

0814-AVA-03

癌思停<sup>®</sup> 注射劑

注射劑 (瑞士廠)

Avastin<sup>®</sup> Injection

Bevacizumab

本仿單之資訊僅適用於 AVASTIN

**警告：胃腸穿孔，外科手術和傷口癒合的併發症及出血**

**胃腸穿孔：**使用Avastin治療的病人發生胃腸穿孔(有些是致命的)的發生率為0.3-2.4%。發生胃腸穿孔應停止使用Avastin。(見2.4.1一般(警語及注意事項))

**外科手術和傷口癒合的併發症：**在使用Avastin治療的病人有較高傷口癒合和外科手術併發症的發生率，包括嚴重和致命的併發症的發生率。病人有傷口裂開現象時應停止使用Avastin。為降低傷口癒合能力減弱/傷口裂開的風險，從停用Avastin至進行選擇性手術所需的適當時間間隔，目前仍未知。在進行選擇性手術前至少28天，應暫停使用Avastin。在手術後至少28天且手術傷口完全癒合後再在開始進行Avastin的治療。(見2.4.1一般(警語及注意事項))

**出血：**在使用Avastin的病人有較頻繁(高達5倍)發生嚴重或致命的出血、包括咳血、胃腸出血、神經系統出血、鼻出血和陰道出血的危險性。對於有嚴重出血或最近曾發生咳血的病人，不可投予Avastin來治療。(見2.4.1一般(警告及注意事項))

## 1. 說明

### 1.1 治療/藥理分類

抗癌藥物

ATC Code: L01X C07

### 1.2 劑型

調配後供輸注之溶液。

### 1.3 使用途徑

用於靜脈(i.v.)輸注之透明至稍微乳白、無色至淡棕色的無菌溶液。

Avastin並非用於眼球玻璃體內之配方。(見2.4.1警語與注意事項，一般)

### 1.4 無菌/放射活性

無菌。

---

## 1.5 成分含量

有效成份：Bevacizumab [人化的抗血管內皮生長因子(VEGF)單株抗體]。

Avastin 有 100 毫克及 400 毫克的劑量，其為不含防腐劑、單次使用的 4 毫升或 16 毫升小瓶裝(25 毫克/毫升)。

100 毫克小瓶裝的 Avastin 含有 100 毫克的 bevacizumab。

400 毫克小瓶裝的 Avastin 含有 400 毫克的 bevacizumab。

賦形劑： $\alpha,\alpha$ -Trehalose dihydrate, Sodium phosphate monobasic monohydrate, Sodium phosphate dibasic anhydrous, Polysorbate 20, Water for injections。

## 2. 臨床特性

### 2.1 適應症

#### 轉移性大腸直腸癌(mCRC)

Avastin(bevacizumab)與含有 irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin 或 5-fluorouracil/leucovorin 的化學療法合併使用，可以作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。

Avastin 與含有 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin 的化學療法合併使用，可以作為先前接受過以 fluoropyrimidine 為基礎的化學療法無效且未曾接受過 Avastin 治療的轉移性大腸或直腸癌患者的治療。

Avastin (bevacizumab)與含有 fluoropyrimidine-oxaliplatin-為基礎的化學療法合併使用，可以做為第一線已接受過以 Avastin 併用 fluoropyrimidine-irinotecan-為基礎的化療後惡化之轉移性大腸或直腸癌患者的第二線治療。

說明: Avastin (bevacizumab) 不適用於高風險的二期以及三期大腸癌輔助性療法 (high risk stage II and III adjuvant colon cancer; aCC)

#### 轉移性乳癌(mBC)

Avastin 與 paclitaxel 合併使用，可以做為 HER2 (-) 轉移性乳癌患者的第一線治療。

說明：

1. Avastin 與 paclitaxel 併用在治療轉移性乳癌患者之療效，僅在無疾病進展存活期方面可達統計上顯著優於 paclitaxel 單獨使用，目前並無以整體存活期為主要療效指標之臨床試驗證實 Avastin 與 paclitaxel 併用延長整體存活期之效果。
2. Avastin 不適用於經 anthracycline 及 taxane 治療轉移性乳癌又出現疾病進展的病患。

#### 惡性神經膠質瘤(WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤

Avastin 單獨使用可用於治療曾接受標準放射線治療且含Temozolomide 在內之化學藥物治療失敗之多型性神經膠母細胞瘤(Glioblastoma multiforme)復發之成人患者。

#### 晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC)

---

Avastin 與carboplatin及paclitaxel合併使用，可以作為無法切除的晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌患者的第一線治療。

### **復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌 (Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer)**

Avastin與carboplatin及gemcitabine合併使用，可以做為曾接受過第一線含鉑類藥物 (Platinum-based) 化學治療間隔至少6個月再復發(即，對含鉑藥物具感受性)，且未曾接受過bevacizumab或其他血管內皮細胞生長因子 (VEGF) 抑制劑或血管內皮細胞生長因子接受器之標靶藥物 (VEGF receptor-targeted agents) 治療之復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌患者之治療。

## **2.2 用法用量**

### **一般**

~~使用其他生物製劑藥品替換本藥品需經過開具處方之醫師的同意。~~

Avastin 應由專業的醫護人員利用無菌技術進行配製，並依照特殊指示(見 4.2 使用、操作及處置之特殊指示)。

Avastin 輸注液不可與葡萄糖溶液混合或同時使用。

第一次使用 Avastin 時，靜脈輸注應超過 90 分鐘。若患者對第一次輸注的耐受性良好，則第二次的輸注時間只要超過 60 分鐘即可。如果對 60 分鐘輸注的耐受性依然良好，則以後的輸注時間 30 分鐘以上即可。

不建議因不良事件而降低使用的劑量。如果必要時，應依 2.4.1 一般(警語及注意事項)所述，永久停用或暫緩使用 Avastin。

Avastin 並非用於眼球玻璃體內之配方。(見 2.4.1 警語與注意事項，一般)

### **轉移性大腸直腸癌(mCRC)**

Avastin 的建議劑量，以靜脈輸注如下：

第一線治療：5 毫克/公斤(體重)，每兩週一次

先前未曾使用 Avastin 病患於第二線治療：10 毫克/公斤(體重)，每兩週一次；15 毫克/公斤(體重)，每三週一次。

建議應持續以 Avastin 治療至潛在疾病發生惡化為止。

當用於治療第一線已接受過以 Avastin 的治療法後惡化的第二線治療，應與含有 fluoropyrimidine-oxaliplatin-為基礎的化學療法合併使用，投與 Avastin 5 毫克/公斤(體重)，每兩週一次或 7.5 毫克/公斤(體重)，每三週一次。

### **轉移性乳癌(mBC)**

Avastin 的建議劑量是靜脈輸注給予 10 毫克/公斤(體重)，每兩週一次。

建議應持續以 Avastin 治療至潛在疾病發生惡化為止。

## 惡性神經膠質瘤(WHO 第4級) - 神經膠母細胞瘤

Avastin 的建議劑量是靜脈輸注給予 10 毫克/公斤(體重)，每兩週一次；或 15 毫克/公斤(體重)，每三週一次。

建議應持續以 Avastin 治療至潛在疾病發生惡化為止。

## 晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC)

Avastin 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用六個治療週期，接著單獨使用 Avastin 治療，直到疾病惡化為止。

與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用時，Avastin 的建議劑量為靜脈輸注 15 毫克/公斤(體重)，每三週一次。

## 復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌 (Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer)

Avastin 的建議劑量是靜脈輸注給予 15 毫克/公斤(體重)，每三週一次。

Avastin 與 carboplatin 及 gemcitabine 合併使用六個治療週期，最多用到十個治療週期，接著單獨使用 Avastin 治療直到疾病惡化為止。

### 2.2.1 特殊劑量指示

**小孩及青少年：**目前尚未建立 Avastin 用在小孩及青少年的安全性及療效性。

**老年人：**老年人無須調整劑量

**腎功能障礙：**目前尚無 Avastin 用在腎功能障礙的患者的安全性及療效之研究。

**肝功能障礙：**目前尚無 Avastin 用在肝功能障礙的患者的安全性及療效之研究。

### 2.3 禁忌症

已知會對下列東西過敏的患者禁止使用 Avastin：

- 本產品的任何成份。
- 中國倉鼠卵巢細胞製劑或其他基因重組之人類或人化的抗體。

### 2.4 警語及注意事項

#### 2.4.1 一般

為了加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名應清楚記載(或指明)於病人檔案中。

#### 胃腸穿孔

患者在使用 Avastin 時，發生胃腸穿孔(見 2.6.1 不良反應，臨床試驗)及膽囊穿孔(見 2.6.2 不良反應，上市後經驗)的危險性較高。發生胃腸穿孔的患者應永久停止使用 Avastin。

#### 瘻管(見 2.6.1 臨床試驗(不良反應))

Aug 2013

---

以 Avastin 治療時，病患發生瘻管的風險可能會增加(見 2.6.1 臨床試驗(不良反應))。

對產生氣管食道(TE)瘻管或任何 4 級瘻管的病人，應永久停用 Avastin。產生其他瘻管的病患繼續使用 Avastin 的資訊有限。對不發生在腸胃道的體內瘻管，應考慮停用 Avastin。

### **出血 (見 2.6.1 臨床試驗(不良反應))**

使用 Avastin 治療的病人有較高出血的危險性，特別是與腫瘤相關的出血(見 2.6.1 出血)。在 Avastin 治療期間出現 3 級或 4 級出血的患者應永久停用 Avastin。

尚未接受治療的中樞神經系統轉移的病患，照往例會依醫學造影程序(imaging procedures)或徵候及症狀被排除在 Avastin 臨床試驗之外。因此，尚未能從隨機臨床研究中預估此類病患發生中樞神經系統出血現象的風險(見 2.6.1 出血)。應監測病患中樞神經系統出血的徵候及症狀，且在發生顱內出血時停止使用 Avastin。

