

阿瓦斯汀™(AVASTIN) 中文说明书

AVASTINTM(阿瓦斯汀™)

(Bevacizumab)

仅供静脉内使用

警告

胃肠穿孔/伤口愈合并发症

使用阿瓦斯汀可并发胃肠道穿孔和伤口开裂，有时甚至是致命的。胃肠穿孔，有时伴有腹腔内脓肿，可发生在应用阿瓦斯汀的全过程(但和使用时间的长短没有相关性)。阿瓦斯汀和 IPL 静推的化疗联用时，胃肠穿孔的发生率为 2%。根据报道，典型的表现为腹痛，伴有便秘或呕吐等症状。在应用阿瓦斯汀的过程中，如果患者出现腹痛，应考虑胃肠穿孔的诊断。

如果患者在应用阿瓦斯汀的过程中出现胃肠穿孔或需要医疗干预的伤口开裂，那阿瓦斯汀应永久停用。为了避免阿瓦斯汀治疗影响伤口愈合/伤口开裂，在应用阿瓦斯汀治疗结束后要间隔多长时间再进行选择性手术，目前还没有定论。(见警告：“胃肠穿孔/伤口开裂综合症”和“剂量和用法：剂量调整”)

出血

严重的出血，有时是致命的。在应用阿瓦斯汀和化疗联合治疗非小细胞肺癌患者中出现出血，在一个小型的采用阿瓦斯汀和化疗联合治疗非小细胞肺癌研究中发现，病理组织学为鳞癌的严重或致命出血发生率为 31%，而腺癌的发生率仅为 4%，但单独采用化疗的无一例发生。

近期发生过出血的患者不应接受阿瓦斯汀治疗。（见警告：“出血”和“剂量和用法：剂量调整”）。

概述

阿瓦斯汀 (Bevacizumab) 是重组的人源化单克隆抗体。通过体内、体外检测系统证实 IgG1 抗体能与血管内皮生长因子 (VEGF) 结合并阻断其生物活性。而阿瓦斯汀包含了人源抗体的结构区和可结合 VEGF 的鼠源单抗的互补决定区。阿瓦斯汀是通过中国仓鼠卵巢细胞表达系统生产的，其循环营养培养基包含庆大霉素。分子量大约为 149,000 道尔顿。阿瓦斯汀为无色透明，浅乳白色或灰棕色，pH 值 6.2 的无菌液体，用于静脉输注。阿瓦斯汀有 100mg 和 400mg 两种规格，对应的体积为 4ml 和 16ml (25mg/ml)，不含防腐剂，以一次性小瓶包装。100mg 的产品组成是：240mg α -海藻糖二水化合物，23.2 mg 磷酸钠 (单碱，单水化合物)，4.8 mg 磷酸钠 (二碱，无水)，1.6 mg 吐温 20 和注射用水，(美国专利)。400mg 的产品组成是：960mg α -海藻糖二水化合物，92.8 mg 磷酸钠 (单碱，单水化合物)，19.2 mg 磷酸钠 (二碱，无水)，6.4 mg 吐温 20 和注射用水，(美国专利)。

临床药理学：

作用机制

阿瓦斯汀可结合 VEGF 并防止其与内皮细胞表面的受体 (Flt-1 和 KDR) 结合。在体外血管生成模型上，VEGF 与其相应的受体结合可导致内皮细胞增殖和新生血管形成。在接种了结肠癌的裸 (无胸腺) 鼠模型上，使用阿瓦斯汀可减少微血管生成并抑制转移病灶进展。

药代动力学:

阿瓦斯汀的药代动力学曲线, 只检测其血清总浓度(即不区分游离的阿瓦斯汀和结合到 VEGF 配体上的阿瓦斯汀)。基于一定人群的药代动力学分析: 491 名患者接受 1~20mg/Kg 阿瓦斯汀, 每周 1 次, 每 2 周 1 次, 或每 3 周 1 次, 估计阿瓦斯汀的半衰期大约为 20 天(范围在 11~50 天)。达到稳态的时间预计为 100 天。采用剂量为 10 mg/kg, 每 2 周 1 次的阿瓦斯汀治疗时, 其血清蓄积率为 2.8。阿瓦斯汀的血清清除与患者的体重、性别和肿瘤负荷的不同而有所不同。通过体重校正后, 男性较女性有较高的清除率(0.262 升/天 对 0.207 升/天)和较大的清除体积(3.25 升对 2.66 升)。肿瘤负荷大的(大于或等于肿瘤体表面积中位值)患者较肿瘤负荷小的(小于肿瘤体表面积中位值)患者有较高的清除率(0.249 升/天 对 0.199 升/天)。在一项 813 名患者参加的临床随机实验研究中, 没有证据证明, 在应用阿瓦斯汀时, 相对于女性和肿瘤负荷小的患者, 男性或肿瘤负荷大的患者的疗效差。临床疗效与阿瓦斯汀暴露量之间的关系目前还没有定论。

