

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Avastin®, koncentrat za rastvor za infuziju, 25 mg/ml, 1 bočica sadrži 100 mg bevacizumaba u 4 ml

Avastin®, koncentrat za rastvor za infuziju, 25 mg/ml, 1 bočica sadrži 400 mg bevacizumaba u 16 ml

Proizvođač: **F.Hoffmann-La Roche Ltd**

Adresa: **Grenzacherstrasse 124, Bazel, Švajcarska**

Podnosilac zahteva: **Roche d.o.o.**

Adresa: **Milutina Milankovića 11a, 11070 Novi Beograd, Srbija**

1. IME LEKA, INTERNACIONALNO NEZAŠTIĆENO IME LEKA (INN)

Avastin®

INN: Bevacizumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Avastin®, 25 mg/ml koncentrat za rastvor za infuziju

Bevacizumab 25 mg na ml.

Avastin®100mg/4ml-svaka bočica sadrži 100 mg bevacizumaba u 4 ml rastvora.

Avastin®, 400mg/16ml- svaka bočica sadrži 400 mg bevacizumaba u 16 ml rastvora.

Bevacizumab je rekombinantno humanizovano monoklonsko antitelo koje je proizvedeno tehnikom DNK u ćelijama jajnika kineskog hrčka.

Za potpuni spisak pomoćnih materija videti 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar do blago opalescentan, bezbojan do svetlobraon rastvor, bez mehaničkih onečišćenja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Avastin (bevacizumab) u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi fluoropirimidina indikovano je za terapiju bolesnika sa metastatskim karcinomom kolona ili rektuma.

Avastin u kombinaciji sa paklitakselom ili docetakselom je indikovano za prvu liniju terapije kod pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke. Za dodatne informacije u vezi sa HER2 statusom, molimo vidite odeljak 5.1.

Avastin je, uz hemioterapiju na bazi platine, indikovano za prvu liniju terapije kod pacijenata sa neresektabilnim uznapredovalim, metastatskim ili recidivirajućim nesitnoćelijskim karcinomom pluća, izuzev kada se radi predominantno o histologiji skvamoznih ćelija.

Avastin je u kombinaciji sa interferonom alfa-2a indikovano za prvu liniju terapije kod pacijenata sa uznapredovalim i/ili metastatskim karcinomom bubrega.

4.2. Doziranje i način primene

Opšte

Avastin se mora davati pod nadzorom lekara koji ima iskustva sa upotrebom antineoplastičnih lekova. Preporučuje se da se terapija nastavi do progresije osnovne bolesti.

Smanjenje doze zbog pojave neželjenih događaja se ne preporučuje. Ako je indikovano, terapiju treba ili prekinuti ili privremeno obustaviti, kao što je opisano u odeljku 4.4.

Metastatski karcinom kolona ili rektuma (mCRC)

Preporučena doza leka Avastin, kada se daje u vidu intravenske infuzije, je ili 5mg/kg telesne težine ili 10 mg/kg telesne težine i da se daje jednom u 2 nedelje, ili 7,5 mg/kg telesne težine ili 15 mg/kg telesne težine i da se daje jednom u 3 nedelje.

Metastatski karcinom dojke (mBC)

Preporučena doza Avastina je 10mg/kg telesne težine i da se daje jednom u 2 nedelje ili 15mg/kg telesne težine i da se daje jednom u 3 nedelje u vidu intravenske infuzije.

Nesitnoćelijski karcinom pluća (Non-small cell lung cancer- NSCLC)

Avastin se daje uz hemioterapiju na bazi platine do 6 terapijskih ciklusa, posle čega sledi Avastin kao monoterapija do progresije bolesti.

Preporučena doza Avastina je 7,5 mg/kg telesne težine ili 15 mg/kg telesne težine i daje se jednom u 3 nedelje u vidu intravenske infuzije.

Klinička korist za pacijente obolele od NSCLC pokazana je sa dozama i od 7,5 mg/kg i od 15 mg/kg telesne težine. Za detalje, pročitajte odeljak 5.1 *Farmakodinamski podaci, Nesitnoćelijski karcinom pluća (NSCLC)*.

Uznapredovali i/ili metastatski karcinom bubrega (mRCC)

Preporučena doza Avastina je 10 mg/kg telesne težine i daje se jednom u 2 nedelje u vidu intravenske infuzije.

Posebne grupe pacijenata

Pacijenti starijeg životnog doba: Kod pacijenata starijeg životnog doba nije potrebno prilagođavanje doze.

Bubrežna insuficijencija: Bezbednost i efikasnost nisu ispitivani kod pacijenata s bubrežnom insuficijencijom.

Insuficijencija jetre: Bezbednost i efikasnost primene kod pacijenata s insuficijencijom jetre nije ispitivana.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene bevacizumaba kod dece i adolescenata nije utvrđena. Ne postoji relevantna upotreba bevacizumaba u pedijatrijskoj populaciji u datim indikacijama. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 5.2 i 5.3 ali ne i preporuke za doziranje.

Način primene

Inicijalnu dozu treba davati u trajanju od 90 minuta u vidu intravenske infuzije. Ako se prva infuzija dobro

podnosi, druga infuzija se može dati u trajanju od 60 minuta. Ako se i 60-minutna infuzija dobro podnosi, sve naredne infuzije se mogu davati u trajanju od 30 minuta.

Ne sme se davati u vidu brze intravenske injekcije ili bolusa.

Mere predostrožnosti koje treba preduzeti pre rukovanja ili primene leka

Uputstva za pripremu rastvora leka pre primene, videti u odeljku 6.6. Infuzije leka Avastin se ne smeju ni davati, niti mešati sa rastvorima glukoze (videti odeljak 6.2). Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim sa onim spomenutim u odeljku 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih materija.
- Preosetljivost na ćelijske proizvode jajnika kineskog hrčka (Chinese hamster ovary-CHO) ili druga rekombinantna humana ili humanizovana antitela.
- Trudnoća (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Gastrointestinalne perforacije (videti odeljak 4.8)

Kada se leče lekom Avastin pacijenti mogu biti u povećanom riziku za razvoj gastrointestinalnih perforacija. Prema tome, intraabdominalni zapaljenski procesi mogu da budu faktor rizika za gastrointestinalne perforacije kod pacijenata sa metastatskim karcinomom kolona ili rektuma, pa stoga treba biti posebno oprezan kada se terapija primenjuje kod ovih bolesnika. Terapiju treba trajno obustaviti kod pacijenata kod kojih dođe do gastrointestinalnih perforacija.

Fistule (videti odeljak 4.8)

Kada se leče lekom Avastin pacijenti mogu biti u povećanom riziku za razvoj fistula. Trajno obustavite Avastin kod pacijenata sa TE (traheozofagealnim) fistulama ili ma kojom fistulom gradusa 4. Na raspolaganju su samo ograničene informacije o kontinuiranoj upotrebi Avastina kod pacijenata sa drugim fistulama. U slučaju internih fistula koje se ne javljaju u gastrointestinalnom traktu, treba razmisliti o obustavi Avastina.

Komplikacije sa zarastanjem rane (videti odeljak 4.8)

Avastin može nepovoljno da deluje na proces zarastanja rane. Terapiju ne treba ni započinjati najmanje 28 dana posle većih operacija, ili sve dok hirurška rana potpuno ne zaraste. Kod pacijenata koji imaju komplikacije sa zarastanjem rane tokom terapije, terapiju treba obustaviti dok rana potpuno ne zaraste. Terapiju treba obustaviti i zbog elektivnih operacija.

Hipertenzija (videti odeljak 4.8)

Povećana incidencija hipertenzije zabeležena je kod pacijenata koji se leče Avastinom. Podaci o kliničkoj bezbednosti govore da je incidencija hipertenzije po svoj prilici zavisna od doze. Pre započinjanja terapije Avastinom treba uspostaviti kontrolu već postojeće hipertenzije. Nema informacija o dejstvu Avastina kod bolesnika s nekontrolisanom hipertenzijom u trenutku započinjanja terapije. Tokom terapije preporučuje se

kontrola krvnog pritiska.

U većini slučajeva, hipertenzija je adekvatno kontrolisana korišćenjem standardne antihipertenzivne terapije primerene za pojedinačne slučajeve pacijenata kod kojih se pojavljuje. Upotreba diuretika za zbrinjavanje hipertenzije se ne savetuje kod pacijenata koji primaju hemioterapijski režim na bazi cisplatine. Avastin treba trajno obustaviti ako medicinski značajna hipertenzija ne može adekvatno da se kontroliše antihipertenzivnom terapijom, ili ako pacijent padne u hipertenzivnu krizu ili razvije hipertenzivnu encefalopatiju.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome-RPLS) (videti odeljak 4.8)

Zabeleženi su i retki slučajevi da pacijenti lečeni Avastinom razviju znake i simptome koji odgovaraju sindromu reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS), retkom neurološkom poremećaju koji može da bude prisutan sa sledećim znacima i simptomima (između ostalih): epileptični napad, glavobolja, izmenjeni mentalni status, poremećaji vida, ili kortikalno slepilo, sa pratećom hipertenzijom ili bez nje. Dijagnoza RPLS iziskuje potvrdu snimanjem mozga. Kod pacijenata koji razviju RPLS preporučuje se terapija specifičnih simptoma uključujući i kontrolu hipertenzije uz obustavljanje Avastina. Nije poznato da li je bezbedno da se terapija Avastinom uvede ponovo kod pacijenata koji su ranije imali RPLS.

Proteinurija (videti odeljak 4.8)

Pacijenti koji su ranije patili od hipertenzije mogu biti izloženi povećanom riziku od razvoja proteinurije kada se leče Avastinom. Postoje dokazi koji govore da proteinurija Gradusa 1 [Nacionalni institut za rak SAD – Kriterijumi za najčešće znake toksičnosti (NCI-CTC, US National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) verzija 2.0] može biti povezana sa dozom. Praćenje proteinurije instant urinalizom sa tračicom preporučuje se pre započinjanja terapije i tokom nje. Terapiju treba trajno prekinuti kod pacijenata koji razviju proteinuriju Gradusa 4 (nefrotski sindrom).

Arterijska tromboembolija (videti odeljak 4.8)

U pet randomiziranih kliničkih ispitivanja, incidenca arterijskih tromboembolijskih događaja uključujući i cerebrovaskularne incidente (cerebrovascular accidents-CVA), tranzitorne ishemične atake (transient ischaemic attacks-TIAs) i infarkt miokarda (myocardial infarctions-MI) bila je veća kod pacijenata koji su primali Avastin u kombinaciji sa hemioterapijom u poređenju sa onima koji su primali samo hemioterapiju.

Kod pacijenata koji primaju Avastin plus hemioterapiju u čijoj anamnezi postoje arterijski tromboembolijski događaji ili koji su stariji od 65 godina postoji povećani rizik od razvoja arterijskih tromboembolijskih događaja tokom terapije. Mora se biti posebno oprezan kada se Avastin koristi kod ovih bolesnika.

Terapiju treba trajno prekinuti kod pacijenata kod kojih dođe do razvoja arterijskih tromboembolijskih događaja.

Venska tromboembolija (videti odeljak 4.8)

Tokom terapije Avastinom, pacijenti mogu biti izloženi riziku od razvoja venskih tromboembolijskih događaja, uključujući i plućnu emboliju. Avastin treba obustaviti kod pacijenata sa plućnom tromboembolijom opasnom po život (Gradus 4) , dok pacijenti sa gradusom ≤ 3 treba da budu pod strogim nadzorom.

