoda ili primarnim peritonealnim karcinomom FIGO stadija I ili IIA (samo stupnja 3 ili s histologijom svjetlih stanica, n = 142) ili FIGO stadija IIB – IV (svih stupnjeva i svih histoloških tipova, n = 1386) nakon kirurškog zahvata.

Bolesnice koje su prethodno liječene bevacizumabom ili sustavnom terapijom za liječenje karcinoma jajnika (npr. kemoterapijom, terapijom monoklonskim protutijelom, inhibitorom tirozin kinaze ili hormonskom terapijom) ili radioterapijom abdomena ili zdjelice bile su isključene iz ispitivanja.

Ukupno je randomizirano 1528 bolesnica u jednakim omjerima u sljedeće dvije skupine:

- skupina CP: karboplatin (AUC 6) i paklitaksel (175 mg/m²) u 6 trotjednih ciklusa
- skupina CPB7.5+: karboplatin (AUC 6) i paklitaksel (175 mg/m²) tijekom 6 trotjednih ciklusa uz Avastin (7,5 mg/kg svaka 3 tjedna) najdulje 12 mjeseci (primjena lijeka Avastin započela je u drugom ciklusu kemoterapije ako je od kirurškog zahvata do liječenja prošlo manje od 4 tjedna ili u prvom ciklusu ako je od kirurškog zahvata do liječenja prošlo više od 4 tjedna).

Većina bolesnica obuhvaćenih ispitivanjem bila je bijele rase (96%), medijan dobi u obje je skupine iznosio 57 godina, a 25% bolesnica u svakoj skupini imalo je 65 ili više godina. Približno 50% bolesnica imalo je ECOG status općeg stanja 1, dok je 7% bolesnica u svakoj skupini imalo ECOG status 2. Većina bolesnica bolovala je od epitelnog karcinoma jajnika (87,7%), nakon kojega po učestalosti slijede primarni peritonealni karcinom (6,9%) i karcinom jajovoda (3,7%) ili kombinacija tih triju bolesti (1,7%). Većina bolesnica bila je u FIGO stadiju III bolesti (68% u obje skupine), nakon čega je najčešći bio FIGO stadij IV (13% odnosno 14%), FIGO stadij II (10% odnosno 11%) te FIGO stadij I (9% odnosno 7%). U većine bolesnica u svakoj skupini (74% odnosno 71%) primarni su tumori na početku liječenja bili slabo diferencirani (gradusa 3). Incidencija svake histološke podvrste epitelnog karcinoma jajnika bila je slična u obje skupine; 69% bolesnica u svakoj skupini bolovalo je od seroznog adenokarcinoma.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti po procjeni ispitivača prema RECIST kriterijima.

Ispitivanje je ispunilo svoj primarni cilj - produljenje preživljenja bez progresije bolesti. U usporedbi s bolesnicama liječenima samo kemoterapijom (karboplatinom i paklitakselom) u prvoj liniji liječenja, u bolesnica koje su dobivale 7,5 mg/kg bevacizumaba svaka 3 tjedna u kombinaciji s kemoterapijom te nastavile primati bevacizumab tijekom najviše 18 ciklusa zabilježeno je statistički značajno produljenje preživljenja bez progresije bolesti.

Rezultati ovog ispitivanja sažeti su u Tablici 15.

Tablica 15 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje BO17707 (ICON7):

Preživljenje bez progresije bolesti		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Medijan PFS (mjeseci) ²	16,9	19,3
Omjer rizika [95% CI] ²	0,86 [0,75; 0,98] (p-vrijednost = 0,0185)	
Objektivna stopa odgovora¹		
	CP (n = 277)	CPB7.5+ (n = 272)
Stopa odgovora	54,9%	64,7%
	(p-vrijednost = 0,0188)	
Ukupno preživljenje³		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Medijan (mjeseci)	Nije dostignuto	Nije dostignuto

Omjer rizika [95% CI]	0,85 [0,70; 1,04] (p-vrijednost = 0,1167)
-----------------------	----------------------------------------------

¹ u bolesnica s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja

² Analiza preživljenja bez progresije bolesti po procjeni ispitivača, prema podacima do 30. studenog 2010.

³ Eksploracijska analiza ukupnog preživljenja izvršena je nakon što je umrlo približno 25% bolesnica.

Primarna analiza preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača i na temelju podataka prikupljenih do 28. veljače 2010. pokazuje nestratificirani omjer rizika od 0,79 (95% CI: 0,68-0,91; p-vrijednost dvostranog log-rank testa = 0,0010), uz medijan preživljenja bez progresije bolesti od 16,0 mjeseci u skupini CP te 18,3 mjeseca u skupini CPB7.5+.

