

3.3 Tính an toàn tiền lâm sàng

3.3.1 Tính sinh ung thư:

Chưa tiến hành các nghiên cứu để đánh giá khả năng gây ung thư của Avastin.

3.3.2 Tính gây đột biến:

Chưa tiến hành các nghiên cứu để đánh giá khả năng gây đột biến của Avastin.

3.3.3 Tính gây suy giảm khả năng sinh sản:

Chưa có nghiên cứu đặc hiệu tiền hành trên động vật để đánh giá tác động của Avastin lên khả năng sinh sản. Không ghi nhận tác động bất lợi trên cơ quan sinh sản của con đực trong các nghiên cứu độc tính liều nhắc lại trên khỉ cynomolgus. Ước chế chức năng buồng trứng được đặc trưng bởi giảm trọng lượng buồng trứng và/hoặc tử cung và giảm số lượng hoàng thể, giảm tăng sinh nội mạc tử cung và ước chế sự trưởng thành của nang trứng trên khỉ cynomolgus được điều trị với Avastin trong 13 hoặc 26 tuần. Liều dẫn tới tác động này ≥ 4 lần liều điều trị cho người hoặc ≥ 2 lần độ phơi nhiễm có thể đạt được trên người tính theo nồng độ huyết thanh trung bình trên khỉ cái. Trên thỏ, sử dụng 50mg/kg Avastin làm giảm đáng kể trọng lượng buồng trứng và số lượng hoàng thể. Những hậu quả này trên cả khỉ và thỏ đều hồi phục được sau khi ngừng điều trị. Ước chế sinh mạch sau khi sử dụng Avastin có thể tác động bất lợi lên khả năng sinh sản của nữ.

3.3.4 Tính gây quái thai:

Avastin có thể gây độc cho phôi và gây quái thai khi được dùng ở thỏ. Những tác động ghi nhận được bao gồm làm giảm trọng lượng của cả mẹ lẫn bào thai, tăng số lượng tiêu thai và tăng tỷ lệ những biến đổi về cấu trúc xương cũng như tổng trạng đặc thù của bào thai. Những tác động bất lợi trên bào thai được quan sát thấy ở tất cả các liều thử nghiệm từ 10mg/kg đến 100mg/kg.

3.3.5 Tính an toàn tiền lâm sàng khác

Phát triển sụn tăng trưởng:

Trong các nghiên cứu trong thời gian lên tới 26 tuần trên khỉ cynomolgus, Avastin gây loạn sản sụn tăng trưởng. Loạn sản sụn tăng trưởng đặc trưng chủ yếu bởi sụn đĩa tăng trưởng dày đặc, hình thành đĩa xương dưới lớp sụn và ức chế xâm nhập mạch máu vào các đĩa sụn tăng trưởng. Tác động này xảy ra tại liều $\geq 0,8$ lần liều điều trị trên người và độ phơi nhiễm hơi thấp hơn độ phơi nhiễm lâm sàng có thể xảy ra trên người, dựa trên nồng độ huyết thanh trung bình. Tuy nhiên, cũng nên ghi nhận loạn sản sụn tăng trưởng chỉ xảy ra trên những động vật đang tăng trưởng nhanh với các đĩa sụn tăng trưởng mỏng. Vì Avastin có lẽ phần lớn được sử dụng trên bệnh nhân trưởng thành với các đĩa sụn đã đóng, loạn sản sụn tăng trưởng không có khả năng xảy ra trên nhóm bệnh nhân này.