Hemoragija

Pacijenti lečeni Avastinom mogu imati povećani rizik od hemoragije, a posebno hemoragije povezane sa

tumorom. Davanje Avastina treba potpuno i trajno prekinuti kod pacijenta koji dobiju krvarenje gradusa 3 ili 4 tokom terapije Avastinom (videti odeljak 4.8).

Pacijenti sa nelečenim CNS metastazama su rutinski isključivani iz kliničkih studija sa lekom Avastin, na osnovu procedura ili praćenja simptoma i znakova. Dakle rizik od hemoragija u CNS-u kod ovih bolesnika nije unapred procenjen u randomiziranim kliničkim studijama (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata treba pratiti znake i simptome hemoragije u CNS-u, i prekinuti lečenje lekom Avastin u slučajevima intrakranijalnih hemoragija.

Pacijenti lečeni Avastinom mogu imati povećani rizik od hemoragije, a posebno hemoragije povezane sa tumorom. Davanje Avastina treba potpuno i trajno prekinuti kod pacijenta koji dobiju krvarenje gradusa 3 ili 4 tokom terapije Avastinom (videti odeljak 4.8).

Nema informacija o bezbednosnom profilu Avastina kod bolesnika sa kongenitalnom hemoragijskom dijatezom, stečenom koagulopatijom ili pacijenata koji primaju punu dozu antikoagulantske terapije za lečenje tromboembolije pre započinjanja terapije Avastinom, jer su ti bolesnici bili isključivani iz kliničkih ispitivanja. Prema tome, treba biti posebno oprezan pre započinjanja terapije kod ove grupe bolesnika. Međutim, pokazalo se da pacijenti koji razviju vensku trombozu dok primaju terapiju nemaju povećani rizik od krvarenja gradusa 3 ili većeg kada se leče punim dozama varfarina i Avastina istovremeno.

Plućna hemoragija/hemoptiza

Pacijenti sa nesitnoćelijskim karcinomom pluća lečeni Avastinom mogu da budu izloženi riziku od ozbiljne, u nekim slučajevima i fatalne, plućne hemoragije/hemoptize. Pacijente koji su nedavno imali plućnu hemoragiju/hemoptizu (>2,5 ml krvi) ne treba lečiti Avastinom.

Kongestivna srčana insuficijencija (Congestive heart failure-CHF) (videti odeljak 4.8)

U kliničkim ispitivanjima zabeleženi su događaji koji odgovaraju CHF. Simptomi su se kretali u rasponu od asimptomatskog slabljenja ejskcionne frakcije leve komore do simptomatske CHF koja iziskuje terapiju ili hospitalizaciju. Većina pacijenata koji su imali CHF imali su i metastatski karcinom dojke i već su primali terapiju antraciklinima pre radioterapije leve strane grudnog koša ili druge faktore rizika za CHF, kao što su već postojeća koronarna srčana bolest ili istovremena kardiotskična terapija.

Treba biti oprezan kada se Avastinom leče pacijenti sa klinički signifikantnom kardiovaskularnom bolešću ili već postojećom kongestivnom srčanom insuficijencijom.

Neutropenija i infekcije (videti odeljak 4.8)

Povećana učestalost teške neutropenije, febrilne neutropenije, ili infekcije sa ili bez teške neutropenije (uključujući i nekoliko smrtnih slučajeva) zabeležena je kod pacijenata lečenih nekim mijelotoksičnim hemioterapijskim režimima plus Avastin u poređenju sa lečenjem samo hemioterapijom. Ovo je najčešće viđeno u kombinaciji sa platinom ili taksanima baziranom terapijom u lečenju NSCLC i mBC.

Reakcije preosetljivosti/reakcije pri primeni infuzije (videti odeljak 4.8)

Pacijenti mogu biti pod rizikom od razvoja reakcija pri primeni infuzije/reakcija preosetljivosti. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenta tokom i nakon administracije bevacizumaba kao što se i očekuje pri primeni bilo koje infuzije terapeutskeg humanizovanog monoklonskeg antitela. Ako se reakcija javi, infuziju treba prekinuti i primeniti odgovarajuću terapiju. Sistemska premedikacija nije opravdana.

Poremećaji oka

Prijavljene su neželjene reakcije pri neodobroj intravitrealnoj primeni leka. Ove reakcije su uključivale infektivni endoftalmitis, intraokularno zapaljenje kao što je sterilni endoftalmitis, uveitis i viritis, ablaciju mrežnjače, oštećenje pigmentnog epitela mrežnjače, povećanje intraokularnog pritiska, intraokularno krvarenje kao što je krvarenje u staklastom telu ili krvarenje u mrežnjači i vežnjači. Neke od ovih neželjenih reakcija su bile ozbiljnog karaktera.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstvo antineoplastičnih agenasa na farmakokinetiku bevacizumaba

Na osnovu rezultata populacione farmakokinetičke analize, nije zabeležena klinički relevantna farmakokinetička interakcija istovremeno davane hemioterapije na farmakokinetiku Avastina. Nije bilo ni statistički značajne niti klinički relevantne razlike između klirensa Avastina kod pacijenata koji su lečeni Avastinom kao monoterapijom u poređenju sa pacijentima koji su primali Avastin u kombinaciji sa interferonom alfa-2a ili drugom hemioterapijom (IFL, 5-FU/LV, karboplatin-paklitaksel, kapecitabin doksorubicin ili cisplatin/gemcitabin).

Dejstvo bevacizumaba na farmakokinetiku drugih antineoplastičnih agenasa

Rezultati jedne studije fokusirane na interakcije među lekovima pokazali su da nema značajnog dejstva bevacizumaba na farmakokinetiku irinotekana i njegovog aktivnog metabolita SN38.

Rezultati jedne studije kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom pokazali su odsustvo značajnog dejstva bevacizumaba na farmakokinetiku kapecitabina i njegovih metabolita, kao i na farmakokinetiku oksaliplatine, što je utvrđeno merenjima slobodne i ukupne platine.

Rezultati jednog ispitivanja kod pacijenata sa karcinomom bubrega pokazali su odsustvo značajnog dejstva bevacizumaba na farmakokinetiku interferona alfa-2a.

Potencijalni efekat bevacizumaba na farmakokinetiku cisplatine i gemcitabina ispitivan je kod pacijenata obolelih od neskvamoznog NSCLC. Rezultati ovih ispitivanja nisu pokazali značajno dejstvo bevacizumaba na farmakokinetiku cisplatina. Zbog velikih interindividualnih razlika i ograničenog uzorkovanja, rezultati ove studije ne omogućavaju izvođenje čvrstih zaključaka o uticaju bevacizumaba na farmakokinetiku gemcitabina.

Kombinovana primena bevacizumaba i sunitinib malata

U dvema kliničkim studijama sa metastatskim karcinomom bubrega, mikroangiopatska hemolitička anemija (MAHA) je prijavljena kod 7 od 19 pacijenata lečenih kombinacijom bevacizumaba (10mg/kg svake dve nedelje) i sunitinib malata (50 mg dnevno).

MAHA predstavlja hemolitički poremećaj koji se može ispoljiti fragmentacijom eritrocita, anemijom i trombocitopenijom. Takodje, hipertenzija (uključujući hipertenzivne krize), povišen kreatinin i neurološki simptomi su primećeni kod nekih od ovih pacijenta. Svi ovi poremećaji su bili reverzibilni nakon prekida

terapije bevacizumabom i sunitinib malatom (videti Hipertenzija, proteinurija, RPLS u delu 4.4) .

Radioterapija

Bezbednost i efikasnost istovremenog davanja radioterapije i Avastina nisu utvrđeni.

4.6. Primena u reproduktivnom periodu, periodu trudnoće i dojenja

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasnu kontracepciju u toku i do 6 meseci posle lečenja.

Trudnoća

Nema podataka o korišćenju leka Avastin kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost uključujući i malformacije (videti odeljak 5.3). Poznato je da IgG prolaze kroz placentu, i predviđa se da Avastin inhibira angiogenezu fetusa, pa se zbog toga sumnja da izaziva teške urođene malformacije kada se daje tokom trudnoće. Avastin je kontraindikovano (videti odeljak 4.3) u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato da li se bevacizumab izlučuje u mleku žena dojilja. Budući da se IgG izlučuje mlekom, a da bevacizumab može da ugrozi rast i razvoj odojčeta (videti odeljak 5.3), žene moraju prestati da doje tokom terapije i još najmanje 6 meseci po poslednjoj dozi Avastina.

Plodnost

Nisu sprovedene specifične studije na ljudima ili životinjama radi proučavanja efekata bevacizumaba na plodnost. Međutim, studije toksičnosti sa ponovljenim doziranjem na životinjama pokazale su bevacizumab može imati negativan uticaj na plodnost žene (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu obavljena nikakva ispitivanja uticaja na sposobnosti za vožnju ili upravljanje mašinama. Međutim, nema dokaza koji bi ukazivali na to da bi terapija Avastinom dovela do neželjenih dejstava koji bi mogli da dovedu do umanjenja sposobnosti za vožnju ili upravljanje mašinama, ili do smanjenja mentalnih sposobnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Ukupni profil bezbednosti leka Avastin zasniva se na ispitivanju preko 3500 bolesnika sa različitim vrstama maligniteta koji su predominantno primali Avastin u kombinaciji sa hemioterapijom u kliničkim ispitivanjima.

Najteže neželjene reakcije na lek bile su:

- gastrointestinalne perforacije (videti odeljak 4.4).
- hemoragija, uključujući plućnu hemoragiju/hemoptizu, koja je češća kod pacijenata obolelih od

nesitnoćelijskog karcinoma pluća (videti odeljak 4.4).
-arterijska tromboembolija (videti odeljak 4.4).

Najčešće zabeležene neželjene reakcije na lek u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata koji su primali Avastin bile su hipertenzija, umor ili astenija, dijareja i bol u abdomenu.

Analiza podataka o kliničkoj bezbednosti ukazuje na to da su pojava hipertenzije i proteinurije sa terapijom Avastinom verovatno dozno zavisni.

U Tabeli 1 navedene su neželjene reakcije na lek koje su povezane sa upotrebom Avastina u kombinaciji sa različitim hemioterapijskim režimima za multiple indikacije. Ove reakcije su se pojavile bilo sa razlikom od najmanje 2% u odnosu na kontrolnu grupu (reakcije gradusa 3-5 po NCI-CTC / *National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria*/) ili sa najmanje 10% razlike u odnosu na kontrolnu grupu (NCI-CTC reakcije gradusa 1-5) u bar jednom od najvećih kliničkih ispitivanja.

Dole navedene neželjene reakcije na lek svrstavaju se u sledeće kategorije: veoma česte ($\geq 1/10$), i česte ($\geq 1/100$ <math>< 1/10). Neželjene reakcije na lek su dodavane u odgovarajuću kategoriju na tabeli dole u skladu sa najvećom incidencom zabeleženom u bar jednom od najvećih kliničkih ispitivanja. U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije na lek su prikazane u redosledu od najtežih ka lakšim. Neke neželjene reakcije su reakcije koje se uobičajeno viđaju sa hemioterapijom (npr. sindrom palmarno-plantarne eritrodizetozije sa kapecitabinom i periferna senzorna neuropatija sa paklitakselom ili oksaliplatinom), ali se ne može isključiti da dolazi do pogoršanja kada se uvede terapija lekom Avastin.