目前尚無 Avastin 用於先天性出血體質、後天性凝血病變的患者或在開始進行 Avastin 治療前接受全劑量抗凝血劑來治療血栓栓塞的病人的安全性資料，因為已將這類病人排除在臨床試驗之外。因此，在這些病人開始 Avastin 治療前應審慎評估。不過，接受 Avastin 治療時，發生靜脈栓塞的病人在併用全劑量 warfarin 及 Avastin 治療時，3 級或以上出血的比率並無增加的情形。

### **混裝後用於未被核准的眼球玻璃體內使用後之嚴重眼睛感染 (見 2.6.2 不良反應; 上市後經驗)**

曾有使用核准作為癌症病患靜脈投與的 Avastin 小瓶，在被混裝後用於未被核准的眼球玻璃體內使用後，發生嚴重眼睛不良事件 (包括感染性眼內炎以及其他眼部發炎症狀) 的個案以及群體報導。其中一些案例造成不同程度的視力喪失，包括永久性失明。

### **肺出血/咳血 (見 2.6 不良反應)**

以 Avastin 治療患非小細胞肺癌的患者可能有嚴重的肺出血/咳血的危險性，有些案例甚至會致命(見 2.6.1 出血)。在最近曾發生肺出血/咳血(大於 1/2 茶匙的紅色血量)的病人，不可使用 Avastin 來治療。

### **高血壓**

以 Avastin 治療之患者的高血壓發生率較高。臨床安全性數據顯示，高血壓發生率可能與劑量有關。在開始給予 Avastin 治療前，應適當控制已存在之高血壓。關於 Avastin 對於在開始治療時有未受控制的高血壓患者的作用，尚無任何資訊。建議在 Avastin 治療期間監測患者的血壓(見 2.6.1 臨床試驗(不良反應))。

在大多數的高血壓案例中，依個別病人的情況施以適當的抗高血壓藥後，高血壓有被適當控制。如果臨床上嚴重的高血壓無法以抗血壓療法予以控制，或若患者發生高血壓危象或高血壓性腦病變，應永久停用 Avastin(見 2.6.1 臨床試驗(不良反應)及 2.6.2 上市後經驗)。

### **可逆性後腦病變症候群(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)**

經 Avastin 治療之病患中有極少數曾發生與可逆性後腦病變症候群(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES))一致的徵兆及症狀，PRES 是一種罕見的神經性疾病，可能會包括以下的徵兆及症狀在其中：發作、頭痛、精神狀態異常、視覺障礙、或大腦

---

皮質失明，有或無伴隨高血壓。PRES 之診斷須以腦部影像檢查，最好以核磁共振造影 (MRI) 來證實。當病患發生 PRES 時，建議當進行特定的症狀治療包括控制高血壓時，同時停用 Avastin。對先前曾發生過 PRES 的病患，重新開始 Avastin 的治療的安全性尚未得知 (見 2.6.1 不良反應，臨床試驗以及 2.6.2 不良反應，上市後經驗)。

### **動脈血栓栓塞**

在臨床試驗中，接受 Avastin 合併化學療法患者，其腦血管事件、短暫性腦缺血發作 (TIA) 及心肌梗塞 (MI) 等動脈血栓栓塞事件的發生率，比單獨使用化學療法患者高。

發生動脈血栓栓塞事件的患者應永久停用 Avastin。

有動脈血栓栓塞、糖尿病病史或年齡超過 65 歲的患者，在 Avastin 合併化學療法治療期間，發生動脈血栓栓塞的危險性會增加。以 Avastin 治療這些患者時應小心謹慎。

### **靜脈血栓栓塞 (見 2.6 不良反應)**

在以 Avastin 治療的情況下，病患可能有產生靜脈血栓栓塞事件 (包括肺栓塞) 的風險。發生具生命威脅性 (4 級) 的靜脈血栓栓塞，包括肺栓塞的病人應停用 Avastin，發生 3 級 (含) 以下的血栓栓塞病患則應密切監測。

### **充血性心臟衰竭 (見 2.6 不良反應)**

在臨床試驗中曾有報告與充血性心臟衰竭 (CHF) 一致的事件。診斷包含從無症狀的左心室射出量減少到有症狀且需要治療或住院之充血性心臟衰竭。

以 Avastin 治療在臨床上有明顯的心血管疾病 (如已存在之冠狀動脈疾病，或充血性心臟衰竭) 的病患時須小心。

大多數發生充血性心臟衰竭的患者，患有轉移性乳癌且先前曾接受過 anthracyclines 療法或左胸壁放射療法，或有其他充血性心臟衰竭 (CHF) 之危險因子。

### **嗜中性白血球減少症**

在 Avastin 併用某些有骨髓毒性的化學療法治療病人時，發生嚴重嗜中性白血球減少症、熱性嗜中性白血球減少症或因嚴重嗜中性白血球減少症而感染 (包括某些死亡案例) 之比率，較單獨使用化學療法為高。

### **傷口癒合**

Avastin 可能會對傷口癒合過程產生不利的影響。應於重大手術後至少 28 天或手術傷口完全癒合後再開始進行 Avastin 的治療。對於 Avastin 治療期間出現傷口癒合併發症的患者，應等到傷口完全癒合後再行使用。進行選擇性手術時，應暫停 Avastin 的治療 (見 2.6.1 臨床試驗 (不良反應))。

曾有極少數接受癌思停治療之患者發生包括致命結果的壞死性筋膜炎之案例；通常在傷口癒合併發症、胃腸穿孔或瘻管後發生。當病患出現壞死性筋膜炎，應停止使用 Avastin 治療並立刻給予適當的治療。(見 2.6.2 上市後不良反應)。

### **蛋白尿 (見 2.6 不良反應)**

---

在臨床試驗中，併用 Avastin 與化學療法的病患發生蛋白尿的機率較單獨使用化學療法者高。建議在開始治療前及治療期間，以尿液試紙監測蛋白尿。4 級蛋白尿(腎病症候群)不常見於使用 Avastin 的病患。若產生 4 級蛋白尿事件，則應永久停用 Avastin。

### **過敏反應、輸注反應 (見 2.6 臨床試驗及上市後經驗(不良反應))**

病患可能有發生輸注/過敏反應的風險。如同其他治療用人化單株抗體，建議在給予 bevacizumab 時和之後密切觀察病患。如果有發生反應，應停止輸注並給予適當治療。

### **卵巢衰竭/生育力 (見 2.5.1 特殊族群之使用，懷孕及 2.6.1 不良反應，臨床試驗)**

Avastin 可能損害女性的生育力。因此，對於具有生育能力的婦女，在開始使用 Avastin 治療之前應先與其討論生育能力的保存策略。

#### **2.4.2 駕駛及機器操作能力**

對駕駛及影響操作機械能力的研究尚未進行。不過，並無證據顯示因 Avastin 的治療會造成對於駕駛、操作機械能力或精神狀態有負面影響的不良事件的增加。

#### **2.4.3 與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用**

##### **抗癌藥物對 bevacizumab 藥物動力學的影響**

從一項族群藥物動力學分析結果顯示，併用的化學療法對 Avastin 的藥物動力學不會產生臨床有意義之藥物動力學交互作用。在使用 Avastin 單一療法的病患與 Avastin 併用干擾素 $\alpha$  2a 或其他化學療法(IFL、5-FU/LV、carboplatin/paclitaxel、capecitabine、doxorubicin) 的病患中，其 Avastin 的清除率沒有統計學上顯著意義的或臨床有意義的差異。

##### **Bevacizumab 對其他抗癌藥物之藥物動力學的影響**

從一項藥物交互作用的研究(AVF3135g)顯示，bevacizumab 對 irinotecan 及其活性代謝物 SN38 的藥物動力學沒有明顯的影響。

NP18587 的結果顯示 bevacizumab 對 capecitabine 及其代謝物的藥物動力學，和 oxaliplatin 的藥物動力學(依據自由形態的鉑(free platinum)及總鉑量(total platinum)的測量結果)沒有明顯的影響。

BO17705 的結果顯示 bevacizumab 對 interferon alfa-2a 的藥物動力學沒有明顯的影響。

BO17704 結果顯示 bevacizumab 對 cisplatin 的藥物動力學沒有明顯的影響。因病患個體間差異高及抽樣數量有限，無法從 BO17704 的結果確認 bevacizumab 對 gemcitabine 的藥物動力學的影響。

##### **併用 bevacizumab 及 sunitinib malate**

在兩項轉移性腎細胞癌的臨床研究中，19 位以 bevacizumab(10mg/kg，每兩週一次)併用 sunitinib malate(每天 50 mg)治療的病患中，曾有 7 位病患發生微血管病變性溶血性貧血(microangiopathic hemolytic anemia, MAHA)。

MAHA 是一種溶血性疾病，可能會以紅血球碎裂、貧血及血小板減少症方式呈現。此外，曾在這些病患中的部份病患觀察到高血壓(包括高血壓危象)、肌酸酐上升及神經性症狀。這些所有的現象皆在停止使用 bevacizumab 及 sunitinib malate 後回復(見 2.4.1 一般(警語及注意事項)中的高血壓、蛋白尿、可逆性後腦病變症候群)。

---

## 放射療法

併用放射療法與 Avastin 的安全性與有效性尚未建立。

## 2.5 特殊族群之使用

### 2.5.1 懷孕

血管新生已被證實對胎兒的發展非常重要。血管新生在使用 Avastin 後會受到抑制，此可能會導致不良的懷孕結果。

目前尚未對孕婦進行適當且控制良好的研究(見 3.3.4 致畸胎性)。IgG 已知會穿過胎盤屏障，且 Avastin 可能會抑制胎兒的血管新生，因此懷孕期間不應使用 Avastin。建議有生育能力的女性在 Avastin 治療期間應採取適當的避孕措施。基於藥物動力學的考量，建議避孕措施應持續至接受最後一劑 Avastin 後 6 個月以上。

生育力 (見 2.4.1 警語及注意事項，一般及 2.6.1 不良反應，臨床試驗)