Quá trình lành vết thương:

Người ta đã nghiên cứu trên thỏ về tác động của Avastin lên quá trình lành vết thương vòng. Quá trình tái biểu mô hoá vết thương bị chậm lại trên thỏ sau khi sử dụng 5 liều Avastin, trong khoảng từ 2-50mg/kg, trong thời gian hai tuần. Ghi nhận khuynh hướng có liên quan phụ thuộc liều. Mức độ tác động trên quá trình lành vết thương tương đương tác động ghi nhận được với sử dụng corticosteroid. Sau khi ngừng điều trị Avastin với liều hoặc 2mg/kg hoặc 10mg/kg, vết thương kín miệng hoàn toàn. Liều thấp 2mg/kg cũng gần tương đương với liều đề nghị trên lâm sàng. Thêm một mẫu thử nghiệm trên quá trình lành vết thương thẳng có độ nhạy cao hơn cũng được nghiên cứu trên thỏ. Ba liều Avastin từ 0,5-2 mg/kg làm giảm sức căng của vết thương một cách đáng kể và phụ thuộc liều, nhất quán với sự làm chậm quá trình lành vết thương. Liều thấp 0,5mg/kg thấp hơn liều đề nghị trên lâm sàng 5 lần.

Vì tác động lên quá trình lành vết thương được ghi nhận trên thỏ với liều thấp hơn liều đề nghị trên lâm sàng, nên xem xét khả năng Avastin tác động bất lợi lên quá trình lành vết thương trên người.

Trên khỉ cynomolgus, các tác động của Avastin lên quá trình lành vết rạch thẳng rất thay đổi và không có quan hệ phụ thuộc liều rõ ràng.

Chức năng thận:

Trên khỉ cynomolgus bình thường, Avastin không có tác động đáng kể lên chức năng thận khi được điều trị một lần hoặc hai lần một tuần trong thời gian lên tới 26 tuần, và không thấy tích lũy trong thận thỏ sau hai liều lên tới 100mg/kg (gấp khoảng 80 lần liều đề nghị trên lâm sàng).

Các nghiên cứu khảo sát độc tính trên thỏ, sử dụng các mẫu rối loạn chức năng thận, cho thấy Avastin không làm nặng thêm tổn thương ở cầu thận gây ra do albumin huyết thanh bỏ hoặc tổn thương ống thận gây ra do cisplatin.

Albumin:

Trên khỉ cynomolgus đực, sử dụng Avastin với liều 10mg/kg hai lần mỗi tuần hoặc 50mg/kg một lần mỗi tuần trong 26 tuần đã làm giảm lượng albumin, giảm tỷ lệ albumin trên globulin và tăng globulin có ý nghĩa thống kê. Những tác động này có thể hồi phục sau khi ngưng phơi nhiễm. Vì các thông số vẫn còn ở trong phạm vi các giá trị tham khảo bình thường, những thay đổi này không được xem là có ý nghĩa trên lâm sàng.

Tăng huyết áp:

Với liều lên tới 50mg/kg hai lần một tuần trên khỉ cynomolgus, Avastin cho thấy không có tác động lên huyết áp.

Sự cầm máu:

Các nghiên cứu về độc tính phi lâm sàng trong thời gian 26 tuần trên khỉ cynomolgus không phát hiện biến đổi trên thông số đông máu hoặc huyết học bao gồm số lượng tiểu cầu, thời gian prothrombin (TP) và thời gian hoạt hoá một phần thromboplastin (TPA). Trong mẫu thử nghiệm về cầm máu trên thỏ, được sử dụng

để nghiên cứu tác động của Avastin lên sự hình thành huyết khối, đã không chứng minh có thay đổi của tốc độ hình thành cục máu đông hoặc bất cứ thông số huyết học nào khác so với mẫu được điều trị với Avastin.

4 CÁC ĐẶC TÍNH RIÊNG CỦA THUỐC

4.1 Danh sách tá dược

Trehalose dihydrate, sodium phosphate, polysorbate, nước pha tiêm

4.2 Bảo quản

Không nên dùng Avastin sau ngày hết hạn (EXP) ở trên hộp thuốc.

Hạn dùng : 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Bảo quản lọ thuốc trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2°C 8°C

Giữ nguyên lọ trong hộp bìa cứng vì thuốc nhạy cảm với ánh sáng.