Tabela 1: Veoma česte i česte neželjene reakcije na lek

Klasa sistema organa	Reakcije gradusa 3-5 po NCI-CTC ($\geq 2\%$ razlika između ispitivanih grupa u najmanje jednom kliničkom ispitivanju)		Reakcije svih gradusa ($\geq 10\%$ razlika između ispitivanih grupa u najmanje jednom kliničkom ispitivanju)
	Veoma česte	Česte	Veoma česte
Infekcije i infestacije		Sepsa apsces infekcija	
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	Febrilna neutropenija, Leukopenija, Trombocitopenija Neutropenija	Anemija	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Dehidracija	Anoreksija
Poremećaji nervnog sistema	Periferna senzorna neuropatija	Cerebrovaskularni akcident,	Disgeuzija, Glavobolja

		Sinkopa, Somnolencija, Glavobolja	
Poremećaji očiju			Poremećaji očiju, Pojačano suženje
Srčani poremećaji		Kongestivna srčana insuficijencija, Supraventrikularna tahikardija	
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija	Tromboembolija (arterijska)* Duboka venska tromboza Hemoragija	Hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Plućna embolija, Dispneja, Hipoksija, Epistaksa	Dispneja, Epistaksa, Rinitis
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja, Mučnina, Povraćanje	Perforacija creva, Ileus, Opstrukcija creva, Bol u stomaku, Gastrointestinalni poremećaj, Stomatitis	Opstipacija, Stomatitis, Rektalna hemoragija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Sindrom palmarno-plantarne eritrodiestezijske	Eksfolijativni dermatitis, Suva koža, Diskoloracija kože
Poremećaji koštanomišićnog, vezivnog i koštanog tkiva		Mišićna slabost, Mijalgija	Artralgija
Bubrežni i urinarni poremećaji		Proteinurija, Infekcija urinarnog trakta	Proteinurija
Opšti poremećaji i stanja na mestu primene	Astenija, umor	Bol, Letargija, Zapaljenje sluzokože	Pireksija, Astenija, Bol, Zapaljenje sluzokože

**Objedinjeni su svi arterijski tromboembolijski događaji uključujući i cerebrovaskularne događaje, infarkt miokarda, tranzitorni ishemični atak i druge arterijske tromboembolijske događaje*

Podaci nisu podešeni za različito trajanje terapije

Dodatne informacije o odabranim teškim neželjenim reakcijama na lek:

Gastrointestinalne perforacije (videti odeljak 4.4):

Avastin je povezan sa teškim slučajevima gastrointestinalnih perforacija ili fistula (videti i pod naslovom *Fistule*).

Gastrointestinalne perforacije su zabeležene u kliničkim ispitivanjima sa incidencijom manjom od 1% kod pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke ili neskvamoznim nesitnoćelijskim karcinomom pluća, i kod od 2,0% pacijenata sa metastatskim kolorektalnim malignitetom. Fatalni ishod je zabeležen kod približno jedne trećine teških slučajeva gastrointestinalnih perforacija, što predstavlja između 0,2% i 1% svih pacijenata lečenih Avastinom.

Klinička slika ovih događaja varira i po tipu i po težini, i kreće se u rasponu od slobodnog vazduha koji se vidi na običnom rendgenskom snimku što se samo rešava bez ikakve terapije, sve do perforacije creva sa abdominalnim apscesom i fatalnim ishodom. U nekim od ovih slučajeva već je bila prisutna intraabdominalna inflamacija, bilo zbog čira na želucu, tumorske nekroze, divertikulitisa, ili kolitisa povezanog s hemioterapijom.

Fistule (videti odeljak 4.4):

Upotreba Avastina povezivana je sa ozbiljnim slučajevima nastanka fistula, uključujući i događaje koji su doveli do smrti.

U kliničkim studijama gastrointestinalne fistule su prijavljivane sa učestalošću do 2% kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim kancerom, ali su se ređe javljale kod pacijenata sa drugim tipovima kancera. Povremeno ($\geq 0,1\%$ do $< 1\%$) su prijavljeni drugi tipovi fistula koje zahvataju delove tela i van gastrointestinalnog trakta (npr. bronhopleuralne, urogenitalne i bilijarne fistule) su primećene u različitim indikacijama. Fistule su takođe bile prijavljene u postmarketinškom periodu.

Ovi događaji su prijavljeni u različitim vremenskim trenucima u toku lečenja u rasponu od jedne sedmice do više od jedne godine od započinjanja terapije lekom Avastin, sa većim brojem događaja koji su se dešavali u prvih 6 meseci terapije.

Zarastanje rane (videti odeljak 4.4):

Budući da Avastin može nepovoljno da utiče na zarastanje rane, pacijenti koji su pretrpeli veću operaciju u poslednjih 28 dana bili su isključeni iz učestvovanja u trećoj fazi kliničkih ispitivanja.

U kliničkim ispitivanjima metastatskog karcinoma kolona ili rektuma nije bilo povećanog rizika od postoperativnog krvarenja ili komplikacije sa zarastanjem rane kod pacijenata koji su podvrgnuti većoj operaciji 28-60 dana pre započinjanja terapije Avastinom. Povećana incidencija postoperativnog krvarenja ili komplikacija sa zarastanjem rane u roku od 60 dana po većem hirurškom zahvatu zabeleženi su kod bolesnika lečenih Avastinom u vreme tog hirurškog zahvata. Incidencija se kretala u rasponu od 10% (4/40) do 20% (3/15).

U studijama kod lokalno recidivirajućeg metastatskog karcinoma dojke komplikacije u zarastanju rane gradusa

3-5 zabeležene su kod do 1,1% pacijentkinja koje su primale Avastin, u poređenju sa do 0,9% pacijentkinja u kontrolnoj grupi.

Hipertenzija (videti odeljak 4.4):

Kod bolesnika lečenih Avastinom zabeležena je povećana incidencija hipertenzije (svih gradusa) do 34% u kliničkim studijama, u poređenju sa do 14% onih koji su lečeni komparativnim lekom. Hipertenzija gradusa 3 i 4 (koja iziskuje oralne antihipertenzivne lekove) kod pacijenata koji su primali Avastin kretala se u rasponu od 0,4% do 17,9%. Hipertenzija gradusa 4 (hipertenzivna kriza) javljala se kod do 1,0% pacijenata lečenih Avastinom i hemioterapijom u poređenju sa do 0,2% pacijenata koji su primali samo hemioterapiju.

Hipertenzija je po pravilu dobro kontrolisana oralnim antihipertenzivima kao što su inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima, diuretici i blokatori kalcijumskih kanala. Retko je dolazilo do obustavljanja terapije lekom Avastin ili hospitalizacije.

Zabeležen je veoma mali broj slučajeva hipertenzivne encefalopatije od kojih su neki imali fatalni ishod.

Rizik od hipertenzije povezane sa Avastinom nije bio u korelaciji s osnovnim osobinama bolesnika, osnovnom bolešću, niti paralelnom terapijom.

Proteinurija (videti odeljak 4.4):

U kliničkim studijama, proteinurija se pojavila se kod 0,7% do 38% pacijenata koji su primali Avastin. Težina proteinurije se kretala u rasponu od klinički asimptomatske, prolazne, proteinurije u tragovima do nefrotskog sindroma, i u velikoj većini to je bila proteinurija gradusa 1. Proteinurija gradusa 3 zabeležena je kod <3% lečenih pacijenata, ali i kod do 7% pacijenata lečenih od uznapredovalog i/ili metastatskog karcinoma bubrega. Proteinurija gradusa 4 (nefrotski sindrom) je zabeležena kod do 1,4% pacijenata. Proteinurija koja je zabeležena u kliničkim studijama nije bila povezana sa bubrežnom disfunkcijom i retko je iziskivala trajni prekid terapije. Pre uvođenja terapije Avastinom preporučuje se testiranje na proteinuriju. U većini kliničkih studija nivoi belančevina u urinu $\geq 2\text{g}/24\text{časa}$ doveli su do zaustavljanja terapije Avastinom do oporavka na $< 2\text{g}/24\text{časa}$.

Hemoragija (videti odeljak 4.4):

U kliničkim ispitivanjima za sve indikacije ukupna incidenca NCI-CTC hemoragijskih događaja gradusa 3-5 po NCI-CTC kretala se u rasponu od 0,4% do 5% kod svih pacijenata tretiranih Avastinom, u poređenju sa do 2,9% pacijenata koliko je zabeleženo u kontrolnoj grupi koja je primala samo hemioterapiju.

Hemoragijski događaji koji su zabeleženi u kliničkim ispitivanjima predominantno su bili hemoragije povezane sa tumorom (vidi dole) i manje mukokutane hemoragije (npr. epistaksis).

Hemoragije povezane sa tumorom (videti odeljak 4.4):

Veće ili masivne plućne hemoragije/hemoptiza zabeleženi su prvenstveno u studijama na pacijentima sa nesitnoćelijskim karcinomom pluća (NSCLC). U moguće faktore rizika spadaju histološki nalaz skvamoznih ćelija, terapija antireumatskim/anti-inflamatornim lekovima, terapija antikoagulansima, prethodna radioterapija, terapija Avastinom, anamnestički podaci o aterosklerozi, centralna lokacija tumora i kavitacija tumora pre ili tokom terapije. Jedine promenljive koje su pokazale statistički signifikantnu korelaciju sa krvarenjem bile su terapija Avastinom i histologija skvamoznih ćelija. Pacijenti sa NSCLC poznate skvamozne histologije ili mešovitoćelijskog tipa sa predominantno skvamoznom histologijom bili su isključeni iz ranijih ispitivanja

treće faze, dok su uključeni pacijenti čija tumorska histologija nije bila poznata.

Kod pacijenata sa NSCLC isključujući one sa predominantno skvamoznom histologijom pojavljuju se događaji svih gradusa s učestalošću do 9% kada se leče Avastinom uz hemioterapiju, u poređenju sa 5% kod onih koji primaju samo hemioterapiju. Događaji gradusa 3-5 zabeleženi su kod do 2,3% pacijenata lečenih Avastinom i hemioterapijom u poređenju sa <1% onih koji su primali samo hemioterapiju. Veća ili masivna plućna hemoterapija/hemoptiza može da nastane iznenada, a do dve trećine teških plućnih hemioterapija završava se fatalno.

Gastrointestinalne hemoragije, uključujući i krvarenje iz rektuma i melenu zabeleženo je kod pacijenata sa kolorektalnim tumorom i procenjeno kao hemoragija povezana sa tumorom.

Hemoragije povezane sa tumorom zabeležene su i retko u drugim vrstama i lokacijama tumora, uključujući slučajeve krvarenja iz CNS-a kod pacijenata sa CNS metastazama (videti odeljak 4.3).

Incidenca krvarenja u CNS kod pacijenata sa nelečenim metastazama CNS koji su dobijali bevacizumab nije bila prospektivno procenjivana u randomizovanim kliničkim studijama. U istraživačkim retrospektivnim analizama podataka iz 13 završenih randomizovanih studija kod pacijenata sa različitim tipovima tumora, 3 pacijenta od 91 (3.3%) sa metastazama na mozgu imali su krvarenje u CNS (svi gradusa 4) kada su lečeni bevacizumabom, u poređenju sa 1 slučajem (gradusa 5) od 96 pacijenata (1%) koji nisu bili lečeni bevacizumabom. U dve studije koje su u toku kod pacijenata sa lečenim metastazama na mozgu, prijavljen je jedan slučaj CNS hemoragije gradusa 2, od ukupno 83 pacijenta lečena bevacizumabom (1.2%) u vreme poslednje analize bezbednosti.