特殊人群

人口统计分析数据提示: 无需因为患者的年龄或性别做剂量调整。

肾功能受损患者: 目前还没有阿瓦斯汀在肾损害患者中的药代动力学研究。

肝功不全患者: 目前还没有阿瓦斯汀在肝功不全患者中的药代动力学研究。

临床研究

有两个随机的临床研究用于评价阿瓦斯汀联合以 5-Fu 为基础的化疗在治疗转移性结直肠癌的疗效和安全性。

阿瓦斯汀联合 IFL 方案静脉推注。

研究 1 是一个双盲、随机的临床研究，用于评价阿瓦斯汀做为转移性结直肠癌的一线治疗。病人随机分配到三个组：第 1 组为 IFL 静推+安慰剂(伊利替康 125 mg/m² 静推，5-氟尿嘧啶 500 mg/m² 静推，四氢叶酸钙 20 mg/m² 静推，每周 1 次，连用 4 周，6 周为 1 周期)；第 2 组为 IFL 静推+阿瓦斯汀(5 mg/kg 每 2 周 1 次)；第 3 组为 5-FU/LV +阿瓦斯汀(5 mg/kg 每 2 周 1 次)。预先决定，当 IFL 静推+阿瓦斯汀方案的毒性被评价为可以接受时，第 3 组的入组即中止。813 名患者被随机分配到第 1 组和第 2 组，中位年龄是 60 岁，40%为女性，79%是高加索人，57%的患者 ECOG 评分为 0 分，21%原发于直肠，28%接受过辅助化疗，56%患者的主要病变部位位于腹外，38%患者的主要病变部位在肝脏。各研究组之间患者的各项特性基本是相似的。首要的研究终点是总生存期。结果见表 1 和图 1。

表 1：研究 1 疗效结果

	IFL 静推+安慰剂	IFL 静推+阿瓦斯汀 (5 mg/kg 每 2 周 1 次)
患者数	411	402
总生存期		
中位生存期(月)	15.6	20.3
风险比		0.66
无进展生存		
中位时间(月)	6.4	10.6

风险比		0.54
总有效率		
(目前)	35%	45%
缓解时间		
中位时间(月)	7.1	

图 1：研究 1 的生存曲线。

两个主要实验组还根据其年龄、性别、人种、ECOG 评分、原发肿瘤的部位，是否接受过辅助治疗，转移的部位以及肿瘤负荷的大小分成不同的亚组，评价其接受阿瓦斯汀治疗的临床受益率。

在第 3 组的 110 名患者，中位生存期是 18.3 月，中位无进展生存期是 8.8 月，总有效率是 39%，中位缓解时间是 8.5 月。

阿瓦斯汀与 5-FU/LV 联合

研究 2 研究 1 是一个随机的临床研究，评价阿瓦斯汀与 5-FU/LV 联合作为转移性结直肠癌的一线治疗方案。患者被随机分配到 3 个组，第 1 组为接受单纯 5-FU/LV 方案治疗(5-氟脲嘧啶 500 mg/m²，四氢叶酸钙 500 mg/m² 每周 1 次，连用 6 周，8 周为一周期 1)；第 2 组为 5-FU/LV 化疗+阿瓦斯汀 5 mg/kg 每 2 周 1 次；)第 3 组为 5-FU/LV 化疗+阿瓦斯汀 10mg/kg 每 2 周 1 次；患者接受治疗直到病情进展。首要的研究终点是有效率和无进展生存期。结果见表 2：

表 2：研究 2 疗效结果

	5-FU/LV	5-FU/LV+AVASTIN 5 mg/kg	5-FU/LV+AVASTIN 10 mg/kg
患者数	36	35	33
总生存期			

中位生存期（月）	13.6	17.7	15.2
无进展生存期			
中位无进展生存期	5.2	9.0	7.2
总有效率			
（目前）有效率%	17	40	24

接受 5-FU/LV+阿瓦斯汀 5 mg/kg 治疗组在无进展生存期方面显著好于未接受阿瓦斯汀治疗组。然而，在总生存期和总有效率方面，两组之间无显著性差异。而接受 5-FU/LV+阿瓦斯汀 10 mg/kg 治疗组在疗效方面与未接受阿瓦斯汀治疗组无显著性差异。

阿瓦斯汀单药治疗。

目前，还没有阿瓦斯汀单药治疗结直肠癌的疗效结果。然而，有一项正在进行的随机研究，在接受以 5-氟尿嘧啶+伊立替康为基础的化疗仍进展的转移性结直肠癌患者，给予单药阿瓦斯汀治疗，但此研究因单药阿瓦斯汀治疗的疗效和生存期方面比接受以 5-氟尿嘧啶+四氢叶酸钙+奥沙利铂的 FOLFOX 方案差而被中止。