在動物的重複劑量安全性試驗中已顯示 bevacizumab 可能對於女性生育力有不良影響 (見 3.3 臨床前安全性)。在一項納入 295 位停經前婦女的子試驗中已顯示，相較於對照組，在 bevacizumab 組有較高的卵巢衰竭新案例發生率。在停止 bevacizumab 治療之後，大部分病患的卵巢功能恢復正常。使用 bevacizumab 治療對於生育力的長期影響目前未知。

### 2.5.2 授乳母親

Bevacizumab 是否會分泌到乳汁中尚不清楚。因為母體的 IgG 會分泌到乳汁中，且 Avastin 會傷害嬰兒的生長及發育，因此女性在 Avastin 治療期間最好不要哺乳，而且在接受最後一劑 Avastin 後至少 6 個月內不要餵哺母乳。

### 2.5.3 小兒

目前尚未建立 Avastin 用在兒童及青少年的安全性和療效性。

### 2.5.4 老年人

參見 2.4.1 之動脈血栓栓塞。

### 2.5.6 腎功能受損

目前尚無 Avastin 用在腎功能受損病人之安全性及有效性之研究。

### 2.5.7 肝功能受損

目前尚無 Avastin 用在肝功能受損病人之安全性及有效性之研究。

## 2.6 不良反應

### 2.6.1 臨床試驗

在臨床試驗中，有不同惡性腫瘤患者使用 Avastin，且主要是併用化學療法治療。從臨床試驗超過 5000 位病人中所得的安全性資料，請見本節。上市後經驗請參見 2.6.2 上市後經驗。關於主要研究的詳細內容，包括研究設計及主要療效，請見 3.1.2 臨床/療效研究。



最嚴重的藥物不良反應為：

- 胃腸穿孔[見 2.4.1 一般(警語及注意事項)]。
- 出血包括肺出血/咳血，常見於非小細胞肺癌病患[見 2.4.1 一般(警語及注意事項)]。
- 動脈血栓栓塞[見 2.4.1 一般(警語及注意事項)]。

臨床安全性資料的分析結果顯示 Avastin 治療所發生的高血壓及蛋白尿與劑量有關。

在所有接受 Avastin 療法的臨床試驗中，最常出現的藥物不良反應為高血壓、疲倦或無力、腹瀉及腹痛。

表一列出在多種適應症中使用 Avastin 併用不同化學療法治療所相關的不良藥物反應。這些發生的反應在至少一個主要的臨床研究中與對照組相比較下，至少有 2% 的差異(NCI-CTC 3-5 級的反應)；或與對照組相比較下，至少有 10% 的差異(NCI-CTC 1-5 級的反應)。這些列於表中的藥物不良反應分類為：(非常常見(≥ 10%)及常見(≥ 1% 至 < 10%))。下表中所列不良藥物反應，係依曾見於任一主要臨床研究中最高的發生率來分類，每一頻率不良藥物反應組別中，依其嚴重程度順序來排序。部份不良反應常見於化學療法(即 capecitabine 的**手足症候群**和 paclitaxel 或 oxaliplatin 的周邊感覺神經病變)；然而，亦不能排除因 Avastin 療法引起的惡化。

當 Avastin 與 pegylated liposomal doxorubicin 併用時，會加重手足症候群的風險。

表一：非常常見及常見之不良藥物反應

系統器官分類 (SOC)	NCI-CTC 3-5 級不良反應 (在至少一個臨床研究中研究組間有 ≥ 2% 之差異)		所有等級反應 (在至少一個臨床研究中研究組間有 ≥ 10% 之差異)
	非常常見	常見	非常常見
感染和寄生蟲感染		敗血症 膿瘍 感染	
血液及淋巴系統疾病	熱性嗜中性白血球減少症 白血球減少症 嗜中性白血球減少症 血小板減少症	貧血	
代謝及營養疾病		脫水	食慾不振
神經系統疾病	週邊感覺神經病變	腦血管事件 暈厥 嗜眠症 頭痛	味覺異常 頭痛 發音困難
眼疾病			眼疾

			淚液分泌增加
心臟疾病		充血性心臟衰竭 心室上頻脈	
血管疾病	高血壓	血栓栓塞(動脈) 深層靜脈血栓 出血	高血壓
呼吸、胸腔及縱膈腔疾病		肺栓塞 呼吸困難 缺氧 鼻出血	呼吸困難 鼻出血 鼻炎
胃腸疾病	腹瀉 噁心 嘔吐	腸道穿孔 腸閉鎖 腸阻塞 腹痛 胃腸疾病 口腔炎	便秘 口腔炎 直腸出血 腹瀉
內分泌失調			卵巢衰竭*
皮膚及皮下組織疾病		手足紅腫疼痛 手足症候群	剝落性皮膚炎 皮膚乾燥 皮膚色澤改變
骨骼肌肉、結締組織及骨骼疾病		肌肉無力 肌肉疼痛 關節痛	關節疼痛
腎臟及泌尿系統疾病		蛋白尿 尿道感染	蛋白尿
一般疾病及給藥部位之病症	無力 疲勞	疼痛 昏睡 黏膜發炎	發燒 無力 疼痛 黏膜發炎

\*依據 AVF3077s (NSABP C-08) 共 295 位病患的子試驗。

#### 特定的、嚴重不良藥物反應的進一步資訊如下：

下列是出現在接受 Avastin 治療的病人中，以美國國家癌症研究組織(一般毒性評估標準)來評估其毒性的不良藥物反應：

#### 胃腸穿孔 (見 2.4.1 一般(警語及注意事項))

Avastin和患者發生嚴重的胃腸穿孔有關。在轉移性乳癌或非鱗狀非小細胞肺癌病患的臨床試驗中，胃腸穿孔的發生率小於1%；轉移性腎細胞癌、新診斷出的神經膠母細胞瘤及接受第一線治療的卵巢癌病患的發生率最高為2%；在轉移性大腸直腸癌的病患的發生率最高為2.7% (含胃腸瘻管及膿瘍)。在復發性神經膠母細胞瘤病患中也曾觀察到胃腸穿孔的案例。

---

在嚴重案例中，佔大約三分之一有致命結果的胃腸穿孔現象，其代表在所有以 Avastin 治療的病患中的 0.2% - 1%。

這些事件在種類及嚴重度方面的表現各不相同，從一般的腹部 X 光可看到漏出氣體(free air)的現象(不用治療便會緩解)，到有腹部膿瘍和致命結果的腸穿孔。在某些案例中病患具有潛在的腹內發炎，不管是由胃潰瘍疾病、腫瘤壞死、憩室炎或化療相關的結腸炎所引起的。腹內發炎過程及胃腸穿孔與 Avastin 的因果關係尚未被確立。

### **瘻管 (見 2.4.1 一般(警語及注意事項))**

Avastin 的使用已證實與嚴重的瘻管案例(包括導致死亡)有關。

在 Avastin 的臨床試驗中，轉移性大腸直腸癌以及卵巢癌病患的胃腸道瘻管發生率達 2%，但在其他癌症病患中，則較不常見。與胃腸道以外部位有關的其他型態之瘻管(如支氣管肋膜、泌尿生殖器、膽道瘻管)則不常見( $\geq 0.1\%$  to  $<1\%$ )於不同癌症的病患。在上市後經驗中也有瘻管的報告。

此類事件發生在治療期間不同的時間點，從開始使用 Avastin 後一週到一年以上，而大部分事件發生在治療期間的前六個月。

### **出血**

在針對各種不同適應症的所有臨床試驗中，所有以 Avastin 治療的病人有 0.4%至 6.5%發生 NCI-CTC 3 級至 5 級出血事件，而化學療法對照組病患則僅有 0 至 2.9%的發生率。在 Avastin 臨床試驗中所出現的出血事件主要是腫瘤相關的出血(如下)及輕微的黏膜皮膚出血(如鼻出血)。

#### **- 腫瘤相關的出血:**

嚴重或大量的肺出血/咳血主要曾在非小細胞肺癌(NSCLC)病人的研究中觀察到。可能的危險因子包括鱗狀細胞組織、以抗風濕/抗發炎藥物治療、以抗凝血劑治療、先前曾有放射治療、Avastin 治療、先前有動脈粥狀硬化病史、腫瘤位於胸部中央及在治療前或期間有腫瘤空洞化。與出血在統計上有明顯相關性的變因只有在 Avastin 治療及鱗狀細胞組織中。

已知患有鱗狀細胞組織，或含主要鱗狀細胞組織的混合型細胞之非小細胞肺癌病人，被排除參與其後的研究，而未知腫瘤組織的病人則可收錄。

在非小細胞肺癌(不包括主要鱗狀細胞組織)病人中，Avastin 併用化學療法發生所有級別之事件的頻率達 9%，相較之下，單獨使用化學療法的病人達 5%。併用 Avastin 及化學療法治療的病人中，發生 3-5 級事件達 2.3%，而單獨使用化學療法則  $<1\%$ 。嚴重或大量的肺出血/咳血會突然發生，且有三分之二的嚴重肺出血會導致致命結果 [見 2.4.1 一般(警語及注意事項)]。

胃腸出血，包括直腸出血及解黑便，曾發生在大腸直腸病人身上且經評估為腫瘤相關的出血。

腫瘤相關的出血也極少出現在其他類型的腫瘤及部位，包括在中樞神經系統轉移患者及神經膠母細胞瘤患者中有中樞神經系統(CNS)出血案例。

針對未曾接受治療的中樞神經系統(CNS)轉移病患，尚未從隨機臨床研究中評估其接受 bevacizumab 治療時發生中樞神經系統出血的發生率。在一項從 13 個已完成的多種不同癌症類型的隨機臨床試驗進行的探索性回溯性分析中，91 位以 bevacizumab 治療的腦轉移病患中有 3 位(3.3%)發生中樞神經系統出血(皆為第 4 級)，相較之下，96 位未使用 bevacizumab 的病患中則有 1 位(1%)發生(第 5 級)。在兩個後續針對曾接受治療的腦轉移病患的研究中(收納約 800 位病患)，曾有一位發生第 2 級中樞神經系統出血的病例報告。