Analize preživljenja bez progresije bolesti po podskupinama prema stadiju bolesti i statusu smanjenja tumorske mase sažeti su u Tablici 16. Ti rezultati pokazuju robustnost analize preživljenja bez progresije bolesti koja je prikazana u Tablici 15.

Tablica 16. Rezultati preživljenja bez progresije bolesti¹ prema stadiju bolesti i statusu smanjenja tumorske mase iz ispitivanja BO17707 (ICON7)

Randomizirane bolesnice sa stadijem III bolesti uz optimalno smanjenu tumorsku masu^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Medijan PFS (mjeseci)	17,7	19,3
Omjer rizika (95% CI) ⁴		0,89 (0,74; 1,07)
Randomizirane bolesnice sa stadijem III bolesti uz suboptimalno smanjenu tumorsku masu³		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Medijan PFS (mjeseci)	10,1	16,9
Omjer rizika (95% CI) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
Randomizirane bolesnice sa stadijem IV bolesti		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Medijan PFS (mjeseci)	10,1	13,5
Omjer rizika (95% CI) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

¹ Analiza preživljenja bez progresije bolesti po procjeni ispitivača, prema podacima do 30. studenog 2010.

² Uz veliki rezidualni tumor ili bez njega

³ 5,8% ukupne populacije randomiziranih bolesnica imalo je stadij bolesti IIIB.

⁴ U odnosu na kontrolnu skupinu

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Avastin u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikacijama karcinoma dojke, adenokarcinoma kolona i rektuma, karcinoma pluća (malih i nemalih stanica), karcinoma bubrega i bubrežne zdjelice (izuzev nefroblastoma, nefroblastomatoze, svjetlostaničnog sarkoma, mezoblastičnog nefroma, medularnog karcinoma bubrega i rabdoidnog tumora bubrega), karcinoma jajnika (izuzev rabdomiosarkoma i tumora germinativnih stanica), karcinoma jajovoda (izuzev rabdomiosarkoma i tumora germinativnih stanica) te peritonealnog karcinoma (izuzev blastoma i sarkoma).

Antitumorska aktivnost nije opažena u dvije studije među ukupno 30-tero djece starijih od 3 godine s relapsnim ili progresivnim gliomom visokog stupnja malignosti, kada su liječena bevacizumabom i irinotekanom. Nema dovoljno informacija na temelju kojih bi se utvrdila sigurnost i djelotvornost bevacizumaba u djece s novodijagnosticiranim gliomom visokog stupnja malignosti.

U studiji (PBTC-022) koja je uključivala jednu skupinu, 18 djece s rekurentnim ili progresivnim gliomom visokog stupnja malignosti koji ne zahvaća pons (uključujući 8 s glioblastomom [stupnja IV,

prema WHO], 9 s anaplastičnim astrocitomom [stupnja III] i 1 s anaplastičnim oligodendrogliomom [stupnja III]) liječeno je bevacizumabom (10 mg/kg) u razmaku od 2 tjedna i zatim bevacizumabom u kombinaciji s CPT-11 (125-350 mg/m²) jednom svaka dva tjedna do progresije bolesti. Nije bilo objektivnog (parcijalnog ili potpunog) radiološkog odgovora (kriterij po MacDonaldu). Toksičnost i nuspojave su uključivali arterijsku hipertenziju i umor te ishemiju centralnog živčanog sustava s akutnim neurološkim deficitom.

Retrospektivnim pregledom u jednoj ustanovi, 12 uzastopno (od 2005. do 2008.) otkrivene djece s relapsirajućim ili progresivnim gliomom visokog stupnja malignosti (3 stupnja IV prema WHO, 9 stupnja III) liječeno je bevacizumabom (10 mg/kg) i irinotekanom (125 mg/m²) svaka 2 tjedna. Potpunog odgovora na liječenje nije bilo, a dobivena su 2 parcijalna odgovora (kriterij prema MacDonaldu).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Dostupni su farmakokinetički podaci o bevacizumabu iz deset kliničkih ispitivanja u bolesnika sa solidnim tumorima. U svim je kliničkim ispitivanjima bevacizumab primijenjen u obliku intravenske infuzije. Brzina infuzije ovisila je o podnošljivosti, a početna infuzija trajala je 90 minuta. Farmakokinetika bevacizumaba bila je linearna pri dozama od 1 do 10 mg/kg.

Distribucija

Karakteristična vrijednost za volumen središnjeg odjeljka (V_c) bila je 2,73 l za žene i 3,28 l za muškarce, što je u rasponu opisanom za IgG i druga monoklonska protutijela. Kod istodobne primjene bevacizumaba i antineoplastičkih lijekova, karakteristična vrijednost volumena perifernog odjeljka (V_p) iznosila je 1,69 l za žene i 2,35 l za muškarce. Uz korekciju s obzirom na tjelesnu težinu, muškarci su imali veći V_c (+20%) od žena.