Kada se sva klinička ispitivanja uzmu u obzir, mukokutane hemoragije su se pojavljivale kod do 50% bolesnika lečenih Avastinom. Ovo su najčešće bile epistakse gradusa 1 po NCI-CTC koje su trajale manje od 5 minuta, koje su se rešavale bez ikakve medicinske intervencije i nisu iziskivale nikakve promene u terapijskom režimu Avastina. Podaci o kliničkoj bezbednosti pokazuju da incidencija manjih mukokutanih hemoragija (npr. epistaksis) može da bude dozno zavisna.

Zabeleženi su i manje česti manji događaji manjih mukokutanih hemoragija na drugim lokacijama kao što su krvarenje iz gingive ili vaginalno krvarenje.

Tromboembolija (videti odeljak 4.4):

Arterijska tromboembolija:

Povećana incidencija arterijskih tromboembolijskih događaja zabeležena je kod pacijenata lečenih Avastinom za sve indikacije, uključujući i cerebrovaskularni akcident, infarkt miokarda, tranzitorni ishemični atak i druge tromboembolijske događaje.

U kliničkim ispitivanjima ukupna incidencija arterijskih tromboembolijskih događaja kretala se u rasponu do 3,8% u grupama koje su primale i Avastin, u poređenju sa do 1,7% u kontrolnim grupama koje su primale samo hemioterapiju. Fatalni ishod zabeležen je kod 0,8% pacijenata koji su primali Avastin u poređenju sa 0,5% onih koji su primali samo hemioterapiju. Cerebrovaskularni akcident (uključujući i tranzitorni ishemični atak) zabeležen je kod do 2,3% pacijenata koji su lečeni Avastinom u kombinaciji sa hemioterapijom, u poređenju sa 0,5% pacijenata koji su lečeni samo hemioterapijom. Infarkt miokarda je zabeležen kod 1,4% pacijenata lečenih Avastinom u kombinaciji sa hemioterapijom u poređenju sa 0,7% pacijenata koji su lečeni samo hemioterapijom.

U jedno kliničko ispitivanje, AVF2192g, uključeni su pacijenti sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji nisu bili kandidati za terapiju irinotekanom. U ovom ispitivanju, arterijski tromboembolijski događaji zabeleženi su kod 11% (11/100) pacijenata u poređenju sa 5,8% (6/104) u kontrolnoj grupi koja je primala samo hemioterapiju.

Venska tromboembolija

Incidenca venskih tromboembolijskih događaja u kliničkim ispitivanjima bila je slična kod pacijenata koji su primali Avastin u kombinaciji sa hemioterapijom u poređenju sa onima u kontrolnoj grupi koji su primali samo hemioterapiju. Venski tromboembolijski događaji uključuju vensku trombozu, plućnu emboliju i tromboflebitis.

U kliničkim ispitivanjima za sve indikacije ukupna incidenca venskih tromboembolijskih događaja kretala se u rasponu od 2,8% do 17,3% kod pacijenata tretiranih Avastinom u poređenju sa 3,2% do 15,6% kod kontrolne grupe.

Venski tromboembolijski događaji težine gradusa 3-5 zabeleženi su kod do 7,8% pacijenata koji su primali hemioterapiju u kombinaciji sa bevacizumabom, u poređenju sa 4,9% u kontrolnoj grupi koja je primala samo hemioterapiju.

Pacijenti koji su imali venski tromboembolijski događaj mogu biti izloženi većem riziku od recidiva ako primaju Avastin u kombinaciji s hemioterapijom nego ako primaju samo hemioterapiju.

Kongestivna srčana insuficijencija (Congestive heart failure -CHF)

U kliničkim studijama sa Avastinom koje su do danas sprovedene, kongestivna srčana insuficijencija (CHF) je zabeležena u svim studijama gde je indikacija bila karcinom, ali ipak prevashodno kod pacijenata s metastatskim karcinomom dojke. U studijama treće faze (AVF2119g i E2100) kod pacijenta sa s metastatskim karcinomom dojke zabeležen je porast CHF gradusa 3 ili većeg kod onih koji su primali Avastin. CHF je zabeležena u 3,5% pacijenata koji su primali Avastin u poređenju sa do 0,9% koliko je zabeleženo kod kontrole. Većina ovih bolesnika pokazala je poboljšanje ovih simptoma i/ili funkcije leve komore po odgovarajućoj medikamentoznoj terapiji.

U većini kliničkih studija sa Avastinom, pacijenti koji su već imali CHF II-IV po klasifikaciji NYHA (New York Heart Association) bili su isključeni, prema tome nema raspoloživih informacija o riziku od CHF u ovoj populaciji.

Prethodno izlaganje antraciklinima i/ili zračenje grudnog koša mogu biti mogući faktori rizika za razvoj CHF.

Reakcije preosetljivosti/reakcije pri primeni infuzije (videti odeljak 4.4. i Postmarketinško iskustvo ispod)

U nekim kliničkim studijama, anafilaksa i anafilaktoidne reakcije prijavljivane su češće kod pacijenata koji su primali Avastin u kombinaciji sa hemioterapijom nego samo hemioterapiju. Incidenca ispoljavanja ovih reakcija u nekim kliničkim studijama sa lekom Avastin je česta (do 5% kod pacijenata lečenih bevacizumabom).

Pacijenti starijeg životnog doba

Podaci iz randomiziranih kliničkih studija pokazali su da je starost preko 65 godina povezana s povećanim rizikom od razvoja arterijskih tromboembolijskih događaja uključujući i cerebrovaskularne incidente (CVA), tranzitorni ishemični atak (TIA) i infarkt miokarda (MI). Ostale reakcije koje su zabeležene sa povećanom učestalošću kod pacijenata starijih od 65 godina bile su leukopenija i trombocitopenija gradusa 3-4; kao i svi gradusi neutropenije, dijareje, mučnine, glavobolje i zamora u poređenju sa pacijentima mlađim od 65 godina kada se leče Avastinom (vidi odeljke 4.4 i 4.8 pod *Tromboembolija*).

Nije, međutim, pokazana povećana incidenca drugih događaja kao što su gastrointestinalna perforacija, komplikacije sa zarastanjem rane, hipertenzija, proteinurija, kongestivna srčana insuficijencija i hemoragija kod pacijenata starijeg životnog doba (preko 65 godina) koji primaju Avastin u poređenju sa pacijentima mlađim od 65 godina lečenih Avastinom.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost primene leka Avastin kod dece i adolescenata nije utvrđena.

Laboratorijski poremećaji

Smanjeni broj neutrofila, smanjeni broj leukocita i prisustvo proteina u urinu mogu se dovesti u vezu sa terapijom Avastinom.

Uzimajući u obzir sve sprovedene kliničke studije, sledeće laboratorijske abnormalnosti gradusa 3 i 4 zabeležene su sa povećanom ($\geq 2\%$) incidencim kod pacijenata lečenih Avastinom u poređenju sa kontrolnim grupama: hiperglikemija, smanjenje hemoglobina, hipokalemija, hiponatremija, smanjenje broja leukocita, povećani internacionalni normalizovani odnos (international normalised ratio -INR).

Postmarketinška iskustva:

Tabela 2: Neželjeni događaji prijavljeni u post-marketinškom praćenju

<i>Sistem organa (SO)</i>	<i>Reakcije (učestalost*)</i>
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Hipertenzivna encefalopatija (veoma retko) (vidi deo 4.4 i hipertenzija u delu 4.8) Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (retko) (vidi deo 4.4)
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Bubrežna trombotička mikroangiopatija, klinički se manifestuje kao proteinurija (nepoznato). Za dalje informacije o proteinuriji vidi deo 4.4 i proteinurija u delu 4.8.
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Perforacija nazalnog septuma (nepoznato) Plućna hipertenzija (nepoznato) Dispneja (često)

<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Gastrointestinalna ulceracija (nepoznato)
<i>Poremećaji imunog sistema</i>	Reakcije preosetljivosti i reakcije pri primeni infuzije (nepoznato) sa mogućim pratećim manifestacijama: dispneja/otežano disanje, crvenilo/osip, hipotenzija ili hipertenzija, desaturacija kiseonikom, bol u grudima, rigor i mučnina/povraćanje (videti takođe odeljak 4.4 i <i>Reakcije preosetljivosti/reakcije pri primeni infuzije, iznad</i>)

* ukoliko je naznačeno, podaci o učestalosti vode poreklo iz kliničkih studija

4.9. Predoziranje

Najveća doza koja je testirana na ljudima (20 mg/kg telesne težine intravenski svake 2 nedelje) kod nekoliko bolesnika dovela je do pojave teške migrene.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Antineoplastični agens, monoklonsko antitelo

Farmakoterapijska grupa:

ATC kod: L01X C07

Mehanizam dejstva

Bevacizumab se vezuje za faktor rasta vaskularnog endotela (vascular endothelial growth factor - VEGF), ključni pokretač vaskulogeneze i angiogeneze, i na taj način inhibira vezivanje VEGF za receptore, Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2), na površini endotelnih ćelija. Neutralizacijom aktivnosti VEGF smanjuje se vaskularizacija tumora, normalizuje se preostala vaskulatura tumora, inhibira se stvaranje nove tumorske vaskulature, i na taj način inhibira tumorski rast.

Farmakodinamska dejstva

Davanje bevacizumaba ili njegovog roditeljskog mišjeg antitela ksenotransplantnim modelima karcinoma kod atimičnog (bez timusa) miša dovodi do ekstenzivne anti-tumorske aktivnosti u slučajevima karcinoma kod ljudi, uključujući kolon, dojku, pankreas i prostatu. Progresija metastatske bolesti je inhibirana i smanjena je mikrovaskularna permeabilnost.

Klinička efikasnost

Metastatski karcinom kolona ili rektuma (mCRC)

Bezbednost i efikasnost preporučene doze (5 mg/kg telesne težine na svake dve nedelje) kod metastatskog

karcinoma kolona ili rektuma ispitivani su u tri randomizovane, aktivno kontrolisane kliničke studije u kombinaciji sa hemioterapijom prve linije na bazi fluoropirimidina. Avastin je kombinovan sa dva režima hemioterapije:

- **AVF2107g:** Nedeljna šema irinotekan/bolus 5-fluorouracil/folinska kiselina (IFL) u trajanju od ukupno 4 nedelje za svaki šestonedeljni ciklus (Saltzov režim).
- **AVF0780g:** U kombinaciji sa bolusom 5-fluorouracil/folinska kiselina (5-FU/FA) u trajanju od ukupno 6 nedelja za svaki osmonedeljni ciklus (Roswell Parkov režim).
- **AVF2192g:** U kombinaciji sa bolusom 5-fluorouracil/folinska kiselina (5-FU/FA) u trajanju od ukupno 6 nedelja za svaki osmonedeljni ciklus (Roswell Parkov režim) kod pacijenata koji nisu bili optimalni kandidati za irinotekan kao prvu liniju terapije.