復發性神經膠母細胞瘤病患可能會發生顱內出血。試驗 AVF3708g 中，Avastin 單獨使用組的病患有 2.4% (2/84)發生中樞神經系統出血(第 1 級)的報告；而 Avastin 併用 irinotecan 的病患則有 3.8% (3/79)(第 1、2 及 4 級)。

在所有的 Avastin 臨床試驗中，以 Avastin 治療的病人有 50%出現**黏膜皮膚出血**。這些以 NCI-CTC 1 級鼻出血最為常見，其持續時間不超過 5 分鐘，不需醫療處置便可緩解，且不需改變 Avastin 的療法。臨床安全性資料顯示輕微黏膜皮膚出血(例如：鼻出血)可能具劑量相關性。

其他部位也有不常見的輕微黏膜皮膚出血事件，例如牙齦出血及陰道出血。

### **高血壓 (見 2.4.1 一般(警語及注意事項))**

以 Avastin 治療的病人，其高血壓(所有級別)的發生率達 42.1%，相較於對照組達 14%。在不同適應症的所有臨床試驗中，以 Avastin 治療的病人其 NCI-CTC 3 級和 4 級高血壓的整體發生率，為 0.4%到 17.9%。第 4 級高血壓(高血壓危象)的發生率，在以 Avastin 治療的病人中達 1.0%，而單獨使用相同化學療法的病人達 0.2%。

高血壓一般都是以口服降血壓藥物予以適當的控制，例如血管收縮素轉換酶抑制劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑，很少會造成 Avastin 停藥或住院。

曾發生非常罕見高血壓性腦病變案例，某些案例是致命的(見 2.4.1 一般(警語及注意事項))。與 Avastin 相關之高血壓的危險性與病人的基準特徵、潛在疾病或合併治療沒有關聯性。

### **可逆性後腦病變症候群(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome , PRES)**

在一項臨床試驗中，曾有兩個 (0.8%) 確定發生可逆性後腦病變症候群的病例報告。症狀通常可在數天內消除或改善，然而有病患曾發生神經學後遺症。

### **血栓栓塞**

#### **- 動脈血栓栓塞**

使用 Avastin 治療於各種不同適應症的病人身上，會增加動脈血栓栓塞之發生率，包括腦血管事件、心肌梗塞、短暫性腦缺血發作及其他動脈血栓栓塞事件。

在臨床試驗中，其整體發生率在 Avastin 治療組達 3.8%，而化學療法對照組達 1.7%。在接受 Avastin 合併化學療法的病人中，0.8%的病人發生致命的結果，而在單獨使用化學療法的病人則有 0.5%。曾有腦血管事件(包括短暫性腦缺血發作)的報告，在 Avastin 治療組的病人達到 2.3%，而對照組的病人則達 0.5%；發生心肌梗塞之事件在 Avastin 治療組的病人為 1.4%，而在觀察對照組的病人則為 0.7%。

---

在 AVF2192g 臨床試驗中，收錄不適合使用 irinotecan 治療的轉移性大腸直腸癌的病人受試者。在本試驗中，發生動脈血栓栓塞事件比率在 Avastin 治療組及化學療法對照組分別為 11% (11/100) 及 5.8% (6/104)。

#### **- 靜脈血栓栓塞 (見 2.4.1 一般(警語及注意事項))**

在針對各種不同適應症的臨床試驗中，在 Avastin 治療組中，其靜脈血栓栓塞事件的整體發生率為 2.8% 到 17.3%，而化學治療對照組則為 3.2% 到 15.6%。靜脈血栓栓塞事件包括深層靜脈血栓及肺栓塞。

以 bevacizumab 併用化學療法治療的病患中，發生 3-5 級靜脈血栓栓塞事件達 7.8%，相較之下，單獨使用化學療法的病患，則達 4.9%。曾經歷過靜脈血栓栓塞事件的病人，當使用 Avastin 併用化學療法時，可能比單獨使用化學療法有較高復發的風險。

#### **充血性心臟衰竭**

在 Avastin 的臨床試驗中，在至今所有癌症的研究中均曾發生充血性心臟衰竭情形，然而主要是發生在轉移性乳癌病人身上。在四項針對轉移性乳癌病人的第三期 (AVF2119g、E2100、BO17708 及 AVF3694g) 臨床研究中，Avastin 併用化學療法的病患發生 3 級或以上充血性心臟衰竭事件達 3.5%，相較之下，控制組則達 0.9%。

大部份在轉移性乳癌試驗中產生充血性心臟衰竭的病人在經適當的藥物治療後，其症狀及/或左心室功能都有改善的情形。

在大多數 Avastin 臨床試驗中，患有 NYHA II – IV 充血性心臟衰竭病人均已被排除在臨床試驗以外，因此，並無這類病人具充血性心臟衰竭風險的相關資料。

先前使用過 anthracyclines 及/或胸壁之前接受過放射線照射可能是發生充血性心臟衰竭的危險因子。(見 2.4.1 一般(警語及注意事項))

在一個臨床試驗中觀察到患有瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤的病患在接受 bevacizumab 且累積的 doxorubicin 劑量高於 300 mg/m<sup>2</sup> 時，觀察到鬱血性心臟衰竭的發生率增加。此項第三期臨床試驗是將 rituximab/cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (R-CHOP) 加上 bevacizumab 與 R-CHOP 不加 bevacizumab 來做比較。在兩組中，雖其鬱血性心臟衰竭的發生率皆比之前使用 doxorubicin 治療所觀察到的高，但以 R-CHOP 加上 bevacizumab 組發生率更高。

#### **傷口癒合 (見 2.4.1 一般(警語及注意事項))**

因為 Avastin 可能會對傷口癒合造成不利的影響，因此在第三期的臨床試驗中，開始 Avastin 的治療前，已先將過去 28 天內進行過重大手術的病人排除在外。

在轉移性大腸直腸癌的臨床試驗中，病人在開始接受 Avastin 治療前的 28 到 60 天之間進行重大的手術，其發生術後出血或傷口癒合併發症的危險性並未增加。在手術期間使用 Avastin，在進行重大手術後 60 天內發生術後出血或傷口癒合併發症的危險性會增加，其發生率介於 10% (4/40) 及 20% (3/15) 之間。

在局部復發性及轉移性的乳癌試驗中，在使用 Avastin 治療後發生 3-5 級傷口癒合併發症有上至 1.1%，而在控制組則達 0.9%。

---

在一份復發性神經膠母細胞瘤的研究(AVF3708g)中，單獨使用 Avastin 治療的病患的手術後傷口癒合併發症(包含顱骨切開術部位的傷口裂開，及腦脊髓液漏出)的發生率有 3.6%，而使用 Avastin 加上 irinotecan 的則有 1.3%。

### **蛋白尿 (見 2.4.1 一般(警語及注意事項))**

在臨床試驗中，有 0.7%到 38%接受 Avastin 治療的病人曾有蛋白尿的報告。蛋白尿的嚴重程度由無臨床症狀、短暫性、輕微的蛋白尿到腎病症候群都有。8.1%的治療組病人發生 3 級蛋白尿。4 級蛋白尿(腎病症候群)發生在治療病人中達 1.4%。在 Avastin 臨床試驗中所見到的蛋白尿不會造成腎功能不良，而且極少需要永久停止 Avastin 的治療。

有高血壓病史的患者在以 Avastin 治療時，發生蛋白尿的危險性較高。有證據顯示 1 級蛋白尿可能和 Avastin 的劑量有關。建議在以 Avastin 治療前進行蛋白尿的檢驗。在大多數的研究中，尿蛋白值 $\geq 2$  公克/24 小時會導致 Avastin 的停用，直到恢復到 $<2$  公克/24 小時為止。

### **過敏、輸注反應 (見 2.4.1 一般(警語及注意事項)及 2.6.2 上市後經驗(不良反應))**

在一些臨床試驗中，相較於單獨使用化學療法的病患，使用 Avastin 併用化學療法的病患較常有過敏性(anaphylactic)及類過敏性(anaphylactoid-type)反應的報告。Avastin 在一些臨床試驗中這類反應的發生率是常見的(bevacizumab 治療之病患的發生率達5%)。

### **卵巢衰竭/生育力 (見 2.4.1 警語及注意事項，一般及 2.5.1 特殊族群之使用，懷孕)**

已評估卵巢衰竭(定義為持續3個月或以上無月經，FSH值 $\geq 30$  mIU/mL，且血清 $\beta$ -HCG驗孕為陰性)新案例的發生率。病患接受 bevacizumab 有較頻繁的卵巢衰竭新案例的通報。在停止 bevacizumab 治療之後，大部分病患的卵巢功能恢復正常。使用 bevacizumab 治療對於生育力的長期影響目前未知。

### **老年患者**

在隨機性的臨床試驗中，和年齡不超過 65 歲的人比起來，年齡超過 65 歲的人在 Avastin 治療時，會發生腦血管事件、短暫性腦缺血發作、心肌梗塞等動脈血栓栓塞事件的危險性較高[見 2.4.1 一般(警語及注意事項)和 2.6.1 臨床試驗(不良反應)之血栓栓塞]。其他在超過 65 歲病人中有較高發生率的反應為 3-4 級白血球減少症及血小板減少症，及所有級別的嗜中性白血球減少症、腹瀉、噁心、頭痛及疲倦。

與年齡不超過 65 歲、以 Avastin 治療的人比起來，在老年病患( $>65$  歲)所發生的胃腸穿孔、傷口癒合併發症、高血壓、蛋白尿、充血性心臟衰竭及出血等其他反應的發生率並沒有增加的情形。

#### **2.6.1.1 實驗室檢驗值異常**

使用 Avastin 可能會出現嗜中性白血球數目減少、白血球數目減少及有尿蛋白的存在。

在所有臨床試驗中，以下為相較於控制組下，以 Avastin 治療的病人發生率較高( $\geq 2\%$ )之 3 和 4 級實驗室檢驗值異常：高血糖、血紅素降低、低血鉀、低血鈉、白血球數目減少、凝血原時間(PT)延長及標準化比率(normalised ratio)增加。