KHÔNG ĐỂ ĐÔNG LẠNH. KHÔNG ĐƯỢC LẮC.

Avastin không chứa bất kỳ chất bảo quản chống vi khuẩn nào; vì vậy, phải cẩn thận để đảm bảo vô khuẩn cho dung dịch đã pha.

Độ ổn định của hoá tính và lý tính được chứng minh trong 48 tiếng ở nhiệt độ 2°C-30°C trong dung dịch chloride natri 0,9%. Theo quan điểm vi sinh học, thuốc nên được sử dụng ngay lập tức. Nếu không sử dụng ngay, người sử dụng có trách nhiệm đảm bảo về thời gian và điều kiện bảo quản thuốc và thông thường không nên quá 24 giờ ở nhiệt độ 2°C-8°C, trừ khi việc pha thuốc được tiến hành trong điều kiện vô khuẩn được công nhận và có kiểm soát.

4.3 Các hướng dẫn đặc biệt trong Sử dụng, Thao tác và Thái độ thuốc

Dịch truyền Avastin không được truyền cùng hoặc pha lẫn với dung dịch dextrose hoặc dung dịch glucose (xem phần "Tính không tương thích" bên dưới)

Không được tiêm tĩnh mạch nhanh.

Avastin nên được nhân viên y tế chuẩn bị với kỹ thuật vô khuẩn. Rút lượng bevacizumab cần thiết và pha loãng trong một thể tích cần dùng dung dịch chloride natri 0,9%. Nồng độ dung dịch bevacizumab cuối cùng nên nằm trong khoảng từ 1,4 đến 16,5mg/ml.

Bỏ phần thuốc còn lại trong lọ, vì sản phẩm không có chất bảo quản. Các sản phẩm thuốc sử dụng đường tiêm truyền đều nên được kiểm tra bằng mắt thường xem có cặn và đổi màu hay không trước khi sử dụng.

Tính không tương thích

Chưa ghi nhận tính không tương thích giữa Avastin và polyvinyl chloride hoặc túi polyolefin. Ghi nhận tình trạng thoái biến phụ thuộc nồng độ của Avastin khi pha loãng Avastin với dung dịch dextrose 5%.

4.4 ĐÓNG GÓI

Lọ 400mg/16ml. Hộp 1 lọ.

Lọ 100mg/4ml. Hộp 1 lọ.

SẢN XUẤT BỞI:

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Thụy Sĩ

Thuốc: Để ngoài tầm tay của trẻ
Chỉ sử dụng theo sự kê đơn của bác sĩ.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần biết thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ điều trị.

Tài liệu tham khảo

1. Thông tin sản phẩm.
2. Alan Sandler et al. N Engl J Med 2006;355:2542-50.
3. Alan Sandler et al. J Thorac Oncol. 2010; 5: 1416 - 1423
4. Martin Reck et al. J Clin Oncol 27:1227-1234
5. Lucio Crinò et al. Lancet Oncol 2010; 11: 733-40
6. Chun-Ming Tsai et al. J Thorac Oncol. 2011;6: 1092-1097
7. NCCN guideline. Non-small cell lung cancer. V2. 2013, 01/17/2013
8. OKen.Martin M et al. Am J Clin Oncol (CCT) 5; 649 - 655, 1982

Yêu cầu thông tin về sản phẩm xin liên hệ:

VPĐD HOFFMANN-LA ROCHE LTD. (tại Hà Nội)

Phòng 8A, tòa nhà CEO, đường Phạm Hùng, Từ Liêm, Hà Nội

ĐT: (84-4) 3787 7037 – Fax: (84-4) 37 877 311

VPĐD HOFFMANN-LA ROCHE LTD. (tại TP.HCM)

Lầu 26,Tòa nhà Bitexco Financial, 02 đường Hải Triều, Quận 1,TP.HCM

ĐT: (84-8) 3915 7788 – Fax: (84-8) 38 216 276