提示和用途

提示：阿瓦斯汀联合以 5-氟尿嘧啶为基础的化疗方案，可用于转移性结直肠癌的一线治疗。

禁忌

目前还没有阿瓦斯汀的禁忌证。

警告：

胃肠穿孔/伤口愈合并发症(见 “剂量和用法：剂量调整”)

胃肠穿孔/伤口愈合并发症，伴发腹腔内脓肿，与对照相比，接受阿瓦斯汀治疗的患者有较高的发生率。在临床前期的动物模型上，阿瓦斯汀会影响伤口的愈合。

在研究 1，IFL+安慰剂组中，396 名患者中有 1 名（0.3%），IFL+阿瓦斯汀组中，392 名患者中有 6 名（2%），5-FU/LV+阿瓦斯汀组中，109 名患者中有 4 名（4%）出现胃肠穿孔，有些甚至是致命的，这些并发症可伴或不伴腹腔内脓肿，并可发生于治疗期间的任何时候。根据报道，典型的表现是腹痛，伴一些便秘或呕吐等症状。

另外，IFL+安慰剂组中，396 名患者中有 2 名（0.5%），IFL+阿瓦斯汀组中，392 名患者中有 4 名（1%），5-FU/LV+阿瓦斯汀组中，109 名患者中有 1 名（1%）在治疗过程中出现伤口开裂。在手术后要间隔多长时间才能开始进行阿瓦斯汀治疗以避免对伤口愈合的影响，目前还没有定论。在研究 1，研究方案不允许患者在术后 28 天内使用阿瓦斯汀。有 1 例患者（研究 1 共有 501 名患者接受阿瓦斯汀治疗），在术后超过 2 个月时接受阿瓦斯汀治疗，出现了吻合口开裂。

同样，为了避免阿瓦斯汀治疗影响伤口愈合，在阿瓦斯汀治疗结束后要间隔多长时间再进行选择性手术，目前还没有定论。在研究 1, 190 名接受 IFL+阿瓦斯汀治疗的患者中，有 39 名在阿瓦斯汀治疗结束后接受了手术，在这些患者中，有 6 名（15%）出现伤口愈合/出血并发症。在同一研究，193 名接受 IFL 治疗的患者中，有 25 名在治疗结束后接受了手术，在这些患者中，只有 1 名（4%）出现伤口愈合/出血并发症。治疗结束和出现伤口开裂的最长间隔出现在接受 IFL+

阿瓦斯汀治疗的患者中，间隔时间是 56 天。在阿瓦斯汀治疗结束后和随后的选择性手术之间的间隔时间要考虑阿瓦斯汀的半衰期（大约为 20 天）。如果患者在应用阿瓦斯汀的过程中出现胃肠穿孔或需要医疗干预的伤口开裂，那阿瓦斯汀将永久停用。

出血（见“剂量和用法：剂量调整”）。

在接受阿瓦斯汀治疗的患者中，出现两种不同的出血情况。最为常见的是轻微的出血，主要表现为 1 级鼻出血；第 2 种情况为严重的，有时甚至是致命的大出血。严重的出血事件最初出现在治疗非小细胞肺癌的患者中，这提示了阿瓦斯汀不应被批准用于治疗非小细胞肺癌。有一项非小细胞肺癌的临床研究，患者被随机分配到化疗加或不加阿瓦斯汀治疗，在 13 名接受化疗加阿瓦斯汀治疗的鳞癌患者中的 4 名（31%）和 53 名接受化疗加阿瓦斯汀治疗的非鳞癌患者中的 2 名（4%）出现危及生命或是致命的支气管大出血，而在单纯化疗组中，32 名患者无一例发生（0%）。在这些出现致命出血的患者中，有许多在接受阿瓦斯汀治疗时或治疗之前，出现肿瘤空洞或坏死。这些严重的出血，发生都很突然，表现为大咯血。目前没有关于中枢神经系统转移的患者，接受阿瓦斯汀治疗时发生中枢神经系统出血的危险性的评价，因为在这项 Genentech 公司资助的研究中，有中枢神经系统转移伴有中枢神经系统出血的在 1 期研究时就被排除了。

还有一些报道，在接受阿瓦斯汀治疗时曾发生的一些不太经常的严重出血包括胃肠道出血，蛛网膜下腔出血和出血性休克。

患者如果出现需要医疗干预的严重出血，应马上停用阿瓦斯汀并给予积极的医疗处理。近期出现出血的患者不应接受阿瓦斯汀治疗。

高血压(见：“剂量和用法：剂量调整”)

在研究 1 接受阿瓦斯汀治疗的患者中，高血压和严重高血压的发生率均有升高（见表 3）

表 3：研究 1 高血压和严重高血压的发生率

	第一组：IFL+安慰剂 (n = 394)	第 2 组：IFL+阿瓦斯汀 (n = 392)	第 3 组：5-FU/LV+ 阿瓦斯汀 (n = 109)
a 高血压 (> 150/100 mmHg)	43%	60%	67%
严重高血压 (> 200/110 mmHg)	2%	7%	10%

a 包括一次或多次收缩压或舒张压超过标准值

在阿瓦斯汀治疗组发生严重高血压的患者中，有略过半数（51%）的患者舒张压超过 110，而收缩压小于 200。对接受阿瓦斯汀治疗发生 3 级高血压的患者所做的医疗处理包括使用血管紧张素转换酶抑制剂、β 一抑制剂、利尿剂、钙通道抑制剂。