## 2.6.2 上市後經驗

表二：上市後經驗之不良反應報告

系統器官分類(SOC)	不良反應(頻率*)
神經系統異常	高血壓性腦病變(非常罕見)(亦見 2.4 警語及注意事項，及 2.6.1 臨床試驗不良反應)  可逆性後大腦白質病變症候群(罕見)(亦見 2.4 警語及注意事項)
血管異常	腎血栓性微血管病變，臨床表徵為蛋白尿(頻率未知)。蛋白尿的進一步資訊請見 2.4 警語及注意事項，及 2.6.1 臨床試驗(不良反應)中的蛋白尿。
呼吸道、胸部及縱膈異常	鼻隔板穿孔(未知) 肺動脈高壓(未知) 發聲障礙(常見)
胃腸道異常	胃腸道潰瘍(未知)
肝膽異常	膽囊穿孔(未知)
免疫系統異常	過敏、輸注反應(未知)；包括下列可能的共同表徵：  呼吸急促/呼吸困難、潮紅/發紅/皮疹、低血壓或高血壓、缺氧、胸痛、強直及噁心/嘔吐(見 2.4.1 一般(警語及注意事項)及 2.6.1 臨床試驗(不良反應))。
眼睛異常(來自使用於未被核准之玻璃體內注射的報告)	感染性眼內炎 <sup>4</sup> (有些案例導致永久性失明)(未知)；眼內發炎 <sup>1,5</sup> (有些案例導致永久性失明)，如：無菌性眼內炎、葡萄膜炎和玻璃體炎(未知)；視網膜剝離(未知)；視網膜色素上皮撕裂(未知)；眼內壓升高(未知)；眼內出血，如：玻璃體出血或視網膜出血(未知)；結膜出血(未知)  一個對保險申報資料庫 <sup>1</sup> 進行的觀察性研究，比較使用未被核准之玻璃體內注射 Avastin 與已核准的治療方式治療病患的濕性老年性黃斑部退化，報告顯示使用 Avastin 產生眼內發炎的風險增加(調整後的 HR: 1.82; 99% CI: 1.20, 2.76)(發生率每 100 病人年為 0.46 件；對照組為每 100 病人年 0.26 件)，造成白內障手術的風險也提高(調整的 HR: 1.11; 99% CI: 1.01, 1.23)(發生率為每 100 病人年 6.33 件；對照組為每 100 病人年 5.64 件)。  曾有使用經過易變異且未經確效的方法進行混裝 <sup>5</sup> 、儲存以及處理 Avastin 後，造成多位病患發生嚴重眼睛不良事件

	(包括感染性眼內炎以及其他眼部發炎症狀)的報導。
全身性事件 (來自使用於未被核准之玻璃體內注射)	<p>在一個對保險申報資料庫<sup>1</sup>進行的觀察性研究，比較使用未核准的玻璃體內注射 Avastin 與已核准的治療方式治療病患的濕性老年性黃斑部退化，報告顯示使用 Avastin 發生出血性中風的風險增加 (調整後的 HR: 1.57; 99% CI: 1.04, 2.37) (發生率每 100 病人年為 0.41 件; 對照組為每 100 病人年 0.26 件)，整體死亡率的風險也提高 (調整的 HR: 1.11; 99% CI: 1.01, 1.23) (發生率為每 100 病人年 6.03 件; 對照組為每 100 病人年 5.51 件)。在第二個觀察性試驗中之所有原因死亡率也發現類似的結果。<sup>2</sup></p> <p>一項隨機、控制對照的臨床試驗中，比較使用未核准的 Avastin 與已核准的治療方式治療病患的濕性老年性黃斑部退化<sup>3</sup>，報告顯示使用 Avastin 發生嚴重全身性不良反應的風險增加，且多導致住院 (調整後的風險比值: 1.29; 95% CI: 1.01, 1.66) (發生率為 24.1%; 對照組為 19.0%)。</p>
肌肉/骨骼異常	已在 Avastin 治療病患中觀察到有下顎骨壞死 (osteonecrosis of the jaw; ONJ) 的案例，且主要與治療前或合併使用雙磷酸鹽有關。
感染和寄生蟲感染。	壞死性筋膜炎通常在傷口癒合併發症、胃腸穿孔或瘻管後發生 (罕見)(見 2.4.1 一般 (警語及注意事項))。

\* 若有說明，則其頻率是從臨床試驗資料中而得。

<sup>1</sup> Gower et al. Adverse Event Rates Following Intravitreal Injection of Avastin or Lucentis for Treating Age-Related Macular Degeneration ARVO 2011, Poster 6644, Data on file.

<sup>2</sup> Curtis LH, et al. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 2010; 128 (10): 1273-1279.

<sup>3</sup> CATT Research Group, Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, 10.1056/NEJMoz1102673

<sup>4</sup> 一件案例報導感染擴大至眼球外導致腦膜腦炎 (meningoencephalitis)。

<sup>5</sup> 包括使用混裝一種靜脈投與的抗癌化學藥品後造成群體嚴重眼睛發炎最後導致失明。

## 2.7 過量

對人體進行最高劑量測試(20 毫克/公斤體重，每兩週一次，靜脈輸注)，有數個病人出現嚴重的偏頭痛。



---

### 3. 藥理學特性及效用

#### 3.1 藥效學特性

##### 3.1.1 作用機轉

Avastin(bevacizumab)是一種重組的人化單株抗體，可選擇性地結合至人類血管內皮生長因子(VEGF)並中和其生物活性。Bevacizumab 含有人類的架構區(framework regions)及可與 VEGF 結合人化鼠抗體上的抗原結合區(antigen binding regions)。Bevacizumab 是利用基因重組技術，由中國倉鼠卵巢哺乳細胞表現系統在含有抗生素 gentamicin 的營養培養基中產生，並經過特定病毒去活化及去除步驟等純化過程。Gentamicin 在最終產物中可測得之濃度 $\leq 0.35$  ppm。Bevacizumab 由 214 個氨基酸所組成，分子量約為 149,000 daltons。

Avastin 會抑制 VEGF 與位於內皮細胞表面上的受體 Flt-1 及 KDR 結合，中和 VEGF 的生物活性而降低腫瘤的血管形成，藉此抑制腫瘤的生長。由罹患癌症裸鼠的異種移植癌症模式在投予 bevacizumab 或其母鼠抗體治療之結果可得知其對人類的癌症包括大腸癌、乳癌、胰臟癌及前列腺癌等癌症中之廣泛的抗腫瘤活性，轉移性疾病的進行被抑制且微血管的通透性亦降低。

##### 3.1.2 臨床/療效研究

###### 轉移性大腸直腸癌 (mCRC)

在三個隨機、有效藥對照的臨床試驗中 Avastin 併用含有 fluoropyrimidine 的第一線化學療法，研究了 Avastin 的建議劑量(每 2 週投予一次 5 毫克/公斤體重)對於轉移性大腸或直腸癌的安全性及療效。Avastin 與兩種不同的化學療法合併使用：

- **AVF2107g**：每週投予一次 irinotecan/bolus 5-fluorouracil/leucovorin(IFL 療法)，共 4 週，每 6 週為一個療程。
- **AVF0780g**：與 bolus 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV)合併治療 6 週，每 8 週為一個療程(Roswell Park 療法)。
- **AVF2192g**：對於不適合接受第一線 irinotecan 治療的病人，投予 bolus 5-fluorouracil/leucovorin(5-FU/LV)合併治療 6 週，每 8 週為一個療程(Roswell Park 療法)。

另外有兩項在轉移性大腸或直腸癌病患使用 Avastin 的研究：、先前未曾使用 Avastin 病患於第二線時使用 (E3200)、以及先前已使用 Avastin 治療，在第一線疾病惡化後，第二線繼續使用 Avastin 治療 (ML18147)。在這些研究中，Avastin 以下列劑量，併用 FOLFOX-4(5FU/LV/Oxaliplatin) 以及 fluoropyrimidine/irinotecan 與 fluoropyrimidine/oxaliplatin：

- E3200：Avastin 10 毫克/公斤(體重)，每兩週一次，併用 leucovorin、5-fluorouracil(靜脈推注，接著改以靜脈輸注)及靜脈注射 oxaliplatin(FOLFOX-4)。
- ML18147：病患在第一線以 Avastin 治療後疾病惡化，投與 Avastin 5.0 毫克/公斤(體重)，每兩週一次，或 Avastin 7.5 毫克/公斤(體重)，每三週一次，併用 fluoropyrimidine/irinotecan 或 fluoropyrimidine/oxaliplatin。第二線使用含 irinotecan 或 oxaliplatin 的療法乃依據第一線使用 irinotecan 或 oxaliplatin 進行更換。

## AVF2107g

這是一項隨機、雙盲、有效藥對照的第三期臨床試驗，評估 Avastin 與 IFL 合併作為轉移性大腸或直腸癌的第一線治療。有 813 位病人隨機接受 IFL + 安慰劑(第一組)或 IFL + Avastin(每兩週投予 5 毫克/公斤，第二組)的治療，第三組的 110 位病人則接受 bolus 5-FU/LV+Avastin(第三組)的治療。按照事先規定，一旦 Avastin 與 IFL 合併療法的安全性被確立且視為可接受時，病患在第三組的納入便停止。

試驗的主要療效評估指標為整體存活期。Avastin 與 IFL 的合併治療使得整體存活期、無惡化存活期及整體反應率在統計上有顯著的增加(詳見表三)。依所測得之存活期，Avastin 對於之前所列的所有特定病人群組，包括年齡、性別、體能狀況、腫瘤的原發部位、被侵犯的器官數及疾病轉移時間等都具有臨床效果。

表三 AVF2107g 試驗之療效結果

	AVF2107g	
	第一組 IFL + 安慰劑	第二組 IFL + Avastin <sup>a</sup>
病人數	411	402
<u>整體存活期</u>		
中位數(月)	15.6	20.3
95%信賴區間	14.29 – 16.99	18.46 – 24.18
危險比(Hazard ratio) <sup>b</sup>	0.660 (p-值 = 0.00004)	
<u>次要指標：無惡化存活期</u>		
中位數(月)	6.2	10.6
危險比	0.54 (p-值 < 0.00001)	
<u>整體反應率</u>		
比率	34.8%	44.8% (p-值 = 0.0036)