Dve dodatne studije sprovedene su u prvoj (NO16966) i drugoj (E3200) liniji terapije metastatskog raka kolona ili rektuma, gde je Avastin primenjivan u sledećim režimima doziranja, u kombinaciji sa FOLFOX-4 (5FU/LV/Oksaliplatin) i XELOX (Kapecitabin/Oksaliplatin):

- ◆ **NO16966:** Avastin 7,5 mg/kg telesne težine na svake tri nedelje u kombinaciji sa oralnim kapecitabinom ik intravenskim oksaliplatinom (XELOX) ili Avastin 5 mg/kg na svake 2 nedelje u kombinaciji sa bolusom leukovorina plus 5-fluorouracil, posle čega sledi infuzija 5-fluorouracila, uz intravenski oksaliplatin (FOLFOX-4).
- ◆ **E3200:** Avastin 10 mg/kg telesne težine na svake 2 nedelje u kombinaciji sa bolusom leukovorina i 5-fluorouracila, posle čega sledi infuzija 5-fluorouracila, uz intravenski oksaliplatin (FOLFOX-4).

AVF2107g: Ovo je bila randomizirana, dvostruko slepa aktivno kontrolisana klinička studija treće faze koja je procenjivala Avastin u kombinaciji sa IFL hemioterapijom za prvu liniju terapiju metastatskog karcinoma kolona ili rektuma. Uzorak od 813 bolesnika nasumično je podeljen tako da je prva grupa dobijala IFL + placebo, a druga grupa IFL+Avastin (5 mg/kg telesne težine na svake dve nedelje). Treća grupa od 110 pacijenata primala je bolus 5-FU/FA + Avastin (treća grupa). Uključivanje u treću grupu bilo je prekinuto, kako je prethodno planirano, čim je utvrđena i smatrana prihvatljivom bezbednost primene Avastina sa režimom IFL. Sve terapije su nastavljane do progresije bolesti. Ukupna srednja starost iznosila je 59,4 godine; 56,5% bolesnika imalo je performans status 0 po ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), a 43% vrednost 1, dok ih je 0,4% imalo vrednost 2. Radioterapiji je prethodno bilo podvrgnuto 15,5% bolesnika, a 28,4% je prethodno primalo i hemioterapiju.

Primarna promenljiva efikasnosti za ovu studiju bilo je ukupno preživljavanje. Dodavanje Avastina uz IFL dovelo je do statistički značajnog produženja ukupnog preživljavanja, preživljavanja bez progresije bolesti i ukupne stope odgovora (videti Tabelu 3). Klinička korist, mereno ukupnim preživljavanjem, zabeležena je u svim prethodno određenim podgrupama pacijenata, uključujući i one koji su definisani po godinama starosti, polu, performans statusu, lokaciji primarnog tumora, broju zahvaćenih organa, i trajanju metastatske bolesti.

Rezultati efikasnosti Avastina u kombinaciji sa IFL-hemioterapijom prikazani su na Tabeli 3.

Tabela 3. Rezultati efikasnosti iz studije AVF2107g

	AVF2107g	
	Prva grupa IFL + Placebo	Druga grupa IFL + Avastin ^a
Broj pacijenata	411	402
Ukupno preživljavanje		
Srednje vreme (meseci)	15,6	20,3
Interval pouzdanosti 95%	14,29-16,99	18,46 – 24,18
Koeficijent hazardnosti ^b	0,660	
Vrednost p	0,00004	
Preživljavanje bez progresije		
Srednje vreme (meseci)	6,2	10,6
Koeficijent hazardnosti	0,54	
Vrednost p	<0,0001	
Ukupna stopa odgovora		
Stopa (%)	34,8	44,8
Vrednost p	0,0036	
^a 5mg/kg svake dve nedelje		
^b U odnosu na kontrolnu grupu		

Od 110 bolesnika metodom randomizacije dodeljenih Grupi 3 (5-FU/FA + Avastin), srednje ukupno preživljavanje iznosilo je 18,3 meseci, srednje preživljavanje bez progresije iznosilo je 8,8 meseci.

AVF2192g: Ovo je bila randomizirana, dvostruko slepa, aktivno kontrolisana klinička studija druge faze kojom je procenjivana efikasnost i bezbednost Avastina u kombinaciji sa 5-FU/FA kao terapije prvog reda za metastatski kolorektalni karcinom kod bolesnika koji nisu bili optimalni kandidati za terapiju prvog reda irinotekanom. Ukupno 105 pacijenata je randomizirano u grupu 5-FA/FU + placebo, a 104 pacijenta u grupu 5-FA/FU + Avastin (5 mg/kg svake dve nedelje). Sva terapija je nastavljena do progresije bolesti.. Dodatak Avastina 5 mg/kg svake dve nedelje uz 5-FA/FU doveo je do veće objektivne stope odgovora, značajno dužeg preživljavanja bez progresije bolesti, i tendencije za duže preživljavanje, u poređenju sa samom 5-FA/FU hemioterapijom.

AVF0780g: ovo je bila randomizirana, otvorena, aktivno kontrolisana klinička studija druge faze u kojoj je ispitivan Avastin u kombinaciji sa 5-FU/FA kao prva linija terapije za metastatski karcinom kolona i rektuma. Srednja starost ispitanika iznosila je 64 godine. Prethodno je hemioterapiju primalo 19% pacijenata, a 14% je prethodno podvrgavano radioterapiji. Od njih je 71 ispitanik nasumično određen da prima bolus 5-FU/FA ili 5-FU/FA+ Avastin (5 mg/kg svake dve nedelje). Treća grupa od 33 pacijenta primala je bolus ili 5-FU/FA+ Avastin (10 mg/kg svake dve nedelje). Pacijenti su tretirani do progresije bolesti. Primarne krajnje tačke ispitivanja bile su objektivna stopa odgovora i trajanje preživljavanja bez progresije. Dodavanje Avastina 5 mg/kg svake dve nedelje uz 5-FU/FA dovelo je do bolje objektivne stope odgovora i dužeg trajanja preživljavanja bez progresije u poređenju sa terapijom samo 5-FU/FA (videti Tabelu 4). Ovi podaci o efikasnosti su u skladu sa rezultatima ispitivanja AVF2107g.

Podaci o efikasnosti iz studija AVF0790g i AVF2192g u kojima je ispitivan Avastin u kombinaciji sa 5-FU/FA hemioterapijom rezimirani su na Tabeli 4.

Tabela 4: Rezultati efikasnosti za studije 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 pacijenata	36	35	33	105	104
Ukupno preživljavanje					
Srednje vreme (meseci)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
Interval pouzdanosti 95%				10,35- 16,95	13,63- 19,32
Koeficijent hazardnosti ^c	-	0,52	1,01		0,79
Vrednost p		0,073	0,978		0,16
Preživljavanje bez progresije					
Srednje vreme (meseci)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Koeficijent hazardnosti		0,44	0,69		0,5
Vrednost p	-	0,0049	0,217		0,0002
Ukupna stopa odgovora					
Stopa (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
Interval pouzdanosti 95%	7,0-33,5	24,4-57,8	11,7-42,6	9,2-23,9	18,1-35,6
Vrednost p		0,029	0,43		0,055
Trajanje odgovora					
Srednje vreme (meseci)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25-75 percentil (meseci)	5,5-NR	6,1-NR	3,8-7,8	5,59-9,17	5,88-13,01
^a 5mg/kg svake dve nedelje					
^b 10 mg/kg svake dve nedelje					
^c U odnosu na kontrolnu grupu					
NR-Nije dostignuto					

NO16966

Ovo je bila klinička studija faze III, randomizirana, dvostruko slepa (za bevacizumab) kojom je ispitivan Avastin 7,5 mg/kg u kombinaciji sa oralnim kapecitabilnom i IV oksaliplatinom (XELOX), koji su davani po režimu jednom u tri nedelje; ili Avastin 5 mg/kg u kombinaciji sa leukovorinom s 5-fluorouracil bolusom posle čega je sledila infuzija 5-fluorouracila uz IV oksaliplatinu (FOLFOX-4) po režimu jednom u dve nedelje. Ova studija je imala dva dela: inicijalno, otvoreni deo sa dve grupe (Prvi deo) u kome su pacijenti bili randomizirani u dve različite terapijske grupe (XELOX i FOLFOX-4) i potom 2 x 2 faktorske 4 grupe (Drugi deo) u kome su pacijenti bili randomizirani u četiri terapijske grupe (XELOX + placebo, FOLFOX-4+ placebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4+ Avastin). U Drugom delu, terapijski režim je bio dvostruko slep u pogledu Avastina.

Približno 350 pacijenata je randomizirano u ove četiri terapijske grupe u Drugom delu studije.

Tabela 5. Terapijski režimi u studiji N016966 (mCRC)

	Terapija	Početna doza	Režim
FOLFOX-4 ili FOLFOX-4 + Avastin	Oksaliplatin Leukovorin	85 mg/m ² IV 2 h 200 mg/m ² IV 2 h	Oksaliplatin prvog dana Leukovorin prvog i drugog dana
	5- Fluorouracil	400 mg/m ² IV bolus, 600 mg/ m ² IV 22 h	5-fluorouracil IV bolus/infuzija, oba, i prvog i drugog dana
	Placebo ili Avastin	5 mg/kg IV 30-90 min	Prvog dana pre FOLFOX-4, na svake 2 nedelje
XELOX ili XELOX+ Avastin	Oksaliplatin Kapecitabin	130 mg/m ² IV 2 h 1000 mg/m ² oralno, 2 x na dan	Oksaliplatin prvog dana Kapecitabin oralni, 2x na dan tokom dve nedelje (posle čega sledi 1 nedelja bez terapije)
	Placebo or Avastin	7.5 mg/kg IV 30-90 min	Prvog dana, pre XELOX, jednom u 3 nedelje
5-Fluorouracil: IV bolus injekcija neposredno posle leukovorina			

Primarni parametar efikasnosti u ovom ispitivanju bilo je trajanje preživljavanja bez progresije bolesti. U ovoj studiji, postojala su dva primarna cilja: da se pokaže da XELOX nije inferiorniji od FOLFOX-4 i da se pokaže da je Avastin u kombinaciji sa FOLFOX-4 ili XELOX hemioterapijom superiorniji od režima u kome se daje samo hemioterapija. Oba ko-primarna cilja su ispunjena:

i) Neinferiornost u grupama koje su primale XELOX u poređenju sa onima koje su primale FOLFOX-4 pokazano je u ukupnom poređenju u smislu preživljavanja bez progresije bolesti, i ukupnog preživljavanja u per protokol populaciji.

ii) Superiornost grupa koje su primale Avastin, u poređenju sa onima koji su primali samo hemioterapiju u ukupnom poređenju pokazana je u smislu preživljavanja bez progresije bolesti u populaciji ITT (koja je primila bar jednu dozu ispitivanog leka (Tabela 6).

Sekundarne analize preživljavanja bez progresije bolesti na osnovu procene odgovora „na terapiji“ potvrdile su značajno superiorniju kliničku korist za pacijente lečene Avastinom (analize su pokazane na Tabeli 6), što je u skladu sa statistički značajnom koristi koja je zabeležena u objedinjenoj analizi.