Metabolizam

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

Eliminacija

Vrijednost klirensa iznosi u prosjeku 0,188 l/dan za žene i 0,220 l/dan za muškarce. Uz korekciju s obzirom na tjelesnu težinu, muškarci su imali veći klirens bevacizumaba (+17%) od žena. Prema modelu s dva odjeljka, poluvrijeme eliminacije u tipične bolesnice iznosi 18 dana, a u tipičnog bolesnika 20 dana.

Općenito, niske vrijednosti albumina i visoko tumorsko opterećenje pokazuju težinu bolesti. U usporedbi s tipičnim bolesnikom s medijanom vrijednosti albumina i tumorskog opterećenja, klirens bevacizumaba bio je oko 30% brži u bolesnika s niskom koncentracijom serumskog albumina i 7% brži u ispitanika s visokim tumorskim opterećenjem.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Analizirana je populacijska farmakokinetika kako bi se procijenili učinci demografskih karakteristika. Rezultati nisu pokazali značajne razlike u farmakokinetici bevacizumaba s obzirom na dob.

Oštećenje bubrega: Budući da bubrezi nisu glavni organ metaboliziranja i izlučivanja bevacizumaba, nisu provedena ispitivanja farmakokinetike bevacizumaba u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre: S obzirom na to da jetra nije glavni organ metaboliziranja i izlučivanja bevacizumaba, nisu provedena ispitivanja farmakokinetike bevacizumaba u bolesnika s oštećenjem jetre.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika bevacizumaba ispitana je na ograničenom broju pedijatrijskih bolesnika. Dobiveni farmakokinetički podaci upućuju na to da su volumen distribucije i klirens bevacizumaba usporedivi s onima u odraslih bolesnika sa solidnim tumorima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na cinomolgus majmunima u trajanju od najdulje 26 tjedana, u mladih životinja s otvorenom pločom rasta opažena je epifizna displazija, pri čemu su prosječne koncentracije bevacizumaba u serumu bile niže od očekivanih prosječnih terapijskih koncentracija u serumu u ljudi. U kunića se pokazalo da bevacizumab inhibira zacjeljivanje rana pri dozama nižima od predložene kliničke doze. Učinci na zacjeljivanje rana bili su u potpunosti reverzibilni.

Nisu provedena istraživanja koja bi ocijenila mutageni i karcinogeni potencijal bevacizumaba.

Nisu provedena posebna istraživanja na životinjama kako bi se procijenio učinak na plodnost. Može se, međutim, očekivati nepovoljan utjecaj na plodnost žena jer su ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na životinjama pokazala inhibiciju sazrijevanja folikula u jajnicima i smanjenje/odsutnost žutog tijela te s time povezano smanjenje mase jajnika i maternice kao i smanjenje broja menstrualnih ciklusa.

Bevacizumab se pokazao embriotoksičnim i teratogenim u istraživanju provedenom na kunićima. Opaženo je smanjenje tjelesne težine majke i fetusa, povećan broj fetalnih resorpcija i učestalija pojava specifičnih ukupnih i koštanih deformacija fetusa. Štetan utjecaj na fetus opažen je pri svim ispitivanim dozama, pri čemu je najniža doza rezultirala prosječnim koncentracijama u serumu otprilike tri puta većima od onih u ljudi koji su primali 5 mg/kg svaka dva tjedna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Trehaloza dihidrat
Natrijev fosfat
Polisorbat 20
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

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

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka tijekom 48 sati na temperaturi od 2°C do 30°C u otopini natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekcije. S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, za trajanje i uvjete čuvanja do primjene lijeka odgovoran je korisnik te ono obično ne smije biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

4 ml otopine u bočici (staklo tip I) s čepom (butilna guma) sadrži 100 mg bevacizumaba.
16 ml otopine u bočici (staklo tip I) s čepom (butilna guma) sadrži 400 mg bevacizumaba.

Pakovanje sadrži 1 bočicu.

6.6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Avastin mora pripremiti zdravstveni djelatnik u aseptičkim uvjetima kako bi se osigurala sterilnost pripremljene otopine.

Treba izvući potrebnu količinu bevacizumaba i razrijediti je otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju do volumena potrebnog za primjenu. Krajnja koncentracija otopine s bevacizumabom treba biti unutar raspona od 1,4 do 16,5 mg/ml.

Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene vizualno provjeriti na eventualnu prisutnost čestica i promjenu boje.

Avastin je namijenjen samo za jednokratnu primjenu jer ne sadrži konzervanse. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

Nisu opažene nekompatibilnosti između lijeka Avastin i plastičnih (polivinilkloridnih ili poliolfinskih) vrećica ili kompleta za infuziju.

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Roche d.o.o.
Banjavčičeva 22
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

UP/I-530-09/10-02/407

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

22. svibanj 2006./27. srpanj 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Rujan 2012.