<sup>a</sup> 每 2 週一次，每次 5 毫克/公斤

<sup>b</sup> 相較於對照組

在隨機分配至第三組(5-FU/LV + Avastin)的 110 位病人中，在停止這一組之前，其中位整體存活期為 18.3 個月，中位無惡化存活期為 8.8 個月。

## AVF2192g

這是一項研究 Avastin 與 5-FU/Leucovorin 合併作為不適合接受第一線藥物 irinotecan 治療之轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療之隨機、雙盲、有效藥對照的第二期臨床試驗。有 105 位病人被隨機分配至 5-FU/LV + 安慰劑組，104 位病人被隨機分配至 5-FU/LV + Avastin 組(每 2 週投予 5 毫克/公斤)。所有治療都持續到疾病惡化為止。

Avastin 每隔兩週投予 5 毫克/公斤合併 5-FU/LV 化學療法，其結果和單獨使用 5-FU/LV 化學療法比起來，客觀反應率較高、無惡化存活期統計有意義較長且有存活較久的趨勢。

## ECOG E3200

這是一項隨機、活性對照、開放性的第三期研究，以評估 Avastin 10 毫克/公斤併用 leucovorin、5-fluorouracil(靜脈推注，接著以靜脈輸注)以及靜脈注射 oxaliplatin (FOLFOX-4)，以每兩週一次的週期給予，對先前治療過之晚期大腸直腸癌(第二線)病患的治療。在化學療法的組別，FOLFOX-4 所使用的療程如表四。

此試驗的主要療效參數為整體存活期，其定義為從隨機分配到死亡(任何原因)的時間。有 829 位病患被隨機分配(292 位在 FOLFOX-4，293 位在 Avastin + FOLFOX-4，及 244 位在 Avastin 單一治療)。FOLFOX-4 加上 Avastin 導致具統計學意義的存活延長。另外也發現在無惡化存活期及客觀反應率同樣達具統計學意義的改善(見表五)。

表四 研究 E3200 的治療療程

	治療方式	起始劑量	療程
FOLFOX-4 或 FOLFOX-4 + Avastin	Oxaliplatin	85 毫克/平方公尺， 靜脈注射 2 小時	第一天：Oxaliplatin 第一及第二天：Leucovorin 第一及第二天：5-fluorouracil 靜脈 推注/輸注
	Leucovorin	200 毫克/平方公尺， 靜脈注射 2 小時	
	5-Fluorouracil	400 毫克/平方公尺， 靜脈推注； 600 毫克/平方公尺， 靜脈輸注 22 小時	
	安慰劑或 Avastin	5 毫克/公斤 IV 30-90 分鐘	第一天：FOLFOX-4 之前，每兩週 一次
5-Fluorouracil: leucovorin 後馬上靜脈推注給予			

表五 研究 E3200 的療效結果

	<b>E3200</b>	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin <sup>a</sup>
病患數	292	293
<u>整體存活期</u>		
中位數(月)	10.8	13.0
95% 信賴區間	10.12 – 11.86	12.09 – 14.03
危險比 <sup>b</sup>	0.751 (p 值 = 0.0012)	
<u>無惡化存活期</u>		
中位數(月)	4.5	7.5
危險比	0.518 (p 值 < 0.0001)	
<u>客觀反應率</u>		
比率	8.6 %	22.2 %

(p 值 < 0.0001)

<sup>a</sup> 10 毫克/公斤，每兩週一次

<sup>b</sup> 相對於控制組

接受 Avastin 單一治療與接受 FOLFOX-4 治療的兩組病患在整體存活期無統計意義的差別。相較於 FOLFOX-4 組，Avastin 單一治療組的無惡化存活期和客觀反應率較差。

### ML18147

這是一項第三期、隨機、對照的、開放性臨床試驗，研究 Avastin 5.0 毫克/公斤(體重)，每兩週一次，或 Avastin 7.5 毫克/公斤(體重)，每三週一次，併用以 fluoropyrimidine 為基礎的化學療法，對照單獨使用 fluoropyrimidine 為基礎的化學療法，對於在第一線已使用含 Avastin 之治療後疾病惡化的轉移性大腸或直腸癌病患之臨床試驗。(註：我國目前核准含 Avastin 之第一線治療請參見 2.1 適應症)

以組織學確認罹患轉移性大腸或直腸癌且疾病已惡化之病患，在停止 Avastin 第一線治療後 3 個月內，以 1:1 隨機分配到接受 fluoropyrimidine/oxaliplatin 或 fluoropyrimidine/irinotecan 為基礎的化學療法(化學療法的轉換取決於第一線時所使用的化學療法而定)併用或者不併用 Avastin 之兩組中，給予治療直到疾病惡化或是產生無法耐受之毒性為止。主要的療效評估為整體存活期(overall survival; OS)，定義為從隨機分配開始直到因任何原因的死亡之期間。

共有 820 位病患經隨機分配。使用 Fluoropyrimidine 為基礎的化學療法再加上 Avastin，對於在第一線已使用含 Avastin 療法後疾病惡化的轉移性大腸或直腸癌病患產生統計上有意義延長存活期之結果(ITT=819)(見表六)。

表六 研究 ML18147 的療效結果

	ML18147	
	Fluoropyrimidine/irinotecan 或 Fluoropyrimidine/oxaplatin 為基礎的化學療法	Fluoropyrimidine/irinotecan 或 Fluoropyrimidine/oxaplatin 為基礎的化學療法 + Avastin <sup>a</sup>
病患數	410	409
整體存活期		
中位數(月)	9.8	11.2
危險比(95%信賴區間)	0.81 (0.69, 0.94) (p 值=0.0062)	
無惡化存活期		

中位數(月)	4.1	5.7
危險比(95%信賴區間)	0.68 (0.59, 0.78) (p 值<0.0001)	
<u>客觀反應率</u>		
比率	3.9%	5.4%
	(p 值=0.3113)	

每 2 週 5.0 mg/kg 或每 3 週 7.5 mg/kg

同時也觀察到無惡化存活期具有統計上有意義的改善。在兩個治療組的客觀反應率都低，且無統計意義。

### 對於大腸癌輔助性療法 (Adjuvant Colon Cancer; aCC) 未顯現臨床療效

#### BO17920

這是一項第三期、隨機、開放性之三組試驗，在 3451 位患有高風險的二期以及三期大腸癌病患，分別以每兩週併用 FOLFOX4 或每三週併用 XELOX 投與等同於 2.5 mg/kg/week 劑量的 Avastin，相對於單獨使用 FOLFOX4 作為輔助性化學治療，評估 Avastin 的療效與安全性。

相較於控制組，在兩組有加 Avastin 的組別中觀察到有較多的疾病惡化導致的復發或死亡。在患有三期大腸癌的病患 (n=2867)，添加 Avastin 到任一化學療法的組別中，皆無法達到使無疾病存活時間 (disease free survival; DFS) 延長的主要目的。在 FOLFOX4 + Avastin 組別的 DFS 風險比為 1.17 (95% CI: 0.98-1.39)，XELOX + Avastin 組別則為 1.07 (95% CI: 0.90-1.28)。

### 局部復發或轉移性乳癌 (mBC)

#### ECOG E2100

E2100 是一項開放標示、隨機、活性對照、多中心臨床試驗，評估 Avastin 併用 paclitaxel 對局部復發或轉移性乳癌(未曾接受針對局部復發或轉移性乳癌的化學治療)之治療。先前用於轉移性疾病之荷爾蒙療法是被允許的。輔助性 taxane 療法只有在進入試驗前至少停用 12 個月才是被允許的。

病人以隨機分配方式分配到單獨使用 paclitaxel 組(90 毫克/平方公尺，靜脈注射時間為超過一個小時，每週一次，共三週，每四週為一個療程)或併用 Avastin 組(10 毫克/公斤，靜脈輸注，每兩週一次)。

病人會被持續治療直到疾病惡化為止。對提早停止化學療法的病人，持續給予 Avastin 單一治療直到疾病惡化為止。其主要療效指標是無惡化存活期(PFS)，是由試驗主持人來評估。此外，另有執行主要療效指標的獨立評估。

Aug 2013

在 722 位病人中，大部份為 HER2 陰性病人(90%)，少部份為未知(8%)或確認之 HER2 陽性病人(2%)。HER2 陽性的病人在先前已接受或被認為不適合接受 trastuzumab 治療。大部分病人(65%)已接受過輔助化學療法，包括 19% 先前之 taxanes 及 49% 先前之 anthracyclines。兩組間病人的特性相似。

此試驗的結果列於表七。

**表七 研究 E2100 療效結果：**

無惡化存活期				
	試驗主持人評估*		獨立, 對試驗保持盲性之評估者評估	
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)
中位無惡化存活期(月)	5.8	11.4	5.8	11.3
危險比 (95% 信賴區間)	0.421 (0.343 ; 0.516)		0.483 (0.385 ; 0.607)	
p 值	<0.0001		<0.0001	
反應率 (可測量疾病病人)				
	試驗主持人評估		獨立, 對試驗保持盲性之評估者評估	
	Paclitaxel (n=273)	Paclitaxel/Avastin (n=252)	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/Avastin (n=229)
有反應的病人比例(%)	23.4	48.0	22.2	49.8
p 值	<0.0001		<0.0001	

\* 主要分析

整體存活期		
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)
中位整體存活期(月)	24.8	26.5
危險比 (95% 信賴區間)	0.869 (0.722 ; 1.046)	
p 值	0.1374	

### 晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC)

試驗E4599研究Avastin 併用carboplatin及paclitaxel的化學療法對局部晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)病患第一線治療的安全性和療效。

E4599 是一項開放標示、隨機、有效藥對照、多中心臨床試驗，以評估Avastin 對局部晚期(第IIIb期併有惡性肋膜腔橫液)、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌病患的第一線治療。