Tabela 6. Ključni rezultati analize superiornosti (ITT populacija koja je primila bar jednu dozu ispitivanog leka, studija N016966)

Ciljevi (meseci)	FOLFOX-4 ili XELOX + Placebo (n=701)	FOLFOX-4 or XELOX + Bevacizumab (n=699)	Vrednost P
Primarni cilj studije			
Srednja vrednost PFS**	8,0	9,4	0,0023

Koeficijent hazardnosti (97.5% CI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Sekundarni ciljevi			
Srednja vrednost PFS (na terapiji)**	7,9	10,4	<0.0001
Koeficijent hazardnosti (97.5% CI)	0,63 (0,52-0,75)		
Ukupna stopa odgovora (Procena istraživača)**	49,2%	46,5%	
Srednje ukupno preživljavanje*	19,9	21,2	0.0769
Koeficijent hazardnosti (97.5% CI)	0,89 (0,76-1,03)		

* Analiza ukupnog preživljavanja, zaključno sa 31. januarom 2007.

** Primarna analiza zaključno sa 31. januarom 2006.

^au odnosu na kontrolnu grupu

U terapijskoj podgrupi koja je primala FOLFOX, srednje trajanje preživljavanja bez progresije (srednja vrednost PFS) iznosilo je 8,6 meseci u grupi koja je primala placebo i 9,4 meseci u grupi koja je primala bevacizumab, HR = 0,89; 97,5% CI = [0,73 ; 1,08]; vrednost p = 0,1871, dok su odgovarajući rezultati u podgrupi koja je primala XELOX iznosili 7,4 prema 9,3 meseci, HR = 0,77; 97,5% CI = [0,63 ; 0,94]; vrednost p = 0,0026.

Srednje ukupno preživljavanje iznosilo je 20,3 meseci u grupi koja je primala placebo i 21,2 meseci u grupi koja je primala bevacizumab u podgrupi FOLFOX, HR=0,94; 97,5% CI = [0,75 ; 1,16]; vrednost p = 0,4937, dok su odgovarajući rezultati u podgrupi koja je primala XELOX iznosili 19,2 prema 21,4 meseci, HR = 0,84; 97,5% CI = [0,68 ; 1,04]; vrednost p = 0.0698.

ECOG E3200

Ovo je bila klinička studije III faze, randomizirana, aktivno kontrolisana, otvorena, u kojoj se ispitivana primena leka Avastin 10 mg/kg u kombinaciji sa leukovorinom sa bolusom 5-fluorouracila i potom infuzijom 5-fluorouracila sa IV oksaliplatinom (FOLFOX-4), što se davalo jednom u dve nedelje kod već lečenih bolesnika (druga linija terapije) sa uznapredovalim kolorektalnim karcinomom. U hemioterapijskoj grupi, režim FOLFOX-4 je korišćen po istom režimu i u istim dozama kao što je prikazano na Tabeli 5 za studiju NO16966.

Primarni parametar efikasnosti za ovo istraživanje bilo je ukupno preživljavanje, koje se definiše kao vreme od randomizacije do smrti, nezavisno od uzroka. Randomizirano je 829 bolesnika (292 FOLFOX-4, 293 Avastin + FOLFOX-4 i 244 Avastin monoterapija). Dodavanje Avastina uz FOLFOX-4 dovelo je do statistički značajnog produženja preživljavanja. Zabeleženi su i statistički značajno poboljšanje preživljavanja bez progresije bolesti i objektivna stopa odgovora (videti Tabelu 7).

Tabela 7 Rezultati efikasnosti za studiju E3200

	E3200
--	--------------

	FOLFOX-4	FOLFOX-4 Avastin ^a
Broj bolesnika	292	293
Ukupno preživljavanje		
Srednja vrednost (meseci)	10,8	13,0
Interval pouzdanosti 95%	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Koeficijent hazardnosti ^b	0,751 (vrednost p = 0,0012)	
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Srednja vrednost (meseci)	4,5	7,5
Koeficijent hazardnosti	0,518 (vrednost p < 0,0001)	
Objektivna stopa odgovora		
Stopa	8,6%	22,2%
	(vrednost p < 0,0001)	

a 10 mg/kg jednom u dve nedelje

b U odnosu na kontrolnu grupu

Nije zabeležena značajna razlika u trajanju ukupnog preživljavanja između bolesnika koji su primali monoterapiju Avastinom i onih koji su primali FOLFOX-4. Preživljavanje bez progresije bolesti i objektivna stopa odgovora bili su lošiji u grupi koja je primala Avastin monoterapiju u poređenju sa grupom koja je primala FOLFOX-4.

Koristi od ponovne terapije Avastinom kod bolesnika sa metastatskim kolorektalnim malignitetom koji su bili izlagani Avastinu u prethodnim terapijama nije ispitivana u randomiziranim kliničkim studijama.

Metastatski karcinom dojke (mBC)

ECOG E2100

Studija E2100 je bila otvoreno, randomizirano, aktivno kontrolisano, multicentrično kliničko ispitivanje u kome je procenjivan Avastin u kombinaciji sa paklitakselom za lokalno recidivirajući ili metastatski karcinom dojke kod pacijenata koji prethodno nisu primali hemioterapiju za lokalno recidivirajuću ili metastatsku bolest. Pacijenti su raspoređeni u grupu koja je primala samo paklitaksel (90 mg/m² IV tokom 1 časa jednom nedeljno tokom tri od četiri nedelje) ili kombinaciju sa Avastinom (10 mg/kg IV infuzija na svake 2 nedelje). Prethodna hormonska terapija za lečenje metastatske bolesti bila je dozvoljena. Adjuvantna terapija taksanom bila je dozvoljena samo ako je bila završena najmanje 12 meseci pre uključivanja u studiju. Od 722 pacijenata u ovoj studiji, većina je imala HER-2 negativnu bolest (90%), a za mali broj pacijenata nije bilo poznato (8%) ili su imali potvrđeni HER-2 pozitivni status (2%), koji su prethodno bili lečeni ili su smatrani neodgovarajućim za terapiju trastuzumabom. Štaviše, 65% ovih pacijenata su primali adjuvantnu hemioterapiju uključujući 19% prethodno lečenih taksanima i 49% antraciklinima. Isključeni su svi pacijenti sa metastazama na centralnom nervnom sistemu, uključujući i one kojima su prethodno lečene ili resecirane lezije na mozgu.

U studiji E2100 pacijenti su primali terapiju do progresije bolesti. U situaciji u kojoj je bio potreban rani prekid hemioterapije, nastavljena je terapija Avastinom kao jedinim agensom sve do progresije bolesti. Karakteristike

pacijenata bile su slične u svim ispitivanim grupama. Primarni cilj ovog ispitivanja bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (progression free survival -PFS), na osnovu procene progresije bolesti od strane ispitivača u studiji. Uz to, sproveden je i nezavisni pregled primarnih ciljeva. Rezultati ove studije prikazani su na Tabeli 8.

Tabela 8. Rezultati efikasnosti studije E2100

Preživljavanje bez progresije				
	Procena ispitivača*		Procena IRF	
	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel/Avastin (n=368)	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel/Avastin (n=368)
Medijana PFS (meseći)	5,8	11,4	5,8	11,3
HR (95% CI)	0,421 (0,343 ; 0,516)		0,483 (0,385 ; 0,607)	
vrednost p	<0,0001		<0,0001	
Stope odgovora (za pacijente sa merljivom bolešću)				
	Procena ispitivača		Procena IRF	
	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
vrednost p	<0.0001		<0.0001	

* primarna analiza

Ukupno preživljavanje		
	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel/Avastin (n=368)
Medijana OS (meseći)	24,8	26,5
HR (95% CI)	0,869 (0,722 ; 1,046)	
vrednost p	0,1374	

Klinička korist od Avastina merena pomoću PFS (preživljavanje bez progresije bolesti) zabeležena je kod svih prethodno definisanih testiranih podgrupa (uključujući i interval bez bolesti, broj lokacija metastaza, prethodno primanje adjuvantne hemioterapije i status estrogenskih receptora (ER)).

BO17708

Studija BO17708 bila je randomizovana, duplo-slepa, placebo-kontrolisana, multicentrična (faze III) studija koja je procenjivala efikasnost i bezbednost primene Avastina u kombinaciji sa docetakselom u poređenju sa primenom kombinacije docetaksel plus placebo, kao prve linije terapije pacijenata sa HER2-negativnim metastatskim ili lokalno uznapredovalim karcinomom dojke koji prethodno nisu dobijali hemioterapiju za metastatsku bolest.

Pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1:1 da dobijaju ili

- placebo + docetaksel 100 mg/m² svake 3 nedelje
- Avastin 7.5 mg/kg + docetaksel 100 mg/m² svake 3 nedelje
- Avastin 15 mg/kg + docetaksel 100 mg/m² svake 3 nedelje.

Docetaksel, Avastin ili placebo terapija nastavljena je do progresije bolesti/smrti ili neprihvatljive toksičnosti. Terapija docetakselom ograničena je na maksimalno 9 ciklusa. Karakteristike pacijenata i bolesti bile su slične u sve tri grupe.

Na osnovu dokumentovane progresije bolesti, pacijenti iz sve tri grupe mogli su da nastave post-studijsku fazu lečenja tokom koje su dobijali Avastin u kombinaciji sa širokim spektrom narednih terapijskih linija. (Procenat pacijenata u svakoj grupi koji su dobijali Avastin bio je: placebo + doc: 42%, Avastin 7.5 + doc: 37% i Avastin 15 + doc: 26%).

Primarni krajnji cilj studije bio je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS), , na osnovu procene istraživača. Za procenu efikasnosti, sprovedena su dva poređenja:

- Avastin 7.5 mg/kg + docetaksel 100 mg/m² svake 3 nedelje versus placebo + docetaksel 100 mg/m² svake 3 nedelje
- Avastin 15 mg/kg + docetaksel 100 mg/m² svake 3 nedelje vs placebo + docetaksel 100 mg/m² svake 3 nedelje.

Rezultati ove studije predstavljeni su u Tabeli 9. Za preživljavanje bez progresije bolesti i stopu odgovora na terapiju ovde su uključeni rezultati prespecificirane finalne analize i rezultati ažurirane analize sprovedene istovremeno kada i prespecificirana finalna analiza ukupnog preživljavanja koja je uključila i dodatnih 18 meseci praćenja. Predstavljeni rezultati ukupnog preživljavanja odnose se na prespecificiranu finalnu analizu ukupnog preživljavanja. U datom trenutku oko 45% pacijenata iz svih terapijskih grupa je umrlo.