在停用治疗 4 个月后，26 名接受 IFL+阿瓦斯汀治疗中的 18 名，10 名接受 IFL+安慰剂治疗中的 8 名仍有持续性的高血压。在所有的临床研究中(n = 1032)，有 17 名患者出现高血压或高血压加重而需要

住院治疗或停用阿瓦斯汀治疗。这 17 名中有 4 名出现高血压脑病。

有一名严重高血压患者并发了蛛网膜下腔出血。

在出现高血压危象的患者，阿瓦斯汀要长期停用。在医疗处理没控制的严重高血压，建议阿瓦斯汀应暂时停用。

蛋白尿(见：“剂量和用法：剂量调整”)

在研究 1，相对于 IFL+安慰剂，接受 IFL+阿瓦斯汀治疗的患者中，蛋白尿（尿蛋白为+或更高）的发生率和严重性均有升高。IFL+安慰剂治疗组中有 14%的患者出现尿蛋白为++或更高，IFL+阿瓦斯汀治疗组有 17%的患者出现，5-FU/LV 阿瓦斯汀治疗组有 28%的患者出现。收集新发或蛋白尿加重患者的 24 小时尿，158 名接受 IFL+阿瓦斯汀治疗患者中有 3 名（2%），50 名接受 5-FU/LV+阿瓦斯汀治疗患者中有 2 名（4%）出现 3 级蛋白尿（根据美国国立癌症研究所毒性标准，即 24 小时尿蛋白>3.5 g）。在一项不同剂量阿瓦斯汀，安慰剂对照治疗肾癌的随机对照研究中，就是因为这个情况而没被批准。大约收集了一半受试者的 24 小时尿，在这些人当中，19 名接受阿瓦斯汀（10 mg/kg，2 周 1 次）治疗的受试者中有 4 名（21%），14 名接受阿瓦斯汀（3 mg/kg，2 周 1 次）治疗的受试者中有 2 人（14%）出现 3 级蛋白尿（24 小时尿蛋白>3.5 g）。而 15 名安慰剂对照受试者无一出现。在 Genentech 公司资助的这项研究中，1032 名受试者有 5 名（0.5%）出现肾病综合症。其中，有 1 人死亡，1 人需要接受血液透析，另外 3 人在停用阿瓦斯汀几个月后蛋白尿仍严重异常，无

一例在停用阿瓦斯汀治疗后蛋白尿恢复正常。有肾病综合症的患者应停用阿瓦斯汀。中到重度蛋白尿患者使用阿瓦斯汀的安全性，目前还没定论。但在大多数的临床研究中，当 24 小时蛋白尿 ≥ 2 g 时，即停用阿瓦斯汀，如果 24 小时蛋白尿 < 2 g，患者根据 24 小时尿确诊为中到重度蛋白尿时，应定期监测，直到情况恶化或好转才决定是否停用阿瓦斯汀。

充血性心力衰竭

充血性心力衰竭，根据美国国立癌症研究所毒性标准为 2~4 级左心功能不全。

在 Genentech 公司资助的这项研究中，据报道，1032 名接受阿瓦斯汀治疗的受试者有 5 人（2%）出现充血性心力衰竭。44 名同时接受阿瓦斯汀和蒽环类药物治疗的受试者中有 6 人（14%）发生，在 299 名曾经接受过蒽环类药物或左胸壁放疗的受试者中有 13 人（4%）出现。在另一个对照研究中，患者接受阿瓦斯汀+化疗组充血性心力衰竭的发生率高于单纯接受化疗组。心功不全患者起用阿瓦斯汀治疗的安全性还没在研究。

注意事项

概述

对阿瓦斯汀或其产品的任一组分过敏的患者应慎用。

输液反应

首剂应用阿瓦斯汀出现输液反应的情况并不常见(< 3%)。有 2 名患者出现严重输液反应。1 人在首次应用时出现喘鸣，呼吸困难。另一名患者，在使用泰素后继用阿瓦斯汀时，出现 3 级过敏反应而需要住院处理。在他们第三次使用阿瓦斯汀时，两个患者均对采用的医学处理有效，目前没有后继的信息。当出现严重的输液反应时，阿瓦斯汀应停用并采取适当的医疗措施。目前还没有资料关于以什么方法鉴别那些曾经发生过严重输液反应者再次使用是否安全。