有878位未接受過化學治療的病患被隨機分配paclitaxel加carboplatin(PC)的化學療法組(在每個三週之治療週期的第一天靜脈輸注給予paclitaxel 200 毫克/平方公尺，和carboplatin AUC = 6.0(PC)，持續六個治療週期)，或PC 併用Avastin(在每個三週之治療週期的第一天靜脈輸注給予一劑15 毫克/公斤)組。完成carboplatin-paclitaxel 化學療法的六個治療週期

Aug 2013

後，或提早停用化學療法，在Avastin + carboplatin-paclitaxel 組的病患繼續接受Avastin 單一治療，每三週一次，直到疾病惡化為止。

在試驗中，在所有有接受Avastin 治療的病患中，有32.2% (136/422)的病患使用7-12 次的Avastin，而有21.1% (89/422)的病患使用13 或更多次的Avastin。主要指標為存活時間，結果列於表八。

**表八 試驗 E4599 的療效結果**

	第一組 Carboplatin / Paclitaxel	第二組 Carboplatin/ Paclitaxel + Avastin 15 毫克/公斤，每三週一次
病人數	444	434
<u>整體存活</u>		
中位數(月)	10.3	12.3
危險比		0.80 (p=0.003) 95% CI (0.69, 0.93)
<u>無惡化存活</u>		
中位數(月)	4.8	6.4
危險比		0.65 (p<0.0001) 95% CI (0.56, 0.76)
<u>整體反應率</u>		
有反應之病人比例(%)	12.9	29.0 (p<0.0001)

### **惡性神經膠質瘤 (WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤**

#### **AVF3708g**

在一項開放標示、多中心、隨機、非比較性試驗(AVF3708g)中，研究了 Avastin 用於治療神經膠母細胞瘤病患的療效性及安全性。

神經膠母細胞瘤病患在先前使用放射療法(至少在使用 Avastin 前 8 週完成該療程)及 temozolomide 後第一次或第二次復發時，被隨機分配(1：1)到接受 Avastin (10 毫克/公斤，靜脈輸注，每兩週一次)治療，或接受 Avastin 加上 irinotecan (125 毫克/平方公尺，靜脈給予；或針對正使用具酵素誘導作用的抗癲癇藥的病患，340 毫克/平方公尺，靜脈給予，每兩週一次)治療直到疾病惡化或發生無法耐受之毒性。試驗的主要指標是獨立審查機構(IRF)評估的 6 個月無疾病惡化存活率(PFS)及客觀反應率(ORR)。其他結果測量方法為無疾病惡化存活時間、反應期及整體存活。

試驗結果摘要如表九。

表九 試驗 AVF3708g 的療效結果

	Avastin		Avastin + Irinotecan	
病患人數	85		82	
	Inv	IRF	Inv	IRF
<b>主要指標</b>				
6 個月無惡化存活 95% CI (Inv) 97.5% CI (IRF)	43.6% (33.0, 54.3) -	42.6% - (29.6, 55.5)	57.9% (46.6, 69.2) -	50.3% - (36.8, 63.9)
客觀反應率 95% CI (Inv) 97.5% CI (IRF)	41.2% (30.6, 52.3) -	28.2% - (18.5, 40.3)	51.2% (39.9, 62.4) -	37.8% - (26.5, 50.8)
<b>次要指標</b>				
無惡化存活時間(月) 中位 (95% CI)	4.2 (3.0, 6.9)	4.2 (2.9, 5.8)	6.8 (5.0, 8.2)	5.6 (4.4, 6.2)
客觀反應期間(月) 中位 (95% CI)	8.1 (5.5, *)	5.6 (3.0, 5.8)	8.3 (5.5, *)	4.3 (4.2, *)
整體存活時間(月) 中位 (95% CI)	9.3 (8.2, *)		8.8 (7.8, *)	

ORR 是依修飾過的 MacDonalld 標準；Inv = 試驗主持人評估；IRF = 獨立評估機構。

\* 無法得知信賴區間上限

在試驗 AVF3708g 中，兩個治療組 IRF 評估之六個月無惡化存活皆有統計意義( $p < 0.0001$ ) 高於歷史控制組：Avastin 組 42.6%，Avastin 加 irinotecan 組 50.3%(試驗主持人評估結果：Avastin 組 43.6%，Avastin 加 irinotecan 組 57.9%)。兩個治療組之客觀反應率皆有統計意義( $p < 0.0001$ )高於歷史控制組：Avastin 組 28.2%，Avastin 加 irinotecan 組 37.8%(試驗主持人評估結果：Avastin 組 41.2%，Avastin 加 irinotecan 組 51.2%)。

大部分在基準期正在使用類固醇的病患(包括有反應者和無反應者)再使用 bevacizumab 治療時能隨著時間降低類固醇的使用。相較於基準期，大部分有客觀反應或無惡化存活延長(在第 24 週)的病患在接受試驗治療時能維持或改善其神經認知功能。大部分還持續在試驗中且在第 24 週無疾病惡化的病患的 Karnofsky 表現狀態(KPS)仍維持穩定。

**復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌 (Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer)**



## AVF4095g

已在一項第三期、隨機分配、雙盲性、安慰劑控制的臨床試驗 (AVF4095g) 中，研究 Avastin 用於治療在復發期尚未接受化學療法，或先前未曾接受 bevacizumab 治療，且對含鉑藥物具感受性的復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病患的安全性及療效。本研究比較 carboplatin 與 gemcitabine 化學療法加上 Avastin，且持續單獨使用 Avastin 治療直到疾病惡化，與單獨使用 carboplatin 與 gemcitabine 治療之療效。

試驗僅收納病歷載明曾接受過含鉑類藥物化學治療間隔至少 6 個月再復發，且復發後尚未使用化學療法，且未曾接受過 bevacizumab 或其他血管內皮細胞生長因子抑制劑或血管內皮細胞生長因子接受器之標靶藥物治療之卵巢、原發性腹膜或輸卵管癌症病患。

共有 484 位可測得疾病之病患經隨機平均分配到下列兩組：

- Carboplatin (AUC4, 第一天使用) 與 gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>, 在第一及第 8 天使用)，同時併用安慰劑每 3 週一次，治療 6 個週期，最多 10 個週期，接著單獨使用安慰劑 (每 3 週一次) 直到疾病惡化或產生無法接受之毒性。
- Carboplatin (AUC4, 第一天使用) 與 gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>, 在第一及第 8 天使用)，同時併用 Avastin (15 mg/kg, 第一天) 每 3 週一次，治療 6 個週期，最多 10 個週期，接著單獨使用 Avastin (15 mg/kg, 每 3 週一次) 直到疾病惡化或產生無法接受之毒性。

主要療效指標為試驗主持人使用 RECIST 標準 (modified RECIST 1.0) 評估的無惡化存活期。其他指標包含有客觀反應、反應持續時間、安全性以及整體存活期。獨立審查機構評估的主要療效指標分析亦會進行。

試驗結果摘要如表十。

表十 試驗 AVF4095g 的療效結果

無惡化存活期	試驗主持人評估		獨立審查機構評估	
	安慰劑+C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)	安慰劑+C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
含非計畫書所限定的 癌症治療藥物				
中位數 PFS (月)	8.4	12.4	8.6	12.3
危險比 (95% CI)	0.524 [0.425, 0.645]		0.480 [0.377, 0.613]	
P 值	<0.0001		<0.0001	
排除非計畫書所限定的 癌症治療藥物				

中位數 PFS (月)	8.4	12.4	8.6	12.3
危險比 (95% CI)	0.484 [0.388, 0.605]		0.451 [0.351, 0.580]	
P 值	<0.0001		<0.0001	
客觀反應率				
	試驗主持人評估		獨立審查機構評估	
	安慰劑+C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)	安慰劑+C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
產生客觀 反應的病 患比例	57.4%	78.5%	53.7%	74.8%
P 值	<0.0001		<0.0001	
整體存活期				
	安慰劑+C/G (n = 242)		Avastin + C/G (n = 242)	
中位數 OS (月)	32.9		33.6	
危險比 (95% CI)	0.950 [0.771, 1.176]			
P 值	0.6479			

依最後一次使用含鉑類藥物治療後直到再復發的時間所執行的無惡化存活期次群體分析摘要於表十一。

表十一、最後一次使用含鉑類藥物治療後直到再復發之無惡化存活期

	試驗主持人評估	
自最後一次使用含鉑類藥物 治療後到再復發的時間	安慰劑+C/G (n = 242)	Avastin+C/G (n = 242)
6-12 個月 (n=202)		
中位數	8.0	11.9
危險比 (95% CI)	0.41 (0.29-0.58)	

大於 12 個月 (n=282)		
中位數	9.7	12.4
危險比 (95% CI)	0.55 (0.41-0.73)	

### 3.2 藥物動力學特性

Bevacizumab 的藥物動力學資料來自不同的固態腫瘤(solid tumors)病人。第一期臨床試驗的試驗劑量為 0.1-10 毫克/公斤，每週一次；第二期則為 3-20 毫克/公斤，每兩週一次 (q2w)，或每三週一次(q3w)；第三期則為 5 毫克/公斤(每兩週一次，q2w)或 15 毫克/公斤(每三週一次，q3w)。在所有臨床試驗中，都是以靜脈輸注的方式投予 bevacizumab。

如同其他抗體，bevacizumab 的藥物動力學特性可以二室模式詳盡描述。整體而言，在所有臨床試驗中，bevacizumab 的體內動向(disposition)特性為低清除率、有限的中央室分佈體積(Vc)、以及排除半衰期長。這些特性使得 bevacizumab 在使用頻次範圍內(如每二或三週使用一次)還能維持血清濃度。

在族群藥物動力學分析中，bevacizumab 的藥物動力學不會因年齡而有顯著差異 (bevacizumab 的清除率與受試者年齡間無關聯性[中位年齡為 59 歲，第 5 和 95 個百分位分別為 37 歲和 76 歲])。

低白蛋白和高腫瘤負荷通常為疾病嚴重程度的指標。相較於白蛋白以及腫瘤負荷為中位數的典型病患，bevacizumab 的清除率在低血清白蛋白的病患大約快 30%，在高腫瘤負荷受試者則快 7%。

#### 3.2.1 分佈

女性和男性受試者的 Vc (central volume) 值通常分別為 2.73 公升及 3.28 公升，這些都在 IgGs 和其他單株抗體的範圍內。當 bevacizumab 與抗腫瘤製劑併用，女性和男性病患的 Vp (peripheral volume) 值通常分別為 1.69 公升及 2.35 公升。而在以體重修正後，男性受試者的 Vc 比女性大 20%。

#### 3.2.2 代謝

Bevacizumab 的代謝是在接受靜脈注射一劑 <sup>125</sup>I-bevacizumab 後的兔子中進行評估，試驗結果顯示其代謝狀況和體內不會與 VEGF 結合之天然 IgG 分子所預期的狀況相似。Bevacizumab 的代謝及排除與內生性 IgG 相似，意即主要經由全身的蛋白質水解作用，包括內皮細胞，且非主要性地依賴腎和肝的排除作用。IgG 結合至 FcRn 接受器可保護其被細胞代謝，並導致較長的終端半衰期。

#### 3.2.3 排除

Bevacizumab 在 1.5 到 10 毫克/公斤/週的劑量下，其藥物動力學呈線性。

其清除率在女性和男性病患之平均值分別為 0.188 和 0.220 公升/天。在以體重修正過後，男性患者的 bevacizumab 清除率比女性高 17%。依據二室模式，一般女性病患的排除半衰期為 18 天，男性病患則為 20 天。

---

### 3.2.4 特殊族群的藥物動力學

曾分析族群藥物動力學以評估人口學特徵的影響，結果顯示 bevacizumab 的藥物動力學在年齡上無明顯差異。

**兒童及青少年：**已於有限的小兒病患中研究 bevacizumab 的藥物動力學，其藥物動力學結果顯示 bevacizumab 的分布體積及清除率與患有固體腫瘤的成人相當。

**腎功能障礙：**尚未執行研究以評估 bevacizumab 在腎功能障礙病患的藥物動力學，因為腎臟並不是 bevacizumab 代謝或排除的主要器官。

**肝功能障礙：**尚未執行研究以評估 bevacizumab 在肝功能障礙病患的藥物動力學，因為肝臟並不是 bevacizumab 代謝或排除的主要器官。

## 3.3 臨床前安全性

### 3.3.1 致癌性

尚未執行評估 Avastin 致癌性的研究。

### 3.3.2 致突變性

尚未執行評估 Avastin 致突變性的研究。

### 3.3.3 生育力損害

尚未在動物進行評估 Avastin 對於生育力的影響之特定研究。在以 cynomolgus 猴子所作的重複劑量毒性研究中未發現其對男性生殖器官有任何副作用。

以 Avastin 治療 cynomolgus 猴子 13 或 26 週，有抑制卵巢功能的情形，如卵巢或子宮重量及黃體數量減少、降低子宮內膜增生及抑制濾泡成熟。此影響與劑量有關，依據母猴的平均血清濃度換算，其使用 $\geq$ 人體治療劑量的 4 倍或預期人體暴露量的 $\geq 2$  倍。在兔子進行的試驗中投予 bevacizumab 50 毫克/公斤，結果卵巢重量及黃體數量明顯減少。對猴子及兔子所產生的影響在治療停止後都是可逆的。在使用 bevacizumab 後血管新生受到抑制的結果可能會對女性的生育力造成不良的影響。

### 3.3.4 致畸胎性

Avastin 用於兔子顯示其具有胚胎毒性及致畸胎性。所觀察到的影響包括母親及胎兒的體重減少、胚胎再吸收的數目增加及胎兒特定整體及骨骼改變的發生率增加。對胎兒不良的結果在所有 10-100 毫克/公斤的測試劑量中都出現。

### 3.3.5 其他

#### **生長板(Physeal)發育：**

在以 cynomolgus 猴所進行為期 26 週的研究中，Avastin 和生長板發育不良有關。生長板發育不良的主要特徵是生長板軟骨組織變厚、形成軟骨下的骨板及抑制生長板血管的侵入。根據平均血清濃度這個作用發生在劑量超過人體治療劑量的 0.8 倍且暴露量稍微低於預期的人體臨床暴露量。要注意的是，生長板發育不良只發生在生長速度很快之生長板

---

開著的動物中。因為 Avastin 可能大多都是給生長板已閉合的成年患者使用，因此預期生長板發育不良不會發生在臨床病人中。

#### **傷口癒合：**

對兔子進行的 Avastin 在圓形傷口癒合影響的試驗。兔子接受 5 種劑量的 Avastin，劑量範圍從 2 到 50 毫克/公斤，在 2 個星期期間傷口的再生上皮形成(re-epithelialisation)變慢，發現和劑量大小有關的趨勢。其對於傷口癒合的影響大小和使用皮質類固醇所觀察到的影響相似。在停止 2 或 10 毫克/公斤 Avastin 的治療後，傷口便完全癒合了。2 毫克/公斤的較低劑量大約相當於建議的臨床劑量。同時也對兔子進行更具敏感的直線傷口癒合模式之研究。投予三種劑量的 Avastin，範圍從 0.5 到 2 毫克/公斤，依劑量之增加，傷口的張力顯著地減少並影響傷口癒合。0.5 毫克/公斤的低劑量比建議的臨床劑量低了五倍。

在劑量低於建議的臨床劑量會對兔子的傷口癒合產生影響，因此應考慮 Avastin 對人類的傷口癒合產生不利的影響。

在 cynomolgus 猴子中，Avastin 對於直線切口癒合的影響變異很大，而且沒有明顯的劑量反應關聯性。

#### **腎功能：**

給予正常的 cynomolgus 猴子每週或每兩週以 Avastin 治療一次，共治療 26 週，未測得任何對腎功能產生的影響。同時在給予兔子兩劑高達 100 毫克/公斤的 Avastin(約為建議臨床劑量的 80 倍)後，也未蓄積在兔子的腎臟中。

對兔子進行腎功能不良模式的毒性研究顯示，Avastin 不會使牛血清蛋白引起的腎絲球損傷或 cisplatin 引起的腎小管損傷惡化。

#### **白蛋白：**

在 cynomolgus 公猴中，每週給予兩次 10 毫克/公斤或每週一次 50 毫克/公斤劑量的 Avastin，共為期 26 週，結果在白蛋白及白蛋白對球蛋白的比值出現統計上有意義的減少及球蛋白顯著增加。這些作用在停藥後是可逆的。因為這些終點的評估指標仍在正常的參考範圍內，因此這些變化被視為不具臨床意義。

#### **高血壓：**

給予 cynomolgus 猴子每週兩次高達 50 毫克/公斤的劑量時，Avastin 並未對血壓產生任何作用。

#### **止血：**

以 cynomolgus 猴子所進行為期 26 週之非臨床毒性研究並未發現包括血小板數目、凝血酶原時間及活化之部份凝血激素時間在內之血液學或凝血參數有任何變化。利用在兔子進行的止血模式來研究 Avastin 對於血栓形成的作用，結果和使用 Avastin 的賦形劑治療比起來，血塊形成的速率或其他任何的血液學參數都未改變。

---

## 4. 藥劑特性

### 4.1 儲存

Avastin 不應於超過包裝所示保存期限(EXP)後使用。

儲存於 2°C-8°C 的冰箱中。

請將本品放置於原包裝盒中以避光。

#### 請勿冰凍、勿搖晃瓶子

Avastin 不含任何抗菌防腐劑，確實注意配製的溶液須保持無菌。

經證實此產品在 0.9%氯化鈉溶液中且在 2-30°C 間可達 48 小時的化學及物理使用期內的安定性。從微生物學的觀點來看，產品應立即使用。如果未立即使用，使用者應注意使用中的儲存時間及狀況，通常存放在 2-8°C 下最好不要超過 24 小時，除非稀釋步驟是在控制良好且確定無菌的狀況下進行。

### 4.2 使用、操作及處置之特殊指示

**Avastin 注射液不可與右旋葡萄糖或葡萄糖溶液混合或同時使用(見以下之“不相容性”)。**

**不可以靜脈推注(*intravenous push or bolus*)方式給藥。**

Avastin 應由專業人員利用無菌操作技術進行配製。抽取適量的 bevacizumab，再以 0.9% 氯化鈉注射液稀釋至需要的使用量。最終 bevacizumab 溶液的濃度應維持在 1.4 – 16.5 毫克/毫升的範圍內。

小藥瓶內剩餘未用的部分應丟棄，因本品不含保存劑。

靜脈注射藥品在投與前應目視檢查是否有顆粒與變色。

Avastin 並非用於眼球玻璃體內之配方。

#### 不相容性

Avastin 與聚氯乙烯(polyvinyl chloride)或聚烯烴(polyolefin)軟袋之間不會有不相容的情形發生。以右旋葡萄糖溶液(5%)稀釋時，發現 Avastin 會產生具濃度依賴性之降解。

#### 未使用/過期藥品的處理

藥物排放至環境中須減到最小量。藥物不可經由廢棄水處理且避免以家庭廢棄物處理。若有的話，使用回收系統進行回收。

### 4.3 包裝

小瓶裝 100 毫克/4 毫升；400 毫克/16 毫升

100 支以下盒裝

本藥限由醫師使用

Aug 2013

---

將藥品置於孩童無法取得之處

2013年8月 CDS28.0

0714-AVA-3-B01

癌思停®注射劑 衛署菌疫輸字第000807號

製造廠:

廠名: Roche Diagnostics GmbH

廠址: Sandhoferstrasse 116, D-68305, Mannheim, Germany

包裝廠:

廠名: F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠址: Wurmisweg, CH-4303, Kaiseraugst, Switzerland

癌思停®注射劑(瑞士廠) 衛署菌疫輸字第000874號

製造廠:

廠名: F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠址: Wurmisweg, CH-4303, Kaiseraugst, Switzerland

藥商: 羅氏大藥廠股份有限公司

地址: 台北市民生東路3段134號9樓

電話: (02)27153111

“癌思停”與“Avastin”註冊商標係由美國金泰曲有限公司授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。