Tabela 9 Rezultati efikasnosti za studiju BO17708

Preživljavanje bez progresije (PFS)			
	Docetaksel + Placebo	Docetaksel + Avastin 7.5 mg/kg	Docetaksel + Avastin 15 mg/kg svake 3

	svake 3 nedelje (n=241)	svake 3 nedelje (n=248)	nedelje (n=247)
Mediana PFS (meseci) [ažurirana analiza]	8.0 [8.2]	8.7 [9.0]	8.8 [10.1]
Koeficijent hazardnosti u odnosu na placebo grupu (95% CI) [ažurirana analiza]		0.79 (0.63; 0.98) [0.86] [(0.72; 1.04)]	0.72 (0.57; 0.90) [0.77] [(0.64; 0.93)]
P vrednost (log rank test) vs placebo grupa [p vrednost iz ažurirane analize]		0.0318 [0.1163]	0.0099 [0.0061]
Preživljavanje bez progresije (analiza osetljivosti)*			
	Docetaksel + Placebo svake 3 nedelje (n=241)	Docetaksel + Avastin 7.5 mg/kg svake 3 nedelje (n=248)	Docetaksel + Avastin 15 mg/kg svake 3 nedelje (n=247)
Mediana PFS (meseci) [ažurirana analiza]	8.0 [8.1]	8.7 [9.0]	8.8 [10.0]
Koeficijent hazardnosti u odnosu na placebo grupu (95% CI) [ažurirana analiza]		0.69 (0.54; 0.89) [0.80] [(0.65; 1.00)]	0.61 (0.48; 0.78) [0.67] [(0.54; 0.83)]
P vrednost (log rank test) vs placebo grupa [p vrednost iz ažurirane analize]		0.0035 [0.0450]	0.0001 [0.0002]
Stopa odgovora (za pacijente sa merljivom bolešću)			
	Docetaksel + Placebo svake 3 nedelje (n=207)	Docetaksel + Avastin 7.5 mg/kg svake 3 nedelje (n=201)	Docetaksel + Avastin 15 mg/kg svake 3 nedelje (n=206)
% pacijenata sa objektivnim odgovorom [ažurirana analiza]	44.4 [46.4]	55.2 [55.2]	63.1 [64.1]
p-vrednost u odnosu na placebo grupu [p vrednost iz ažurirane analize]		0.0295 [0.0739]	0.0001 [0.0003]
Ukupno preživljavanje			

Koeficijent hazardnosti (95% CI)		1.05 (0.81; 1.36)	1.03 (0.79; 1.33)
p-value		0.7198	0.8528

* Stratifikovana analiza koja je uključila sve događaje progresije i smrti osim onih gde je bila inicirana terapija van protokola (*non-protocol therapy*-NPT) pre dokumentovane progresije bolesti – ti pacijenti su cenzurirani prilikom poslednje procene tumora pre započinjana NPT.

Nesitnoćelijski karcinom pluća (NSCLC)

Bezbednost i efikasnost Avastina, uz hemioterapiju baziranu na platini, u prvoj liniji terapije pacijenata sa neskvamoznim nesitnoćelijskim karcinomom pluća ispitivani su u studijama E4599 i BO17704. Ukupna korist za preživljavanje pokazana je u studiji E4599 sa dozom bevacizumaba od 15 mg/kg svake 3 nedelje. Studija BO17704 pokazala je da doze od 7,5 mg/kg svake 3 nedelje i 15 mg/kg svake 3 nedelje povećavaju preživljavanje bez progresije bolesti i stopu odgovora.

E4599 je bilo otvoreno, randomizirano, aktivno kontrolisano multicentrično kliničko ispitivanje za procenu Avastina kao prve linije terapije za pacijente sa lokalno uznapredovalim (stadijum IIIb sa malignom pleuralnom efuzijom), metastatskim ili recidivirajućim NSCLC kada nema pretežno skvamoznu histologiju.

Pacijenti su randomizacijom podeljeni u grupe da primaju hemioterapiju na bazi platine (paklitaksel 200 mg/m² i karboplatin AUC =6,0, oba kao IV infuzija) (PC) prvog dana svakog tronedelnog ciklusa do 6 ciklusa ili PC u kombinaciji sa Avastinom dozi od 15 mg/kg u IV infuziji prvog dana svakog tronedelnog ciklusa. Po okončanju šest ciklusa hemioterapije karboplatin-paklitaksel ili po preranom prekidu hemioterapije, pacijenti u grupi koja je primala Avastin + karboplatin-paklitaksel nastavili su da primaju Avastin kao monoterapiju svake 3 nedelje do progresije bolesti. U ove dve grupe raspoređeno je 878 pacijenata.

Tokom ove studije od pacijenata koji su primili probnu terapiju 32,2% (136/422) pacijenata su primili 7-12 davanja Avastina, a 21,1% (89/422) primili su 13 ili više davanja Avastina.

Primarni cilj praćenja bilo je trajanje preživljavanja. Rezultati su prikazani na Tabeli 10.

Tabela 10. Rezultati efikasnosti za studiju E4599

	Prva grupa: Karboplatin/ paklitaksel	Druga grupa: Karboplatin/ paklitaksel + Avastin 15 mg/kg/svake 3 nedelje
Broj pacijenata	444	434
Ukupno preživljavanje		
Medijana (meseci)	10,3	12,3
Koeficijent hazardnosti	0,80 (p=0,003) 95%CI (0,69 0,93)	
Preživljavanje bez progresije		
Medijana (meseci)	4,8	6,4
Koeficijent hazardnosti	0,65 (p<0,0001)	

	95%CI (0,56 0,76)	
Ukupna stopa odgovora		
Stopa (procenata)	12,9	29,0 (p<0,0001)

U jednoj eksploratornoj analizi, obim koristi od Avastina za ukupno preživljavanje bio je manje izražen u podgrupi pacijenata koji nisu imali histološki adenokarcinom.

Studija BO17704 bila je randomizirano, dvostruko slepo ispitivanje treće faze u kojoj je Avastin dodavan cisplatinu i gemcitabinu i upoređen sa terapijom koja se sastojala od placeba, cisplatina i gemcitabina kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim (stadijum IIIb sa metastazama u supraklavikularnom limfnom čvoru ili malignom pleuralnom ili perikardijalnom efuzijom), metastatskim ili recidivirajućim ne-skvamoznim NSCLC koji ranije nisu primali hemioterapiju. Primarna krajnja tačka bila je preživljavanje bez progresije (PFS), a sekundarna krajnja tačka za procenu je trajanje ukupnog preživljavanja.

Pacijenti su bili randomno dodeljeni u grupe da primaju hemioterapiju na bazi platine, cisplatin 80 mg/m² u i.v. infuziji prvog dana i gemcitabin 1250 mg/m² u i.v. infuziji prvog i osmog dana svakog tronedelnog ciklusa do 6 ciklusa (CG) plus placebo ili CG plus Avastin u dozi od 7,5 ili 15 mg/kg u IV infuziji prvog dana svakog tronedelnog ciklusa. U grupi koja je sadržala Avastin pacijenti su mogli da primaju Avastin kao monoterapiju svake 3 nedelje do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da 94% (277/296) pacijenata koji su ispunjavali uslove su i nastavili da primaju monoterapiju bevacizumabom u sedmom ciklusu.

Rezultati ispitivanja efikasnosti prikazani su na Tabeli 11.

Tabela 11. Rezultati ispitivanja efikasnosti u studiji BO17704

	Cisplatin/gemcitabin + placebo	Cisplatin/gemcitabin + Avastin (7,5 mg/kg svake 3 nedelje)	Cisplatin/gemcitabin + Avastin (15 mg/kg svake 3 nedelje)
Broj pacijenata	347	345	351
Preživljavanje bez progresije			
Medijana (meseci)	6,1	6,7 (p=0,0026)	6,5 (p=0,0301)
Koeficijent hazardnosti		0,75 (0,62; 0,91)	=0,82 (0,68; 0,98)
Najbolja ukupna stopa odgovora^a	20,1%	34,1% (p<0,0001)	30,4% (p=0,0023)
^a pacijenti sa merljivom bolešću pre uvođenja terapije			

Ukupno preživljavanje			
Medijana (meseci)	13.1	13.6 (p = 0.4203)	13.4 (p = 0.7613)

Koeficijent hazardnosti	0.93 [0.78; 1.11]	1.03 [0.86, 1.23]
-------------------------	-------------------	-------------------

Uznapredovali i/ili metastatski karcinom bubrega (mRCC)

Avastin u kombinaciji sa Interferonom alfa-2a kao prva linija terapije za uznapredovali i/ili metastatski karcinom bubrega (BO17705)

Ovo je bilo dvostruko slepo kliničko ispitivanje III faze, sprovedeno da se procene efikasnost i bezbednost primene Avastina u kombinaciji sa interferonom (IFN) alfa-2a (Roferon®) u poređenju sa IFN alfa-2a monoterapijom kao prvom linijom terapije za mRCC. Randomizirano je 649 bolesnika (lečeno 641) koji su imali Karnofsky Performans Status (KPS) \geq 70%, bez metastaza na CNS-u i sa adekvatnom funkcijom organa. Pacijenti su nefrektomisani zbog primarnog karcinoma bubrega. Avastin 10 mg/kg je davan na svake dve nedelje do progresije bolesti. IFN alfa-2a je davan najduže do 52 nedelje ili do progresije bolesti u preporučenoj početnoj dozi od 9 MIU tri puta nedeljno, a dozvoljavalo se smanjenje doze do 3 MIU tri puta nedeljno, u dva koraka. Pacijenti su stratifikovani po zemljama i po Motzer-ovom skor, i pokazalo se da su terapijske grupe dobro uravnotežene u pogledu prognostičkih faktora.

Primarni cilj je bio ukupno preživljavanje, sa sekundarnim ciljem koji je uključivao vreme do progresije bolesti. Dodavanje Avastina IFN alfa -2a dovelo je do značajnog povećanja PFS i objektivne stope odgovora tumora. Rezultati su potvrđeni kroz nezavisnu radiološku analizu. Ipak, povećanje primarnog cilja ukupnog preživljavanja za 2 meseca nije bilo značajno (HR=0.91). Visok procenat pacijenata (prosečno 63% IFN/placebo; 55% Avastin/IFN) je dobio različitu nespecifičnu post-studijsku antikancerogenu terapiju, uključujući i antineoplastične agente, koja može da ima uticaja na analizu ukupnog preživljavanja.

Rezultati efikasnosti su prikazani u tabeli 12.

Tabela 12 Rezultati efikasnosti za studiju BO17705

	BO17705	
	Placebo+ IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Broj pacijenata	322	327
Preživljavanje bez progresije		
Medijana (meseci)	5,4	10,2
Koeficijent hazardnosti	0,63	
95% CI	0,52; 0,75	
	(vrednost p < 0,0001)	
Objektivna stopa odgovora (%) kod pacijenata sa merljivom bolešću		
n	289	306
Stopa odgovora	12,8%	31,4%
	(vrednost p < 0,0001)	

^a Interferon alfa-2a 9 MIU 3x/nedeljno

^b Bevacizumab 10 mg/kg jednom u dve nedelje

Ukupno preživljavanje		
<u>Medijana (meseci)</u>	<u>21.3</u>	<u>23.3</u>
<u>Koeficijent hazardnosti</u>	<u>0.91</u>	
<u>95% CI</u>	<u>0.76, 1.10</u>	
	<u>(p-vrednost 0.3360)</u>	

Eksplorativni multivarijantni model Cox regresije, koristeći odabir unazad pokazao je da su sledeći prognostički faktori na početku bili jako povezani sa preživljavanjem u terapiji: pol, broj belih krvnih ćelija, trombociti, gubitak telesne težine u poslednjih 6 meseci pre ulaska u studiju, broj metastaza, najveći prečnik ciljane lezije, Motzer-ov skor. Poravnanjem ovih faktora na početku se dobio *koeficijent hazardnosti* od 0.78 (95% CI [0.63;0.96], p= 0.0219), ukazujući na smanjenje rizika od smrti za 22% kod pacijenata u Avastin + IFN alfa-2a grupi u poređenju sa IFN alfa-2a grupom.