手术

最少应在术后 28 天才开始阿瓦斯汀治疗。在开始阿瓦斯汀治疗时，手术切口应完全愈合。因为阿瓦斯汀有影响伤口愈合的潜在危险。在选择性手术时，应暂停阿瓦斯汀治疗。目前还不知道最后一次阿瓦斯汀治疗与手术之间要间隔多长时间才合适，然而，阿瓦斯汀的半衰期估计是 20 天（见临床药理学：药代动力学），间隔时间应考虑药物的半衰期。（见警告：“胃肠穿孔/伤口愈合并发症”）

心血管疾病

如果患者在治疗前一年曾发生过较严重的心血管疾病，将被排除在阿瓦斯汀的临床研究之外。因此，有较严重心血管病症患者使用阿瓦斯汀的安全性还没得到充分的评价。

免疫原性

做为一种治疗用的蛋白质，必然存在潜在的免疫原性。在接受阿瓦斯汀治疗的患者中抗体的发生率目前还没有充分的结论。因为检查方法对检测低滴度抗体还没有足够的敏感性。500 名接受阿瓦斯汀治疗（主要是和化疗联合）的患者的血清中，采用酶联免疫吸附法检测，没有高滴度的抗阿瓦斯汀抗体存在。由于免疫原性的数据高度依赖于检测方法的敏感性和特异性，而且，检测阳性率还受多种因素的影响，包括样品处理，样品收集的时间，同时进行治疗以及潜在的疾病。因为这些原因，可能会误导阿瓦斯汀抗体发生率与其它物质抗体发生率的比较结果。

实验室检查

在患者接受阿瓦斯汀治疗期间，每 2~3 周应监测其血压。如果出现高血压的患者应更加频繁监测其血压。由于接受阿瓦斯汀治疗而诱发或加重高血压而停药的患者，应继续定期监测其血压。

接受阿瓦斯汀治疗的患者应进行系统的尿液检查以监测是否诱发或加重蛋白尿。患者出现 2+ 或更严重的蛋白尿时应检查 24 小时尿做进一步评价。（见警告：“蛋白尿和剂量和用法：剂量调整”）

药物相互作用

目前还没进行阿瓦斯汀与抗肿瘤药物相互作用的正式研究。在研究 1，患者给予伊利替康/5-FU/CF（静推 IFL）联用或不联用阿瓦斯汀。在单纯静推 IFL 和联合阿瓦斯汀时，伊利替康的浓度是相同的。但在 IFL 联合阿瓦斯汀患者中，伊利替康的活性代谢物 SN38 的浓度比单纯静

推 IFL 组的患者平均高出 33%。在研究 1，静推 IFL 联合阿瓦斯汀者发生 3~4 级腹泻和中性粒细胞降低的发生率高，但由于入组患者的多样性和样品的有限性，阿瓦斯汀联合伊利替康所致的 SN38 水平升高的影响程度还不清楚。

致癌性，致突变性和对生育能力的损害。

目前还没有关于阿瓦斯汀对人和动物致癌性的数据。

阿瓦斯汀可能损害生育能力。按 10 或 50mg/kg 阿瓦斯汀的剂量连续给予雌性猕猴 13 或 26 周后发现卵巢和子宫的体重，子宫内膜的增殖，月经周期数量减少以及卵泡发育阻滞和黄体缺失存在剂量相关性。停药并给予 4~12 周的恢复时间，在高剂量组进行了检查，计划恢复组中的两只雌性猕猴的检查结果提示损害是可逆的。12 周的恢复期后，卵泡发育阻滞消失，但卵巢重量仍有中等度的减轻，子宫内膜的增殖减少消失，但子宫重量的减少仍是显著的，2 只猕猴中有 1 只仍有黄体缺失和月经周期数量减少（67%）。

妊娠的影响

以 mg/kg 为单位，当给予家兔 2 倍推荐剂量的阿瓦斯汀时会产生畸形。观察到的影响包括母亲和胎儿体重的减少，胎儿流产的增加，和胎儿身体和骨骼变化发生率的增加。所有剂量组均观察到了对胎儿的影响。

血管的生成对胎儿的发育是至关重要的。接受阿瓦斯汀治疗所致的血管生成受到抑制可能是导致妊娠副作用的原因。但在阿瓦斯汀对妊娠

妇女的影响方面，还没有充分和有良好对照的临床研究。只有在充分权衡阿瓦斯汀对胎儿潜在危险的时候，才能让怀孕妇女和没有采取适当的避孕措施的妇女接受其治疗。所有患者都应在治疗开始之前被告知阿瓦斯汀对胎儿发育的潜在危险。如果患者在接受阿瓦斯汀治疗过程中怀孕了，她应被告知阿瓦斯汀对胎儿的危害和流产的潜在危险。即使是停药的患者，她也应被告知停药后续的残留（阿瓦斯汀的半衰期大约为 20 天）和它对胎儿发育的可能影响。

哺乳期的母亲

目前还不知道阿瓦斯汀是否能分泌到人的乳汁中。由于人的 IgG1 是能分泌到人的乳汁中的，因此由于其可能被胎儿摄取和吸收所致的危害还不得而知。因此，在接受阿瓦斯汀治疗时及其后续的残留时间，考虑到产品的半衰期，大约为 20 天（范围在 11~50 天），这段时间内应停止哺乳。（见临床药理学：药代动力学）

小儿的使用

目前还没有关于阿瓦斯汀对小儿患者的安全性和疗效的研究。但在幼年猕猴中，使用低于推荐剂量（以 mg/kg 为单位）的阿瓦斯汀 4 周后，观察到了发育不良。发育不良的发生率和严重性是有剂量相关的，但至少有一部分在停止治疗后是可以恢复的。

老年人的使用

在研究 1，（根据美国国立癌症研究所毒性标准）发生 3~4 级副作用的人数的包括了所有受试者（396 名 IFL+安慰剂，392 名 IFL+阿瓦斯汀，109 名 5-FU/LV+阿瓦斯汀）。但发生 1~2 级副作用的人数只包括了 309 名亚组受试者。因此没有收集到足够的发生 1~4 级副作用 ≥ 65 岁患者样本数以证明老年患者发生总的副作用情况与青年患者有所不同。392 名接受 IFL+阿瓦斯汀治疗的患者中，有 126 名 ≥ 65 岁，这些患者在疲乏无力，败血症，深部血栓静脉炎，高血压，低血压，心肌梗塞，充血性心力衰竭，腹泻，便秘，食欲减退，白细胞减少，贫血，脱水，低钾血症，低钠血症副作用的发生率比 < 65 岁的患者高。在总生存期方面，阿瓦斯汀的疗效在老年组与年轻组相同。在入组 Genentech 资助的临床研究中，记录到了 742 名患者发生的所有副作用。其中有 212 名 (29%) 是年龄 ≥ 65 岁的，更有 43 名 (6%) 是年龄 ≥ 75 岁的。任何级别的副作用，在老年组中的发生率均比年轻组高，正如上面所描述的，有消化不良，胃肠道出血，水肿，鼻衄，咳嗽加重和声音改变。

副作用

与阿瓦斯汀有关的最严重的副作用有：

胃肠穿孔/伤口开裂综合症（见警告）

出血（见警告）

高血压危象（见警告）

肾病综合征（见警告）

充血性心力衰竭（见警告）

在 1032 名入组 Genentech 资助的临床研究并接受阿瓦斯汀治疗的患者中，最常见的严重副作用是：贫血，疼痛，高血压，腹泻和白细胞减少。而在 742 名入组 Genentech 资助的临床研究并接受阿瓦斯汀治疗的患者中，各级别中最常见的副作用是：贫血，疼痛，腹痛，头痛，高血压，腹泻，恶心，呕吐，食欲减退，口腔炎，便秘，上呼吸道感染，鼻衄，呼吸困难，剥脱性皮炎，蛋白尿。

由于在临床试验研究存在许多不同的条件，因此在实验中观察到的某种药物的副作用发生率不能与另一药物的副作用发生率做直接比较。而临床试验所获得的副作用信息也是如此。但是，可以作为鉴别药物相关副作用及其发生率的基础。

总共有 1032 名患者（568 名转移性结直肠癌和 473 名其他肿瘤）入组 Genentech 资助的临床研究并接受了阿瓦斯汀治疗，单药治疗有 157 名，与化疗联用有 875 名。其中除外 290 名的 742 名患者的所有副作用均有收集，所有的（NCI-CTC）3、4 级副作用均有收集，而 1、2 级副作用（如高血压、蛋白尿和血栓性事件）有选择性地收集。Genentech 资助的临床实验研究中所收集的副作用将用于将来特异性副作用的进一步鉴定。（见警告：出血，高血压，蛋白尿，充血性心力衰竭和注意：老年人的应用。）副作用的对比资料，目前仅限于研究 1，一个 897 名患者参与的治疗转移性结直肠癌的随机研究。所在人员发生的全部 3、4 级副作用及有选择的某些 1、2 级副作用（高血压，蛋白尿，血栓性事件）均有报道。在研究 1，中位年龄是 60 岁，

男性 60%，78%原发于结肠，29%接受过辅助或新辅助化疗。研究 1，第 2 组阿瓦斯汀的中位暴露时间是 8 个月，第 3 组是 7 个月。在一个 309 人的亚组中，所有的副作用，包括 1、2 级副作用（NCI—CTC）均有报道。这个 309 人的安全性亚组的入组标准与整个研究的入组标准是一样的，并且三个研究小组有很好的平衡。严重的或威胁生命的（NCI—CTC3、4 级）副作用，在 IFL 静推+阿瓦斯汀组的发生率（2%）较 IFL 静推+安慰剂组高。见表 4：

表 4：研究 1 的 NCI-CTC3、4 级副作用的发生率
(阿瓦斯汀组(2%)较对照组高)

	第 1 组：IFL + Placebo (n = 396)	第 2 组：IFL + AVASTIN (n = 392)
3、4 级副作用事件	295 (74%)	340 (87%)
躯体		
贫血	28 (7%)	38 (10%)
腹痛	20 (5%)	32 (8%)
疼痛	21 (5%)	30 (8%)
心血管		
深静脉血栓	19 (5%)	34 (9%)
高血压	10 (2%)	46 (12%)
腹腔内血栓形成	5 (1%)	13 (3%)
昏厥	4 (1%)	11 (3%)
消化系统		
腹泻	99 (25%)	133 (34%)
便秘	9 (2%)	14 (4%)
血液/淋巴		
白细胞减少	122 (31%)	145 (37%)
中性粒细胞减少	41 (14%)	58 (21%)

中心实验室在每个周期的第 1 天和第 21 天收集标本。

第 1 组有 303 名患者，第 2 组有 276 名患者进行了中性粒细胞计数。

在研究的开始阶段，在接受阿瓦斯汀组里（在 IFL 静推+阿瓦斯汀或 5-FU/LV+阿瓦斯汀）任何级别的副作用的发生率（ 5%）较 IFL 静推+安慰剂组高，见表 5。

表 5：研究 1 亚组的 NCI—CTC1—4 级副作用事件
(阿瓦斯汀组 (5%) 较对照组高)

	第 1 组 IFL + 安慰剂 (n = 98)	第 2 组 IFL + 阿瓦斯汀 (n = 102)	第 3 组 5-FU/LV + 阿瓦斯汀 (n = 109)
躯体			
贫血	68 (70%)	75 (74%)	80 (73%)
腹痛	54 (55%)	62 (61%)	67 (62%)
疼痛	54 (55%)	62 (61%)	55 (50%)
头痛	19 (19%)	27 (26%)	30 (26%)
心血管系统			
深静脉血栓	14 (14%)	23 (23%)	37 (34%)
高血压	7 (7%)	15 (15%)	8 (7%)
腹腔内血栓形成	3 (3%)	9 (9%)	6 (6%)
消化系统			
呕吐	46 (47%)	53 (52%)	51 (47%)
食欲减退	29 (30%)	44 (43%)	38 (35%)
便秘	28 (29%)	41 (40%)	32 (29%)
口腔炎	18 (18%)	33 (32%)	33 (30%)
消化不良	15 (15%)	25 (24%)	19 (17%)

体重减轻	10 (10%)	15 (15%)	18 (16%)
腹胀	10 (10%)	11 (11%)	21 (19%)
胃肠道出血	6 (6%)	25 (24%)	21 (19%)
口干	2 (2%)	7 (7%)	4 (4%)
结肠炎	1 (1%)	6 (6%)	1 (1%)
血液/淋巴			
血小板减少	0	5 (5%)	5 (5%)
代谢/营养			
低钾血症	11 (11%)	12 (12%)	18 (16%)
胆红素血症	0	1 (1%)	7 (6%)
肌肉骨骼			
肌痛	7 (7%)	8 (8%)	16 (15%)
神经系统			
头晕	20 (20%)	27 (26%)	21 (19%)
神志迷糊	1 (1%)	1 (1%)	6 (6%)
异常步态	0	1 (1%)	5 (5%)
呼吸系统			
上呼吸道感染	38 (39%)	48 (47%)	44 (40%)
呼吸困难	15 (15%)	26 (26%)	27 (25%)
鼻衄	10 (10%)	36 (35%)	35 (32%)
声音改变	2 (2%)	9 (9%)	6 (6%)
皮肤/附属物			
附属物	25 (26%)	33 (32%)	6 (6%)
皮肤干燥	7 (7%)	7 (7%)	22 (20%)
表皮剥脱	3 (3%)	3 (3%)	21 (19%)
皮肤变色	3 (3%)	2 (2%)	17 (16%)
皮肤溃疡	1 (1%)	6 (6%)	7 (6%)
特殊感觉			
味觉障碍	9 (9%)	14 (14%)	23 (21%)
过量流泪	2 (2%)	6 (6%)	20 (18%)
泌尿生殖系统			
蛋白尿	24 (24%)	37 (36%)	39 (36%)
尿频/尿急	1 (1%)	3 (3%)	6 (6%)

皮肤粘膜出血

在研究 1，接受阿瓦斯汀治疗的患者严重或非严重出血的发生率均较高(见警告：出血)。在收集的 309 名发生 1~4 级出血的患者中，鼻出血是比较普遍的，IFL+阿瓦斯汀组的发生率为 35%，而 IFL+安慰剂组的发生率仅为 10%。这类副作用一般都很轻(NCI-CTC1 级)，无需处理就可恢复。而一些轻到中度副作用的发生率在 IFL+阿瓦斯汀组高于 IFL+安慰剂组，包括消化道出血(24% vs. 18.6%)，小的牙龈出血(2% vs. 0)和阴道出血(4% vs. 2%)。

血栓栓塞

在研究 1，18%的 IFL+阿瓦斯汀组患者和 15%的 IFL+安慰剂组患者出现 3-4 级的血栓栓塞事件。在下列 3-4 级的血栓栓塞发生率在 IFL+阿瓦斯汀组高于 IFL+安慰剂组，脑血管事件(4 vs. 0 患者)，心肌梗塞(6 vs. 3)，深静脉血栓(34 vs. 19)，，腹内血栓形成(13 vs. 5)。而与之相反的是，肺栓塞的发生率在 IFL+安慰剂组高于 IFL+阿瓦斯汀组(16 vs. 20)。在研究 1，392 名接受 IFL+阿瓦斯汀患者中有 53 名(14%)和 396 名接受 IFL+安慰剂患者中的 30 名(8%)发生血栓性事件而接受全剂量的华法令治疗。每组患者中各有 2 名(共 4 名)因此而出现出血并发症。而在 2 名接受阿瓦斯汀和全剂量华法令治疗的患者中，此类事件与他们凝血功能的国际标准化比值有关。这 53 名接受 IFL+阿瓦斯汀治疗患者中的 11 名 (21%)和 30 名中接受 IFL+安慰剂治疗患者中的 1 名 (3%)出现了再次的血栓性事件。

其他严重副作用

下列严重副作用事件被认为是接受细胞毒药物化疗的肿瘤患者不常见，而在阿瓦斯汀的临床研究中至少有 1 人发生。

躯体：浆膜炎

消化系统：肠梗阻，肠坏死，肠系膜静脉阻塞，吻合口溃疡形成。

血液和淋巴系统：全血细胞减少

代谢/营养性病症：低钠血症

泌尿生殖系统：输尿管受限。

过量

阿瓦斯汀的最大耐受剂量还不明确。在人类的最大测试剂量为 (20 mg/kg IV)，16 名患者中有 9 名出现头痛，其中 3 名为严重头痛。

剂量和用法

推荐剂量为 5 mg/kg，第 14 天给药 1 次，静脉输注，直到病情进展。在主要手术后 28 天内不应开始阿瓦斯汀治疗。开始阿瓦斯汀治疗前，手术切口应完全愈合。

剂量调整

不推荐使用阿瓦斯汀治疗时减少剂量。如果需要，阿瓦斯汀应按如下方法停用或暂时推迟使用。

患者如果出现消化道穿孔；需要医学处理的伤口开裂；严重出血；肾病综合征或高血压危象应永久停用。

患者如果出现需进一步检测才决定的中到重度蛋白尿和医学处理尚未控制的严重高血压则推荐暂时推迟使用。在中到重度蛋白尿患者继续使用或暂时推迟使用阿瓦斯汀的危险性尚未明确。在选择性手术前，阿瓦斯汀应暂时停用几周。（见警告：消化道穿孔/伤口愈合并发症和预防：手术）。应在手术切口完全愈合后才能重新开始使用阿瓦斯汀。

使用前准备

阿瓦斯汀应通过专业卫生人员采用无菌技术稀释后才输注。按 5 mg/kg 的剂量抽取所需的阿瓦斯汀，稀释到总体积为 100 mL 的 0.9%氯化钠注射液，（美国专利）。由于产品未含防腐剂，应抛弃小瓶中的剩余部分。做为注射用药物，在使用前，应肉眼观察有无颗粒物质和变色。

稀释后的阿瓦斯汀溶液应在 2-8° 环境中保存，最长可达 8 小时。阿瓦斯汀与聚氯乙烯和聚烯烃袋没有不相容。

阿瓦斯汀不应使用糖溶液配制或与糖溶液混合。

使用

首次应用阿瓦斯汀应在化疗后静脉输注 90 分钟以上。如果第一次输注耐受良好，第二次输注可为 60 分钟以上。如果 60 分钟也耐受良好，以后的输注可控制在 30 分钟以上。

稳定性和保存

阿瓦斯汀应保存在 2-8° 的冰箱中，避光保存于原先的纸箱中直到使用。

包装

阿瓦斯汀有 4ml 和 16ml 两种规格，为置于一次性玻璃瓶中的无菌溶液，每瓶分别含 100 和 400 mg 的 Bevacizumab。

单个 100 mg 包装：含有一瓶 4ml 的阿瓦斯汀。(25 mg/mL)。NDC 50 242-060-01 606

单个 400 mg 包装：含有一瓶 16ml 的阿瓦斯汀。(25 mg/mL)。NDC 5 0242-060-02 608。

参考文献：

1. Presta LG, Chen H, O'''''''''''''''''''' Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. 人源化的抗血管内皮生长因子受体的单克隆抗体用于治疗实体瘤和其他病症。Cancer Res 1997;57: 4593-9.

阿瓦斯汀™

(Bevacizumab)

仅供静脉内使用。

制造商：

Genentech, Inc.

UnRegistered