Kod 97 pacijenata u grupi IFN alfa-2a i 131 pacijenata u grupi koja je primala Avastin smanjena je doza IFN alfa-2a sa 9 MIU do bilo 6 ili 3 MIU tri puta nedeljno, kako je prethodno određeno protokolom. Smanjivanje doze IFN alfa-2a izgleda nije uticalo na efikasnost kombinacije Avastin i IFN alfa-2a na osnovu stope preživljavanja bez progresije bolesti i samih događaja tokom vremena, kao što je i pokazano u analizu podgrupe. Ovih 131 bolesnika koji su primali Avastin + IFN alfa-2a i kojima je doza IFN alfa-2a održavana ili smanjena na 6 ili 3 MIU tokom studije, pokazali su stope preživljavanja bez progresije bolesti i samih događaja posle 6, 12 odnosno 18 meseci koje su iznosile 73, 52 odnosno 21%, u poređenju sa stopama od 61, 43 odnosno 17% u ukupnoj populaciji pacijenata koji su primali Avastin + IFN alfa-2a.

AVF2938

Ovo je bila randomizirana, dvostruko slepa klinička studija faze II u kojoj je upoređeno davanje Avastina 10 mg/kg jednom u dve nedelje sa istom dozom Avastina u kombinaciji sa 150 mg erlotiniba dnevno kod pacijenata sa metastatskim RCC bistrnih ćelija. Ukupno je 104 pacijenata randomizovano u dve grupe, 53 da dobija Avastin 10 mg/kg jednom u dve nedelje, plus placebo, a 51 da prima Avastin 10 mg/kg jednom u dve nedelje plus erlotinib 150 mg dnevno. Analiza primarnih ciljeva ispitivanja pokazala je odsustvo razlike između grupe koja je primala Avastin + Placebo i one koja je primala Avastin + Erlotinib (srednja vrednost PFS 8,5 u poređenju sa 9,9 meseci). Sedam pacijenata u svakoj od grupa imalo je objektivni odgovor. Dodavanje erlotiniba bevacizumabu nije dovelo do poboljšanja OS (HR = 1,764; p=0,1789), trajanja objektivnog odgovora (6,7 prema 9,1 meseci) ili vremena do pojava simptoma progresije (HR = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890

Ovo je bilo randomizirano ispitivanje II faze da se uporede efikasnost i bezbednost bevacizumaba u poređenju sa placeboom. Ukupno je randomizovano 116 pacijenata da primaju bevacizumab 3 mg/kg jednom u dve nedelje (n=39), 10 mg/kg jednom u dve nedelje; (n=37), ili placebo (n=40). Među-analiza je pokazala značajno produženje vremena do progresije bolesti u grupi koja je primala 10 mg/kg u poređenju sa placeboom (koeficijent hazardnosti 2.55; $p < 0.001$). Postojala je i mala razlika, graničnog značaja, između vremena do progresije bolesti u grupi koja je primala 3 mg/kg i grupe koja je primala placebo (koeficijent hazardnosti, 1,26; $p = 0,053$). Četiri pacijenta su imala objektivni (parcijalni) odgovor, a svi oni su primali dozu od 10 mg/kg bevacizumaba; ORR za dozu od 10 mg/kg iznosila je 10%.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odustala od obaveze podnošenja rezultata studija u svim podskupovima pedijatrijske populacije, za karcinom dojke, adenoarcinom kolona i rektuma, karcinom pluća (sitnoćelijski i nesitnoćelijski karcinom) i karcinom bubrega i bubrežne karlice (izuzev nefroblastoma, nefroblastomatoze, sarkoma svetlih ćelija bubrega, mezoblastičnog nefroma, renalnog medularnog karcinoma i rabdoidnog tumora bubrega).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetički podaci za bevacizumab dostupni su iz deset kliničkih studija kod pacijenata sa solidnim tumorima. U svim ovim kliničkim studijama bevacizumab je davan u vidu intravenske infuzije. Brzina infuzije je bazirana na podnošenju, gde se preporučuje inicijalno trajanje infuzije od 90 minuta. Farmakokinetika bevacizumaba je bila linearna pri dozama u rasponu od 1 do 10 mg/kg.

Resorpcija

Nije relevantno.

Distribucija

Tipična vrednost centralnog volumena (V_c) je bila 2.73 L i 3.28 L za pacijente ženskog odnosno muškog pola, što je u odnosu koji je bio opisan za IgG i druga monoklonska antitela. Tipična vrednost za periferni volumen (V_p) je bila 1.69 L i 2.35 L za pacijente ženskog odnosno muškog pola, kada je bevacizumab dat zajedno sa drugim anti-neoplastičnim agensima. Nakon korekcije po telesnoj težini, pacijenti muškog pola su imali veći V_c (+ 20%) u odnosu na pacijente ženskog pola.

Metabolizam

Procene metabolizma bevacizumaba kod zečeva po pojedinačnoj IV dozi od 125 I-bevacizumaba pokazuje da je njegov profil metabolizma sličan očekivanom za nativni molekul IgG koji se ne vezuje za VEGF. Metabolizam i eliminacija bevacizumaba su slični endogenom IgG, tj. primarno se odvijaju preko proteolitičkog katabolizma u telu, uključujući endotelne ćelije, i ne odnosi se primarno na eliminaciju preko bubrega i jetre. Vezivanje IgG za FcRn receptor dovodi do zaštite od ćelijskog metabolizma i dugog terminalnog poluvremena eliminacije.

Eliminacija

Vrednost klirensa je, u proseku, jednaka 0.188 za žene, odnosno 0.22 l/dan za muškarce. Nakon korekcije na osnovu telesne težine, muški pacijenti su imali veći klirens bevacizumaba (+17%) u odnosu na žene. Prema dva

uporediva modela, poluživot eliminacije je 18 dana za tipičnog ženskog pacijenta i 20 dana za tipičnog muškog pacijenta.

Niski albumini i velika tumorska masa u generalno indikativni za težinu bolesti. Klirens bevacizumaba je bio u proseku 30% brži kod pacijenata sa niskim nivoom serumskih albumina i 7% brži kod pacijenata sa većom tumorskom masom u poređenju sa tipičnim pacijentom sa srednjim vrednostima albumina i tumorske mase.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Populaciona farmakokinetika je analizirana da se proceni dejstvo demografskih karakteristika. Rezultati su pokazali odsustvo signifikantnih razlika u farmakokinetici bevacizumaba u odnosu na starost.

Bubrežna insuficijencija: Nije sprovedena nijedna studija da se ispita farmakokinetika bevacizumaba u populaciji pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, jer bubrezi nisu glavni organ metabolizma i ekskrecije bevacizumaba.

Hepatička insuficijencija: Nije sprovedena nijedna studija da se ispita farmakokinetika bevacizumaba u populaciji pacijenata sa hepatičkom insuficijencijom jer jetra nije glavni organ metabolizma i ekskrecije bevacizumaba.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika bevacizumaba ispitivana je kod ograničenog broja pedijatrijskih pacijenata. Dobijeni farmakokinetički podaci govore da su volumen distribucije i klirens bevacizumaba slični kao kod odraslih pacijenata sa solidnim tumorima.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama koje su trajale do 26 nedelja kod cinomolgus majmuna, fizealna displazija je zabeležena kod mladih životinja kod kojih postoji otvorena zona rasta kosti, pri prosečnim koncentracijama bevacizumaba u serumu ispod očekivanih terapijskih koncentracija u serumu čoveka. Kod zečeva, bevacizumab je pokazao inhibiranje zarastanja rana u dozama manjim od preporučene kliničke doze. Dejstvo na zarastanje rana pokazalo se potpuno reverzibilnim.

Ispitivanja da se proceni mutageni i karcinogeni potencijal bevacizumaba nisu rađena.

Nisu sprovedene ni specifične studije na životinjama da se proceni dejstvo na fertilitnost. Neželjeno dejstvo na fertilitnost žena se može očekivati jer su ponovljene studije ispitivanja toksičnosti doza kod životinja pokazale inhibiciju maturacije ovarijalnih folikula i smanjenje/odsustvo žutog telašca i prateće smanjenje težine jajnika i materice kao i smanjenje broja menstrualnih ciklusa.

Pokazalo se da bevacizumab ima embriotoksično i teratogeno dejstvo kada se daje zečevima. Zabeležena dejstva uključuju smanjenje težine majke i fetusa, povećani broj fetusnih resorpcija i povećanu incidenciju specifičnih makro i skeletnih fetusnih malformacija. Neželjeni ishod je zabeležen pri svim ispitivanim dozama, od kojih je najniža doza dovela do prosečnih serumskih koncentracija koje su oko 3 puta veće od doza kada su ljudi dobijali 5 mg/kg svake dve nedelje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenasa

Trehaloza dihidrat
Natrijum-hidrogenfosfat, bezvodni
Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat
Polisorbat 20
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim medicinskim proizvodima, osim onih pomenutih u odeljku 6.6. Profil razgradnje bevacizumaba koji zavisi od koncentracije zabeležen je kada se bevacizumab razblažuje rastvorima glukoze (5%).

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Hemijska i fizička stabilnost kod upotrebe pokazana je u trajanju od 48 sata na 2°C do 30°C u rastvoru natrijum-hlorida 9 mg/ml (0,9%) za injekcije. Sa mikrobiološke tačke gledišta, ovaj proizvod treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, trajanje čuvanja i uslovi pre upotrebe su isključiva odgovornost korisnika, i normalno ne smeju trajati duže od 24 sata na 2°C do 8°C, osim ako se razblaživanje ne obavlja u kontrolisanim i provereno aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C do 8°C).
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u spoljašnjoj kartonskoj ambalaži da se zaštiti od svetla.
Za uslove čuvanja razblaženog leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Bočice za jednokratnu upotrebu (staklo tipa I) sa butil gumenim zatvaračem sa sadržajem 100 mg bevacizumaba u 4 ml koncentrata za rastvor za injekcije.

Bočice za jednokratnu upotrebu (staklo tipa I) sa butil gumenim zatvaračem sa sadržajem 400 mg bevacizumaba

u 16 ml koncentrata za rastvor za injekcije.

Pakovanje od 1 bočice sa sadržajem od 4 ml.

Pakovanje od 1 bočice sa sadržajem pd 16 ml.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Avastin ne sadrži nikakav antimikrobni konzervans. Zbog toga se mora voditi računa da se obezbedi sterilnost pripremljenog rastvora.

Avastin treba da priprema stručno medicinsko osoblje koristeći aseptičnu tehniku. Izvući neophodnu količinu bevacizumaba i razblažiti rastvorom natrijum hlorida (0,9%) za injekcije do ukupne zapremine od 100 ml. Koncentraciju finalnog rastvora bevacizumaba treba odražavati u rasponu od 1,4 do 16,5 mg/ml.

Ukloniti neiskorišćeni deo leka u bočici jer proizvod ne sadrži konzervans. Parenteralne medicinske proizvode treba vizuelno kontrolisati na prisustvo čestica i prebojavanje pre davanja.

Nisu zabeležene nikakve inkompatibilnosti između Avastina i polivinil hloridnih ili poliolefinskih kesa ili setova za infuziju.

7. NOSILAC DOZVOLE

Roche d.o.o.
Milutina Milankovića 11a
11070 Novi Beograd
Srbija

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Avastin, bočica 100 mg/4 ml :321/2005/12- prva dozvola
Avastin, bočica 400 mg/16 ml 322/2005/12-prva dozvola
Avastin, bočica 100 mg/4 ml :6554/2010/12- obnova dozvole
Avastin, bočica 400 mg/16 ml 6555/2010/12-obnova dozvole

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

24.08.2005.
15.11.2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar 2010.



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije
