

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Avastin 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bevacizumab 25 mg per ml. Ogni flaconcino contiene, rispettivamente, 100 mg di bevacizumab in 4 ml e 400 mg in 16 ml.

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto mediante la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Liquido di aspetto da trasparente a leggermente opalescente e da incolore a marrone chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Avastin (bevacizumab) in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto.

Avastin in combinazione con paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico.

Avastin, in aggiunta a chemioterapia a base di platino, è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare.

Avastin in combinazione con interferone alfa-2a è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generale

Avastin deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'impiego di specialità medicinali antineoplastiche.

Si raccomanda di continuare il trattamento fino alla progressione della malattia.

La dose iniziale deve essere somministrata mediante infusione endovenosa di 90 minuti. Se la prima infusione è ben tollerata, la seconda può essere somministrata in 60 minuti. Se l'infusione di 60 minuti è ben tollerata, tutte le infusioni successive possono essere somministrate in 30 minuti.

Non somministrare mediante infusione rapida endovenosa o bolo endovenoso.

Le istruzioni per la preparazione delle infusioni di Avastin sono descritte nel paragrafo 6.6. Le infusioni di Avastin non devono essere somministrate o miscelate con soluzioni di glucosio (vedere paragrafo 6.2).

Carcinoma metastatico del colon e del retto (CCRm)

La dose raccomandata di Avastin, somministrata mediante infusione endovenosa, è di 5 mg/kg o 10 mg/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane oppure 7,5 mg/kg o 15 mg/kg di peso corporeo una volta ogni 3 settimane.

Non è raccomandata la riduzione della dose in caso di eventi avversi. Se necessario, la terapia deve essere interrotta definitivamente o sospesa temporaneamente come descritto nel paragrafo 4.4.

Carcinoma mammario metastatico (CMm)

La dose raccomandata di Avastin è di 10 mg/kg di peso corporeo da somministrarsi una volta ogni 2 settimane oppure 15 mg/kg di peso corporeo da somministrarsi una volta ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

Avastin è somministrato in aggiunta a chemioterapia a base di platino fino a 6 cicli di trattamento, seguiti da Avastin in monoterapia fino alla progressione della malattia.

La dose raccomandata di Avastin è di 7,5 mg/kg o 15 mg/kg di peso corporeo, da somministrarsi una volta ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa.

Il beneficio clinico è stato dimostrato in pazienti con NSCLC sia alla dose di 7,5 mg/kg sia di 15 mg/kg. Per i dettagli, vedere paragrafo 5.1 *Proprietà farmacodinamiche, Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)*.

Carcinoma renale avanzato e/o metastatico (CRm)

La dose raccomandata di Avastin è di 10 mg/kg di peso corporeo da somministrarsi una volta ogni 2 settimane mediante infusione endovenosa.

Particolari popolazioni di pazienti

Bambini e adolescenti: la sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti non sono state studiate. L'uso di Avastin non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia (vedere paragrafo 5.2).

Anziani: nell'anziano non è necessario attuare alcuna correzione della dose di Avastin.

Insufficienza renale: la sicurezza e l'efficacia nei pazienti affetti da insufficienza renale non sono state studiate.

Insufficienza epatica: la sicurezza e l'efficacia nei pazienti affetti da insufficienza epatica non sono state studiate.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Ipersensibilità ai prodotti derivati da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) o ad altri anticorpi ricombinanti umani o umanizzati
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Avastin è controindicato nei pazienti affetti da metastasi del SNC non trattate (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Perforazioni gastrointestinali (vedere paragrafo 4.8)

Durante il trattamento con Avastin i pazienti possono essere maggiormente a rischio di sviluppare una perforazione gastrointestinale. In pazienti con carcinoma metastatico del colon o del retto, un processo infiammatorio intra-addominale può essere un fattore di rischio di perforazioni gastrointestinali, pertanto, è opportuno osservare una certa cautela nel trattare questi pazienti. Nei pazienti che sviluppano una perforazione gastrointestinale la terapia deve essere interrotta definitivamente.

Fistole (vedere paragrafo 4.8)

In corso di trattamento con Avastin i pazienti possono essere maggiormente a rischio di sviluppare fistole.

Nei pazienti che sviluppano una fistola TE (tracheoesofagea) o qualsiasi fistola di grado 4, la terapia con Avastin deve essere interrotta definitivamente. Sono disponibili informazioni limitate sulla prosecuzione dell'uso di Avastin in pazienti con altre fistole.

Nei casi di fistole interne che non si sviluppano nel tratto gastrointestinale deve essere considerata la sospensione di Avastin.

Complicanze nel processo di cicatrizzazione (vedere paragrafo 4.8)

Avastin può influire in modo negativo sul processo di cicatrizzazione. La terapia non deve essere iniziata per almeno 28 giorni dopo una chirurgia maggiore o fino a completa guarigione della ferita chirurgica. Nei pazienti che durante il trattamento manifestano delle complicanze nel processo di cicatrizzazione, la terapia deve essere sospesa fino a completa guarigione della cicatrice. La terapia deve essere sospesa in caso di chirurgia elettiva (vedere anche paragrafo 4.8).

Ipertensione (vedere anche paragrafo 4.8)

Nei pazienti trattati con Avastin è stata osservata una maggior incidenza di ipertensione. I dati relativi alla sicurezza clinica indicano che l'incidenza di ipertensione è probabilmente dose-dipendente. Prima di iniziare il trattamento con Avastin, è necessario che l'ipertensione preesistente sia adeguatamente controllata. Non esistono dati sull'effetto di Avastin nei pazienti che presentano un'ipertensione non controllata al momento di iniziare la terapia. Nel corso della terapia è generalmente raccomandato il monitoraggio della pressione sanguigna.

Nella maggior parte dei casi l'ipertensione è stata adeguatamente controllata con un trattamento antipertensivo standard appropriato per la situazione individuale del paziente colpito. L'uso di diuretici per il trattamento dell'ipertensione non è consigliato nei pazienti sottoposti a regime chemioterapico a base di cisplatino. Avastin deve essere interrotto in modo definitivo nel caso in cui l'ipertensione clinicamente significativa non possa essere adeguatamente controllata con una terapia antipertensiva o se il paziente manifesta crisi ipertensive o encefalopatia ipertensiva.

Sindrome Leucoencefalopatica Posteriore Reversibile (SLPR) (vedere paragrafo 4.8)

Sono stati riportati rari casi di pazienti trattati con Avastin che hanno manifestato segni e sintomi correlati con la Sindrome Leucoencefalopatica Posteriore Reversibile (SLPR), una rara malattia neurologica, che si può manifestare, tra gli altri, con i seguenti segni e sintomi: attacchi epilettici, cefalea, alterazione dello stato mentale, disturbo della visione o cecità corticale, associati o meno a ipertensione. La diagnosi di SLPR richiede la conferma mediante esami radiologici del cervello. Nei pazienti che manifestano la SLPR, si raccomanda il trattamento dei sintomi specifici incluso il controllo dell'ipertensione e l'interruzione di Avastin. Non è nota la sicurezza di riprendere la terapia con Avastin in pazienti che abbiano precedentemente manifestato la SLPR.

Proteinuria (vedere paragrafo 4.8)

I pazienti con una storia di ipertensione possono avere un rischio maggiore di sviluppare proteinuria, se trattati con Avastin. Alcuni dati indicano che una proteinuria di grado 1 [secondo i criteri comuni di tossicità del National Cancer Institute (NCI-CTC) degli USA versione 2.0] può essere correlata alla dose. Prima di iniziare la terapia e nel corso della stessa è raccomandabile effettuare un monitoraggio della proteinuria mediante analisi delle urine con strisce reattive. Nei pazienti che sviluppano una proteinuria di grado 4 (sindrome nefrosica) la terapia deve essere interrotta in modo definitivo.

Tromboembolia arteriosa (vedere paragrafo 4.8)

In cinque studi clinici randomizzati, l'incidenza di eventi tromboembolici arteriosi, inclusi casi di ictus cerebrale (CVA), attacchi ischemici transitori (TIA) e infarti del miocardio (IM), è stata superiore nei pazienti trattati con Avastin associato a chemioterapia rispetto ai pazienti sottoposti a chemioterapia da sola.

Pazienti, trattati con chemioterapia insieme ad Avastin, con una storia di tromboembolia arteriosa o con età superiore a 65 anni hanno un rischio maggiore di sviluppare eventi tromboembolici arteriosi durante la terapia. È opportuno osservare una certa cautela nel trattare questi pazienti con Avastin.

Nei pazienti che manifestano eventi tromboembolici arteriosi, la terapia deve essere interrotta definitivamente.

Tromboembolia venosa (vedere paragrafo 4.8)

I pazienti in trattamento con Avastin possono presentare rischi di eventi tromboembolici venosi, inclusa l'embolia polmonare. Il trattamento con Avastin deve essere interrotto nei pazienti con embolia polmonare potenzialmente fatale (grado 4), i pazienti con grado ≤ 3 devono essere tenuti sotto stretto controllo.

Emorragia

Non è stato possibile valutare pienamente il rischio di emorragia del SNC nei pazienti con metastasi a livello del SNC sottoposti a terapia con Avastin, poiché questa popolazione di pazienti è stata esclusa dagli studi clinici. Avastin non deve dunque essere utilizzato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

I pazienti trattati con Avastin hanno un rischio maggiore di emorragia, specialmente associata al tumore. La terapia con Avastin deve essere interrotta definitivamente nei pazienti che manifestano un'emorragia di grado 3 o 4 nel corso della terapia con Avastin (vedere paragrafo 4.8).

Non esistono dati sul profilo di sicurezza di Avastin nei pazienti con diatesi emorragica congenita, coagulopatia acquisita o nei pazienti trattati con anticoagulanti a dosaggio pieno per una tromboembolia prima dell'inizio della terapia con Avastin, poiché tali pazienti sono stati esclusi dagli studi clinici. È quindi necessario osservare una certa cautela nell'iniziare la terapia in questi pazienti. Comunque, non sembra che i pazienti che sviluppano una trombosi venosa nel corso della terapia abbiano un rischio maggiore di emorragia di grado 3 o superiore se trattati contemporaneamente con warfarin a dosaggio pieno e Avastin.

Emorragia polmonare/Emottisi

Pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, trattati con Avastin, possono essere a rischio di emorragie polmonari/emottisi gravi, e in alcuni casi ad esito fatale. Pazienti con emorragie polmonari/emottisi di recente insorgenza ($> 2,5$ ml di sangue rosso vivo) non devono essere trattati con Avastin.

Insufficienza cardiaca congestizia (ICC) (vedere paragrafo 4.8)

Negli studi clinici sono stati riportati eventi consistenti con una diagnosi di ICC. I sintomi variavano dalla riduzione asintomatica della frazione di eiezione ventricolare sinistra alla ICC sintomatica che ha richiesto trattamento o ricovero. La maggior parte dei pazienti che ha manifestato ICC aveva un carcinoma mammario metastatico e aveva precedentemente ricevuto un trattamento con antracicline, una radioterapia alla parete toracica sinistra o presentava altri fattori di rischio per la ICC, quali coronaropatia pre-esistente o terapia cardiotoxicità concomitante.

E' opportuno osservare una certa cautela quando si trattano con Avastin pazienti con malattia cardiovascolare clinicamente significativa o con una pre-esistente insufficienza cardiaca congestizia.

Neutropenia (vedere paragrafo 4.8)

In pazienti trattati con regimi chemioterapici mielotossici insieme ad Avastin, in confronto alla chemioterapia da sola, si sono osservati tassi più elevati di neutropenia grave, neutropenia febbrile o infezione con neutropenia grave (incluse alcune ad esito fatale).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto degli agenti antineoplastici sulla farmacocinetica di bevacizumab

Sulla base dei risultati ottenuti da un'analisi farmacocinetica di popolazione non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti della chemioterapia concomitante sulla disponibilità di Avastin. Non si sono rilevate differenze nella clearance di Avastin in pazienti trattati con Avastin in monoterapia rispetto a pazienti trattati con Avastin in combinazione con il regime IFL in bolo. L'effetto di altre chemioterapie concomitanti sulla clearance di Avastin non è considerato clinicamente significativo.

Effetto di bevacizumab sulla farmacocinetica di altri agenti antineoplastici

I risultati di uno studio di interazione tra farmaci, non ha dimostrato effetti significativi di bevacizumab sulla farmacocinetica di irinotecan e del suo metabolita attivo SN38.

I risultati di uno studio su pazienti con carcinoma metastatico coloretale non hanno mostrato alcun effetto significativo di bevacizumab sulla farmacocinetica della capecitabina e dei suoi metaboliti e sulla farmacocinetica dell'oxaliplatino, determinato mediante il dosaggio del platino libero e totale.

I risultati di uno studio su pazienti con carcinoma renale non hanno dimostrato effetti significativi di bevacizumab sulla farmacocinetica dell'interferone alfa-2a.

L'effetto potenziale di bevacizumab sulla farmacocinetica di cisplatino e di gemcitabina è stato studiato in pazienti con NSCLC non squamocellulare. I risultati dello studio hanno evidenziato che bevacizumab non determina un effetto significativo sulla farmacocinetica del cisplatino. Considerata l'elevata variabilità interpaziente e il campione limitato, i risultati di tale studio non consentono di trarre conclusioni definitive sull'impatto di bevacizumab sulla farmacocinetica della gemcitabina.

Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia della somministrazione concomitante di radioterapia e Avastin.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati provenienti dall'uso del bevacizumab in donne in gravidanza. Gli studi effettuati sull'animale hanno dimostrato una tossicità sulla riproduzione, incluse malformazioni (vedere paragrafo 5.3). È noto che le IgG attraversano la placenta, ed è prevedibile che Avastin inibisca l'angiogenesi fetale e quindi si ritiene possa causare gravi anomalie congenite se somministrato durante la gravidanza. Avastin è controindicato (vedere paragrafo 4.3) in gravidanza. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento (e fino a 6 mesi dopo il trattamento).

Allattamento

Non è noto se il bevacizumab sia escreto nel latte materno. Poiché le IgG materne vengono escrete nel latte e il bevacizumab può danneggiare la crescita e lo sviluppo del bambino (vedere paragrafo 5.3), le donne devono interrompere l'allattamento durante la terapia ed evitare di allattare per almeno sei mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose di Avastin.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non esistono comunque prove del fatto che il trattamento con Avastin determini un aumento degli eventi avversi che possono alterare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari, oppure che possono alterare le facoltà mentali.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza globale di Avastin si basa sui dati raccolti nel corso di studi clinici effettuati su oltre 3500 pazienti affetti da diversi tumori, trattati soprattutto con Avastin in combinazione con chemioterapia.

Le reazioni avverse al farmaco più gravi sono state le seguenti:

- perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4),
- emorragia, inclusa emorragia polmonare/emottisi, che è più comune nei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (vedere paragrafo 4.4),
- tromboembolia arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente osservate negli studi clinici effettuati su pazienti trattati con Avastin sono state ipertensione, affaticamento o astenia, diarrea e dolore addominale.

L'analisi dei dati di sicurezza clinica indica che l'incidenza di ipertensione e proteinuria associate alla terapia con Avastin è probabilmente dose-dipendente.

La tabella 1 elenca le reazioni avverse al farmaco associate con l'impiego di Avastin in combinazione con diversi regimi chemioterapici in indicazioni multiple. Queste reazioni si sono manifestate con almeno una differenza del 2% rispetto al braccio di controllo (reazioni di grado 3-5 secondo il NCI-CTC) o con almeno una differenza del 10% rispetto al braccio di controllo (reazioni di grado 1-5 secondo il NCI-CTC), in almeno uno degli studi clinici maggiori.

Le reazioni avverse al farmaco elencate in questa tabella ricadono in una delle seguenti categorie: molto comune ($\geq 10\%$) e comune ($\geq 1\% - < 10\%$). Le reazioni avverse al farmaco sono inserite nell'appropriata categoria della tabella sottostante in base all'incidenza più elevata osservata in uno qualsiasi degli studi clinici maggiori. Entro ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine di gravità decrescente. Alcune delle reazioni avverse al farmaco sono reazioni comunemente osservate con la chemioterapia (ad esempio la sindrome da eritrodissiestesia palmo-plantare con capecitabina e la neuropatia periferica sensoriale con paclitaxel e oxaliplatino); comunque, non può essere esclusa un'esacerbazione da parte della terapia con Avastin.

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco molto comuni e comuni

<i>Classificazione sistemica organica</i>	<i>Reazioni di grado 3-5 secondo il NCI-CTC (differenza $\geq 2\%$ tra i bracci dello studio in almeno uno studio clinico)</i>		<i>Reazioni di tutti i gradi (differenza $\geq 10\%$ tra i bracci dello studio in almeno uno studio clinico)</i>
	<i>Molto comune</i>	<i>Comune</i>	<i>Molto comune</i>
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		Sepsi Ascesso Infezione	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia	Neutropenia febbrile Anemia	

<i>Classificazione sistemica organica</i>	<i>Reazioni di grado 3-5 secondo il NCI-CTC (differenza ≥ 2% tra i bracci dello studio in almeno uno studio clinico)</i>		<i>Reazioni di tutti i gradi (differenza ≥ 10% tra i bracci dello studio in almeno uno studio clinico)</i>
	<i>Molto comune</i>	<i>Comune</i>	<i>Molto comune</i>
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		Disidratazione	Anoressia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Neuropatia sensoria periferica	Accidente cerebrovascolare Sincope Sonnolenza Cefalea	Disgeusia Cefalea
<i>Patologie dell'occhio</i>			Disturbi oculari
<i>Patologie cardiache</i>		Insufficienza cardiaca congestizia Tachicardia sopraventricolare	
<i>Patologie vascolari</i>	Ipertensione	Tromboembolia (arteriosa)* Trombosi venosa profonda Emorragia	Ipertensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Embolia polmonare Dispnea Ipossia Epistassi	Dispnea Epistassi Rinite
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea Nausea Vomito	Perforazione intestinale Ileo Ostruzione intestinale Dolore addominale Disordini gastrointestinali	Costipazione Stomatite Emorragia rettale
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Eritrodisestesia palmo-plantare	Dermatite esfoliativa Secchezza cutanea Discolorazione della pelle
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa</i>		Debolezza muscolare	
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Proteinuria Infezione del tratto urinario	Proteinuria
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Astenia Affaticamento	Dolore Letargia	Piressia Astenia Dolore

* Gli eventi tromboembolici arteriosi includono l'incidente cerebrovascolare, l'infarto miocardico, l'attacco ischemico transitorio e altri eventi tromboembolici arteriosi.

I dati non sono aggiustati in base alla diversa durata della trattamento.

Ulteriori informazioni su specifiche reazioni avverse gravi al farmaco:

Perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4):

La terapia con Avastin è stata associata a gravi episodi di perforazione gastrointestinale o fistole (vedere anche alla voce *Fistole*).

Perforazioni gastrointestinali sono state riportate negli studi clinici con un'incidenza inferiore all'1% nei pazienti con carcinoma mammario metastatico o con tumore polmonare non a piccole cellule e non-squamoso, e fino al 2,0% nei pazienti con carcinoma coloretale metastatico. Un esito fatale è stato riportato in circa un terzo dei casi gravi di perforazioni gastrointestinali, che rappresenta lo 0,2%-1% di tutti i pazienti trattati con Avastin.

La tipologia e la gravità con cui questi eventi avversi si sono manifestati sono state varie: dalla presenza di aria libera rilevata mediante radiografia addominale diretta, risoltasi senza alcun trattamento, alla perforazione intestinale con ascesso addominale ed esito fatale. In alcuni casi era presente una sottostante infiammazione addominale dovuta a ulcera gastrica, necrosi tumorale, diverticolite o colite associata alla chemioterapia.

Fistole (vedere paragrafo 4.4):

La terapia con Avastin è stata associata a gravi episodi di fistole, alcuni dei quali ad esito fatale.

Negli studi clinici sono state riportate fistole gastrointestinali con un'incidenza fino al 2% in pazienti con carcinoma coloretale metastatico, ma sono state anche riportate con minor frequenza in pazienti con altri tipi di tumori. Manifestazioni non comuni ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) di altri tipi di fistole interessanti aree del corpo diverse dal tratto gastrointestinale (ad esempio fistole broncopleuriche, urogenitali e biliari) sono state osservate nelle varie indicazioni. Sono state riportate fistole anche nell'esperienza post-commercializzazione.

Gli eventi sono stati riportati in vari momenti nel corso della terapia, variando da una settimana a più di 1 anno dall'inizio del trattamento con Avastin, con la maggior parte degli eventi verificatisi entro i primi 6 mesi di terapia.

Processo di cicatrizzazione (vedere paragrafo 4.4):

Poiché la terapia con Avastin può influire negativamente sul processo di cicatrizzazione, i pazienti sottoposti a chirurgia maggiore nei precedenti 28 giorni sono stati esclusi dagli studi di fase III.

Negli studi sul carcinoma metastatico del colon o del retto, non si è evidenziato un rischio maggiore di emorragia postoperatoria o di complicanze nel processo di cicatrizzazione in pazienti sottoposti ad un intervento chirurgico maggiore 28 - 60 giorni prima dell'inizio della terapia con Avastin.

Un'aumentata incidenza di emorragia postoperatoria o di complicanze nel processo di cicatrizzazione verificatisi entro 60 giorni da un intervento chirurgico maggiore è stata osservata nei pazienti trattati con Avastin al momento dell'intervento chirurgico. L'incidenza variava tra il 10% (4/40) e il 20% (3/15).

In pazienti con carcinoma mammario metastatico o con ricaduta loco-regionale, complicazioni del processo di cicatrizzazione di grado 3-5 sono state osservate nell'1,1% dei pazienti trattati con Avastin + paclitaxel e in nessuno dei pazienti trattati con paclitaxel da solo.

Perforazioni del setto nasale:

Nei pazienti trattati con Avastin sono stati riportati casi molto rari di perforazioni del setto nasale.

Iperensione (vedere paragrafo 4.4):

Nei pazienti trattati con Avastin negli studi clinici è stata osservata una maggiore incidenza di ipertensione (di tutti i gradi) fino a un massimo del 34% rispetto al 14% in quelli trattati con il controllo. Iperensione di grado 3 e 4 (che richiede una terapia antipertensiva orale) è stata riscontrata nel 3,0%-17,9% dei pazienti trattati con Avastin. L'ipertensione di grado 4 (crisi ipertensiva) si è

manifestata nell'1,0% dei pazienti trattati con Avastin e chemioterapia rispetto allo 0,2% dei pazienti trattati con la stessa chemioterapia da sola.

Generalmente l'ipertensione è stata adeguatamente controllata con antipertensivi orali, quali inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, diuretici e calcio-antagonisti. Tale evento ha determinato in rari casi l'interruzione del trattamento con Avastin o il ricovero.

Sono stati riportati casi molto rari di encefalopatia ipertensiva, alcuni dei quali sono stati fatali.

Il rischio di ipertensione associata alla terapia con Avastin non è risultato correlato alle caratteristiche basali dei pazienti, alla patologia sottostante o alle terapie concomitanti.

Sindrome Leucoencefalopatica Posteriore Reversibile (SLPR) (vedere paragrafo 4.4):

Sono stati riportati rari casi di pazienti trattati con Avastin che hanno manifestato segni e sintomi correlati con la Sindrome Leucoencefalopatica Posteriore Reversibile (SLPR), una rara malattia neurologica, che si può manifestare, tra gli altri, con i seguenti segni e sintomi: attacchi epilettici, cefalea, alterazione dello stato mentale, disturbo della visione o cecità corticale, associati o meno a ipertensione.

Proteinuria (vedere paragrafo 4.4):

Negli studi clinici la proteinuria è stata riscontrata in una percentuale tra lo 0,7% e il 38% dei pazienti trattati con Avastin.

La proteinuria si è manifestata con una gravità che ha oscillato da una proteinuria clinicamente asintomatica, transitoria e in tracce, ad una sindrome nefrosica; nella maggior parte dei casi si è trattato di proteinuria di grado 1. La proteinuria di grado 3 è stata riportata in < 3% dei pazienti trattati; tuttavia, nei pazienti trattati per carcinoma renale metastatico e/o avanzato è stata riportata in una percentuale fino al 7%. La proteinuria di grado 4 (sindrome nefrosica) è stata osservata nell'1,4% dei pazienti trattati. La proteinuria osservata negli studi clinici con Avastin non si è associata ad insufficienza renale e raramente ha richiesto l'interruzione permanente della terapia. Si raccomanda di controllare la proteinuria prima di iniziare una terapia con Avastin. In molti studi clinici, livelli di proteinuria ≥ 2 g/24 h hanno portato alla sospensione di Avastin fino all'abbassamento del livello al di sotto di 2 g/24 h.

Emorragia (vedere paragrafo 4.4):

Negli studi clinici per tutte le indicazioni, l'incidenza globale di eventi emorragici di grado 3-5 secondo il NCI-CTC è variata dallo 0,4% al 5%, in pazienti trattati con Avastin rispetto a un massimo del 2,9% dei pazienti nel gruppo di controllo con chemioterapia.

Gli eventi emorragici osservati negli studi clinici sono stati prevalentemente emorragia associata al tumore (vedere sotto) ed emorragia mucocutanea minore (ad esempio epistassi).

Emorragia associata al tumore (vedere paragrafo 4.4):

Emorragia polmonare/emottisi massiva o importante è stata osservata principalmente in studi su pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). I possibili fattori di rischio comprendono: istologia a cellule squamose, trattamento con farmaci antireumatici/antinfiammatori, trattamento con anticoagulanti, precedente radioterapia, terapia con Avastin, anamnesi positiva per aterosclerosi, localizzazione centrale del tumore e cavitazione del tumore prima o durante la terapia. Le uniche variabili che hanno dimostrato correlazioni statisticamente significative con il sanguinamento sono state la terapia con Avastin e l'istologia a cellule squamose. I pazienti con NSCLC con confermata istologia a cellule squamose o mista con predominanza di cellule squamose sono stati esclusi dagli studi successivi di fase III, mentre sono stati inclusi i pazienti con istologia tumorale sconosciuta.

Nei pazienti con NSCLC, con l'esclusione di quelli con istologia a predominanza squamocellulare, sono stati rilevati eventi di tutti i gradi, con una frequenza fino al 9% quando trattati con Avastin e chemioterapia, rispetto al 5% dei pazienti trattati con sola chemioterapia. Eventi di grado 3-5 sono stati osservati in una percentuale fino al 2,3% dei pazienti trattati con Avastin e chemioterapia rispetto

a < 1% con sola chemioterapia. L'emorragia/emottisi polmonare importante o massiva può verificarsi improvvisamente e fino a due terzi delle emorragie polmonari gravi hanno avuto esito fatale.

Emorragie gastrointestinali, inclusi sanguinamento rettale e melena sono stati riportati in pazienti con carcinoma coloretale e sono state valutate come emorragie associate al tumore.

Emorragia associata al tumore è stata raramente riportata anche in tumori di altro tipo e di altra localizzazione, incluso un caso di emorragia del sistema nervoso centrale (SNC) in un paziente con epatoma e metastasi occulte a livello del SNC (vedere paragrafo 4.3) e un altro paziente che ha sviluppato un sanguinamento continuo da un sarcoma della coscia in necrosi.

In tutti gli studi clinici con Avastin un'**emorragia mucocutanea** è stata osservata nel 20%-40% dei pazienti trattati con Avastin. Nella maggior parte dei casi si è trattato di epistassi di grado 1 secondo il NCI-CTC, di durata inferiore a 5 minuti e risoltesi senza intervento medico e senza la necessità di variare lo schema posologico di Avastin. I dati sulla sicurezza clinica suggeriscono che l'incidenza delle emorragie mucocutanee minori (ad es. epistassi) possa essere dose dipendente.

Sono inoltre stati registrati, meno frequentemente, casi di emorragia mucocutanea minore in altri siti; ad esempio sanguinamento gengivale o vaginale.

Tromboembolia (vedere paragrafo 4.4):

Tromboembolia arteriosa:

E' stata osservata in pazienti trattati con Avastin in tutte le indicazioni un'aumentata incidenza di eventi tromboembolici arteriosi, inclusi accidenti cerebrovascolari, infarto miocardico, attacchi ischemici transitori e altri eventi tromboembolici arteriosi.

Negli studi clinici, l'incidenza globale di eventi tromboembolici arteriosi arrivava fino al 3,8% nei bracci contenenti Avastin in confronto a un massimo dell'1,7% nei bracci di controllo con chemioterapia. Eventi ad esito fatale sono stati registrati nello 0,8% dei pazienti trattati con Avastin in confronto allo 0,5% dei pazienti trattati con chemioterapia da sola. Accidenti cerebrovascolari (inclusi attacchi ischemici transitori) sono stati riportati in un massimo del 2,3% dei pazienti trattati con Avastin in associazione con chemioterapia rispetto allo 0,5% dei pazienti trattati con la sola chemioterapia. L'infarto miocardico è stato registrato nell'1,4% dei pazienti trattati con Avastin in associazione con chemioterapia rispetto allo 0,7% dei pazienti trattati con la sola chemioterapia.

In uno studio clinico, AVF2192g, sono stati inclusi pazienti con carcinoma coloretale metastatico che non erano candidati al trattamento con irinotecan. In questo studio gli eventi tromboembolici arteriosi sono stati osservati nell'11% (11/100) dei pazienti rispetto al 5,8% (6/104) del gruppo di controllo con la chemioterapia.

Tromboembolia venosa:

Negli studi clinici, l'incidenza degli eventi venosi tromboembolici è stata simile nei pazienti trattati con Avastin in combinazione con chemioterapia rispetto a quelli trattati con la chemioterapia di controllo da sola. Gli eventi tromboembolici venosi includono trombosi venosa profonda, embolia polmonare e tromboflebite.

Negli studi clinici per tutte le indicazioni, l'incidenza globale di eventi tromboembolici venosi è variata dal 2,8% al 17,3% dei pazienti trattati con Avastin in confronto al 3,2%-15,6% dei controlli. Negli studi clinici nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, si è osservato un incremento dell'incidenza globale di eventi tromboembolici venosi di grado 3-5 fino a un massimo del 5,6% nel braccio contenente Avastin in confronto al 3,2% nel gruppo di controllo con chemioterapia. Un evento (0,2%) è stato ad esito fatale nel braccio contenente Avastin in confronto a nessun evento nel braccio carboplatino-paclitaxel.

I pazienti che hanno manifestato un evento tromboembolico venoso possono essere a rischio maggiore di recidiva se ricevono Avastin in combinazione con chemioterapia rispetto alla chemioterapia da sola.

Insufficienza cardiaca congestizia (ICC):

Negli studi clinici con Avastin, l'insufficienza cardiaca congestizia (ICC) si è verificata in tutte le indicazioni tumorali studiate sinora, ma si è manifestata principalmente in pazienti con carcinoma mammario metastatico. Nei due studi di fase III (AVF2119g e E2100) in pazienti con carcinoma mammario metastatico si è osservato un incremento di ICC di grado 3 o superiore con Avastin. L'incidenza di ICC nei pazienti trattati con Avastin variava tra 2,9% e 3,5% rispetto a un massimo di 1,4% nei bracci di controllo. La maggior parte di questi pazienti ha presentato un miglioramento dei sintomi e/o della funzione ventricolare sinistra dopo terapia medica appropriata.

Nella maggioranza degli studi clinici con Avastin, pazienti con pre-esistente ICC di stadio II-IV secondo la NYHA (New York Heart Association) sono stati esclusi e pertanto non sono disponibili informazioni sul rischio di ICC in questa popolazione.

La precedente esposizione alle antracicline e/o precedente radioterapia alla parete toracica possono rappresentare fattori di rischio per lo sviluppo di ICC.

Pazienti anziani:

In studi clinici randomizzati, un'età > 65 anni è stata associata ad un aumento del rischio di sviluppare eventi tromboembolici arteriosi, inclusi accidenti cerebrovascolari (ACV), attacchi ischemici transitori (TIA) e infarto del miocardio (IM). Altre reazioni rilevate con frequenza maggiore nei pazienti di età > 65 anni sono state: leucopenia e trombocitopenia di grado 3-4, neutropenia, diarrea, nausea, cefalea e fatigue di ogni grado rispetto ai pazienti di età ≤ 65 anni trattati con Avastin (vedere paragrafo 4.4 e 4.8 alla voce *Tromboembolia*).

Nei pazienti anziani (> 65 anni) trattati con Avastin, non è stata rilevata una maggiore incidenza di altri eventi, inclusi perforazione gastrointestinale, complicanze nel processo di cicatrizzazione, ipertensione, proteinuria, insufficienza cardiaca congestizia ed emorragia rispetto ai pazienti di età ≤ 65 anni trattati con Avastin.

Alterazioni dei parametri di laboratorio:

Al trattamento con Avastin possono associarsi una riduzione della conta dei neutrofili e dei leucociti, e presenza di proteine nelle urine.

In tutti gli studi clinici, le seguenti alterazioni di grado 3 e 4 nei parametri di laboratorio si sono manifestate nei pazienti trattati con Avastin con una differenza almeno del 2% rispetto ai corrispondenti gruppi di controllo: iperglicemia, riduzione dell'emoglobina, iperkaliemia, iponatremia, riduzione della conta dei leucociti, aumento del rapporto normalizzato internazionale (INR).

4.9 Sovradosaggio

Il dosaggio più alto valutato nell'uomo (20 mg/kg di peso corporeo, per via endovenosa ogni 2 settimane) si è associato in molti pazienti ad una grave forma di emicrania.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpo monoclonale, codice ATC: L01XC07

Meccanismo d'azione

Il bevacizumab, legandosi al fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari (VEGF), impedisce a quest'ultimo di legarsi ai suoi recettori, Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2), sulla superficie delle cellule endoteliali. Il blocco dell'attività biologica del VEGF riduce la vascolarizzazione dei tumori, impedendo perciò la crescita tumorale.

Effetti farmacodinamici

La somministrazione del bevacizumab o del suo corrispondente anticorpo murino in modelli di xenotrapianto di tumore in topi nudi ha dimostrato un'ampia attività antitumorale in tumori umani, inclusi quelli di colon, mammella, pancreas e prostata. La progressione della malattia metastatica è stata bloccata e la permeabilità microvascolare ridotta.

Efficacia clinica

Carcinoma metastatico del colon o del retto (CCRm)

La sicurezza e l'efficacia del dosaggio raccomandato (5 mg/kg di peso corporeo ogni due settimane) nel carcinoma metastatico del colon o del retto, sono state studiate in tre studi clinici randomizzati e con controllo attivo, in combinazione con una chemioterapia in prima linea a base di fluoropirimidine. Avastin è stato combinato con due regimi chemioterapici:

- **Studio AVF2107g:** somministrazione settimanale di irinotecan/bolo di 5-fluorouracile/acido folinico (IFL) per un totale di 4 settimane di ciascun ciclo da 6 settimane (regime Saltz).
- **Studio AVF0780g:** in combinazione con 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/AF) in bolo per un totale di 6 settimane di ciascun ciclo da 8 settimane (regime Roswell Park).
- **Studio AVF2192g:** in combinazione con 5-FU/AF in bolo per un totale di 6 settimane di ciascun ciclo da 8 settimane (regime Roswell Park) nei pazienti ritenuti candidati non ottimali per il trattamento in prima linea con irinotecan.

Due ulteriori studi sono stati effettuati nel trattamento del carcinoma metastatico del colon e del retto in prima (NO16966) e seconda linea (E3200) con Avastin somministrato ai seguenti regimi di dosaggio, in combinazione con FOLFOX-4 (5FU/LV/oxaliplatino) e XELOX (capecitabina/oxaliplatino):

- NO16966: Avastin 7,5 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane in combinazione con capecitabina orale e oxaliplatino endovenoso (XELOX) o Avastin 5 mg/kg ogni 2 settimane in combinazione con leucovorin più 5-fluorouracile in bolo, seguiti da 5-fluorouracile in infusione, con oxaliplatino endovenoso (FOLFOX-4).
- E3200: Avastin 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 settimane in combinazione con leucovorin e 5-fluorouracile in bolo, seguiti da 5-fluorouracile infusione, con oxaliplatino endovenoso (FOLFOX-4).

AVF2107g: questo studio clinico, randomizzato, di fase III, effettuato in doppio cieco e con controllo attivo, ha valutato la combinazione di Avastin con IFL nel trattamento in prima linea del carcinoma metastatico del colon o del retto. Ottocentotredici pazienti sono stati randomizzati a ricevere IFL + placebo (braccio 1) oppure IFL + Avastin (5 mg/kg ogni 2 settimane, braccio 2). Un terzo gruppo di 110 pazienti ha ricevuto 5-FU/AF in bolo + Avastin (braccio 3). L'arruolamento nel braccio 3 è stato interrotto, come previsto, una volta stabilita e ritenuta accettabile la sicurezza di Avastin in combinazione con il regime IFL. Tutti i trattamenti sono stati continuati fino alla progressione della malattia. L'età media complessiva era di 59,4 anni; il 56,6% dei pazienti presentava un *performance status* ECOG pari a 0, il 43% aveva un livello di 1 e lo 0,4% un livello di 2. Il 15,5% era stato sottoposto precedentemente a radioterapia e il 28,4% a chemioterapia.

La sopravvivenza globale ha costituito l'obiettivo primario per la valutazione dell'efficacia nello studio. L'aggiunta di Avastin al regime IFL ha determinato incrementi statisticamente significativi della sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione e tasso di risposta globale (vedere tabella 2). Il beneficio clinico, misurato in termini di sopravvivenza globale, è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti pre-specificati, inclusi quelli definiti in base ad età, sesso, *performance status*, sede del tumore primario, numero di organi coinvolti e durata della malattia metastatica.

I risultati relativi all'efficacia di Avastin in combinazione con chemioterapia con IFL sono illustrati nella tabella 2.

Tabella 2 Risultati relativi all'efficacia emersi nello studio AVF2107g

	AVF2107g	
	Braccio 1 IFL + Placebo	Braccio 2 IFL + Avastin ^a
Numero di pazienti	411	402
Sopravvivenza globale		
Tempo mediano (mesi)	15,6	20,3
Intervallo di confidenza 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard ratio ^b	0,660 (valore di p = 0,00004)	
Sopravvivenza libera da progressione		
Tempo mediano (mesi)	6,2	10,6
Hazard ratio	0,54 (valore di p < 0,0001)	
Tasso di risposta globale		
Tasso (%)	34,8	44,8
	(valore di p = 0,0036)	

^a 5 mg/kg ogni 2 settimane

^b Riferito al braccio di controllo

Tra i 110 pazienti randomizzati al braccio 3 (5-FU/AF + Avastin) prima dell'interruzione di questo braccio, la durata mediana della sopravvivenza globale è stata di 18,3 mesi e la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 8,8 mesi.

AVF2192g: questo studio clinico, randomizzato, di fase II, effettuato in doppio cieco e con controllo attivo, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Avastin in combinazione con 5-FU/acido folinico nel trattamento in prima linea del cancro metastatico coloretale in pazienti non ritenuti candidati ottimali alla terapia in prima linea con irinotecan. Centocinque pazienti sono stati randomizzati al braccio di trattamento con 5-FU/AF + placebo e 104 pazienti al braccio di trattamento con 5-FU/AF + Avastin (5 mg/kg ogni 2 settimane). Tutti i trattamenti sono stati continuati fino alla progressione della malattia. L'aggiunta di Avastin 5 mg/kg ogni due settimane a 5-FU/AF ha determinato tassi di risposta obiettiva superiori, una sopravvivenza libera da progressione significativamente maggiore e una tendenza ad una sopravvivenza maggiore rispetto alla sola chemioterapia 5-FU/AF.

AVF0780g: questo studio clinico, randomizzato, di fase II, con controllo attivo ed effettuato in aperto, ha valutato Avastin in combinazione con 5-FU/AF nel trattamento in prima linea del cancro metastatico coloretale. L'età media era 64 anni. Il 19% dei pazienti era stato sottoposto precedentemente a chemioterapia e il 14% a radioterapia. Settantuno pazienti sono stati randomizzati a ricevere il regime 5-FU/AF in bolo o la combinazione 5-FU/AF + Avastin (5 mg/kg ogni 2 settimane). Un terzo gruppo di 33 pazienti ha ricevuto la combinazione 5-FU/AF in bolo + Avastin (10 mg/kg ogni 2 settimane). I pazienti sono stati trattati fino alla progressione della malattia. Gli *endpoint* primari dello studio sono stati il tasso di risposta obiettiva e la sopravvivenza libera da progressione. L'aggiunta di Avastin 5 mg/kg ogni due settimane a 5-FU/AF ha determinato tassi di risposta obiettiva superiori, una sopravvivenza libera da progressione maggiore e una tendenza ad una sopravvivenza maggiore rispetto alla sola chemioterapia 5-FU/AF (vedere tabella 3). Questi dati relativi all'efficacia sono in linea con i risultati emersi nello studio AVF2107g.

I dati relativi all'efficacia emersi negli studi AVF0780g e AVF2192g, che hanno valutato l'impiego di Avastin in combinazione con la chemioterapia 5-FU/AF, sono riassunti nella tabella 3.

Tabella 3 Dati relativi all'efficacia degli studi AVF0780g e AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/AF	5-FU/AF + Avastin ^a	5-FU/AF + Avastin ^b	5-FU/AF + placebo	5-FU/AF + Avastin
Numero di pazienti	36	35	33	105	104
Sopravvivenza globale					
Tempo mediano (mesi)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
Intervallo di confidenza 95%				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Hazard ratio ^c	-	0,52	1,01		0,79
Valore di p		0,073	0,978		0,16
Sopravvivenza libera da progressione					
Tempo mediano (mesi)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Hazard ratio		0,44	0,69		0,5
Valore di p	-	0,0049	0,217		0,0002
Tasso di risposta globale					
Tasso (percentuale)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
IC 95%	7,0 - 33,5	24,4 - 57,8	11,7 - 42,6	9,2 - 23,9	18,1 - 35,6
Valore di p		0,029	0,43		0,055
Durata della risposta					
Tempo mediano (mesi)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25°/75° percentile (mesi)	5,5 - NR	6,1 - NR	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

^a 5 mg/kg ogni 2 settimane

^b 10 mg/kg ogni 2 settimane

^c Riferito al braccio di controllo

NR = non raggiunto

NO16966

Questo era uno studio di fase III, randomizzato in doppio cieco (per bevacizumab), studio che voleva valutare Avastin 7,5 mg/kg in combinazione con capecitabina orale e oxaliplatino e.v. (XELOX), somministrati a cicli di 3 settimane, oppure Avastin 5 mg/kg in combinazione con leucovorin e 5-fluorouracile in bolo, seguiti da 5-fluorouracile infusione, con oxaliplatino e.v. (FOLFOX-4) somministrati a cicli di 2 settimane. Lo studio era composto da due fasi: una parte iniziale in aperto con 2 bracci (parte I) dove i pazienti erano randomizzati a due differenti gruppi di trattamento (XELOX e FOLFOX-4), e una parte successiva con 4 bracci 2 x 2 fattoriale (parte II) dove i pazienti erano randomizzati a quattro gruppi di trattamento (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4 + Avastin). Nella parte II, l'assegnazione del trattamento era in doppio cieco relativamente alla somministrazione di Avastin.

Circa 350 pazienti sono stati randomizzati in ciascuno dei 4 bracci di studio nella parte II dello studio.

Tabella 4: regimi di trattamento nello studio NO16966 (CCRm)

	Trattamento	Dose iniziale	Programmazione
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Avastin	Oxaliplatino	85 mg/m ² e.v. 2 h	Oxaliplatino al giorno 1
	Leucovorin	200 mg/m ² e.v. 2 h	Leucovorin al giorno 1 e 2
	5-Fluorouracile	400 mg/m ² e.v. bolo, 600 mg/m ² e.v. 22 h	5-fluorouracile IV bolo/infusione, ogni giorno 1 e 2
	Placebo o Avastin	5 mg/kg e.v. 30-90 min	Giorno 1, prima di FOLFOX-4, ogni 2 settimane
XELOX o XELOX+ Avastin	Oxaliplatino	130 mg/m ² e.v. 2 h	Oxaliplatino al giorno 1
	Capecitabina	1000 mg/m ² orale due volte al giorno	Capecitabina orale due volte al giorno per 2 settimane (seguita da 1 settimana senza trattamento)
	Placebo o Avastin	7,5 mg/kg e.v. 30-90 min	Giorno 1, prima di XELOX, ogni 3 settimane
5-Fluorouracile: bolo e.v. immediatamente dopo leucovorin			

Il parametro primario per la valutazione dell'efficacia dello studio era la durata della sopravvivenza libera da progressione. In questo studio vi erano due diversi obiettivi primari: dimostrare che XELOX non era inferiore a FOLFOX-4 e mostrare che Avastin in combinazione con chemioterapia FOLFOX-4 o XELOX era superiore alla chemioterapia da sola. Entrambi gli obiettivi primari sono stati raggiunti:

- i) La non inferiorità dei bracci contenenti XELOX rispetto ai bracci contenenti FOLFOX-4 nel confronto globale è stata dimostrata in termini di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza globale nella popolazione eleggibile trattata come da protocollo.
- ii) La superiorità dei bracci contenenti Avastin rispetto ai bracci con solo chemioterapia nel confronto globale è stata dimostrata in termini sopravvivenza libera da progressione nella popolazione ITT (tabella 5).

Le analisi secondarie di PFS, basate sulla valutazione delle risposte di pazienti 'in trattamento', hanno confermato il beneficio clinico significativamente superiore per i pazienti trattati con Avastin (analisi mostrate nella tabella 5), coerente con il beneficio statisticamente significativo osservato nell'analisi combinata.

Tabella 5 Risultati di efficacia chiave per l'analisi di superiorità (popolazione ITT – studio NO16966)

Endpoint (mesi)	FOLFOX-4 o XELOX + Placebo (n=701)	FOLFOX-4 o XELOX + Bevacizumab (n=699)	Valore di p
Endpoint primario			
PFS mediana**	8,0	9,4	0,0023
Hazard ratio (IC 97.5%) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Endpoint secondari			
PFS mediana (in trattamento)**	7,9	10,4	<0,0001
Hazard ratio (IC 97.5%)	0,63 (0,52-0,75)		
Tasso di risposta globale (valutazione dello sperimentatore)**	49,2%	46,5%	
Sopravvivenza mediana globale*	19,9	21,2	0,0769
Hazard ratio (IC 97.5%)	0,89 (0,76-1,03)		

* Sopravvivenza globale al limite clinico del 31 gennaio 2007

** Analisi primaria al limite clinico del 31 gennaio 2006

^a relative al braccio di controllo

Nel sottogruppo in trattamento con FOLFOX, la PFS mediana era di 8,6 mesi nei pazienti trattati con placebo e di 9,4 mesi in quelli trattati con bevacizumab, HR=0,89, IC 97,5%=[0,73; 1,08]; valore di p =0,1871, mentre i risultati corrispondenti nel sottogruppo trattato con XELOX erano 7,4 vs. 9,3 mesi, HR=0,77, IC 97,5% =[0,63; 0,94]; valore di p =0,0026.

Nel sottogruppo in trattamento con FOLFOX la sopravvivenza globale mediana era di 20,3 mesi nei pazienti trattati con placebo e di 21,2 mesi in quelli trattati con bevacizumab, HR=0,94, IC 97,5%=[0,75; 1,16]; valore di p =0,4937, mentre i risultati corrispondenti nel sottogruppo trattato con XELOX erano 19,2 vs. 21,4 mesi, HR=0,84, IC 97,5% =[0,68; 1,04]; valore di p =0,0698.

ECOG E3200

Questo era uno studio di fase III randomizzato, controllato in aperto per valutare Avastin 10 mg/kg in combinazione con leucovorin e 5-fluorouracile in bolo seguiti da 5-fluorouracile infusione con oxaliplatino e.v. (FOLFOX-4), somministrati a cicli di 2 settimane in pazienti già precedentemente trattati (seconda linea) con carcinoma coloretale avanzato. Nei bracci con chemioterapia, il regime FOLFOX-4 era utilizzato alle stesse dosi e lo stesso schema mostrato nella tabella 4 per lo studio NO16966.

Il parametro primario dello studio per la valutazione dell'efficacia era la sopravvivenza globale definita come il tempo tra la randomizzazione e la morte per qualsiasi causa. Sono stati randomizzati ottocentoventinove pazienti (292 FOLFOX-4, 293 Avastin + FOLFOX-4 e 244 Avastin monoterapia). L'aggiunta di Avastin al regime FOLFOX-4 ha prolungato in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza. Sono stati osservati anche miglioramenti statisticamente significativi nella sopravvivenza libera da progressione e nel tasso di risposta obiettiva (vedere tabella 6).

Tabella 6 Risultati di efficacia per lo studio E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin ^a
Numero di pazienti	292	293
<u>Sopravvivenza globale</u>		
Mediana (mesi)	10,8	13,0
intervallo di confidenza 95%	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Hazard ratio ^b	0,751 (valore di p = 0,0012)	
<u>Sopravvivenza libera da progressione</u>		
Mediana (mesi)	4,5	7,5
Hazard ratio	0,518 (valore di p < 0,0001)	
<u>Tasso di risposta obiettiva</u>		
tasso	8,6%	22,2%
	(valore di p < 0,0001)	

a 10 mg/kg ogni 2 settimane

b relativamente al braccio di controllo

Non è stata osservata alcuna differenza significativa nella durata della sopravvivenza globale tra i pazienti che hanno ricevuto Avastin in monoterapia e i pazienti trattati con FOLFOX-4. La sopravvivenza libera da progressione e il tasso di risposta obiettiva erano inferiori nel braccio con Avastin in monoterapia rispetto al braccio con FOLFOX-4.

Il beneficio del trattamento ripetuto con Avastin in pazienti con carcinoma metastatico coloretale che sono stati esposti a Avastin in terapie precedenti non è stato valutato con studi clinici randomizzati.

Carcinoma mammario metastatico (CMm)

Lo studio E2100 è uno studio clinico multicentro, a disegno aperto, randomizzato, con controllo attivo, che ha valutato Avastin in combinazione con paclitaxel per il carcinoma mammario metastatico o con ricaduta loco-regionale su pazienti che non sono stati precedentemente trattati con chemioterapia per la malattia metastatica e per la ricaduta loco-regionale. I pazienti sono stati randomizzati a paclitaxel da solo (90 mg/m² in infusione e.v. di 1 ora una volta alla settimana per tre settimane ogni quattro) o in combinazione con Avastin (10 mg/kg in infusione e.v. ogni due settimane). Si è consentita una precedente terapia ormonale per il trattamento della malattia metastatica. La terapia adiuvante con un tassano è stata permessa solo se completata almeno 12 mesi prima dell'inclusione nello studio. Tra i 722 pazienti dello studio, la maggioranza dei pazienti presentava malattia HER2-negativa (90%), con un piccolo numero di pazienti che aveva uno stato HER2 sconosciuto (8%) o confermato positivo (2%) che erano stati precedentemente trattati o che erano stati considerati non candidabili alla terapia con trastuzumab. Inoltre, il 65% dei pazienti aveva ricevuto una precedente chemioterapia adiuvante, a base di tassano nel 19% dei casi e antracicline nel 49% dei casi. Sono stati esclusi i pazienti con metastasi al sistema nervoso centrale, comprese le lesioni al cervello precedentemente trattate o resecate.

Nello studio E2100, i pazienti sono stati trattati fino a progressione della malattia. Nei casi che richiedevano una precoce interruzione della chemioterapia, il trattamento con Avastin in monoterapia è proseguito fino a progressione di malattia. Le caratteristiche dei pazienti sono risultate simili tra i due bracci dello studio. L'obiettivo primario dello studio è stato la sopravvivenza libera da

progressione (SLP), in base alla valutazione della progressione della malattia da parte degli sperimentatori dello studio. I risultati di questo studio sono riportati nella tabella 7.

Tabella 7 Risultati di efficacia dello studio E2100

	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel + Avastin (n=368)
Sopravvivenza libera da progressione (mesi)^{a,b}		
Mediana	6,7	13,3
Hazard ratio		0,48
IC 95%		(0,39; 0,59)
Valore di p (test di log-rank)		P< 0,0001
Sopravvivenza globale (mesi)^c		
Mediana	23,8	25,7
Hazard ratio		0,82
IC 95%		(0,66; 1,03)
Valore di p (test di log-rank)		0,082

IC = Intervallo di confidenza

^a Analisi intent to treat

^b valutata dagli sperimentatori dello studio

^c basato su un'analisi esplorativa dei dati immaturi relativi alla sopravvivenza globale, con 70% degli eventi richiesti per l'analisi finale.

Il beneficio clinico di Avastin valutato in termini di SLP è stato osservato in tutti i sottogruppi predefiniti analizzati (inclusi l'intervallo libero da malattia, il numero dei siti metastatici, la precedente assunzione di chemioterapia adiuvante e lo stato del recettore per gli estrogeni (RE)). In un'analisi esplorativa, il grado del beneficio di Avastin è stato meno pronunciato nel sottogruppo di pazienti con età > di 65 anni.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

La sicurezza e l'efficacia di Avastin in aggiunta a chemioterapia a base di platino nel trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non squamocellulare sono state esaminate negli studi E4599 e BO17704. Nello studio E4599 è stato dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale con una dose di bevacizumab di 15 mg/Kg una volta ogni 3 settimane. Lo studio BO17704 ha dimostrato che entrambi i dosaggi di bevacizumab di 7,5 mg/kg e di 15 mg/kg una volta ogni 3 settimane aumentano la sopravvivenza libera da progressione e il tasso di risposta. A causa della breve durata del follow-up nello studio BO17704 non si possono trarre conclusioni riguardo al beneficio in termini di sopravvivenza globale.

Lo studio E4599 era uno studio clinico multicentrico, in aperto, randomizzato, controllato rispetto a un farmaco attivo per la valutazione di Avastin come trattamento in prima linea di pazienti con NSCLC localmente avanzato (stadio IIIb con effusione pleurica maligna) metastatico o in ricaduta con istologia non a cellule squamose predominanti.

I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con chemioterapia a base di platino (paclitaxel 200 mg/m² e carboplatino AUC = 6,0 entrambi per infusione e.v.) (PC) nel giorno 1 di ogni ciclo da 3 settimane fino a 6 cicli oppure PC in associazione con Avastin al dosaggio di 15 mg/kg per infusione e.v. al giorno 1 di infusione di ogni ciclo di 3 settimane. Al completamento dei 6 cicli di chemioterapia con carboplatino-paclitaxel o alla sospensione precoce della chemioterapia, i pazienti nel braccio Avastin + carboplatino-paclitaxel hanno continuato a ricevere Avastin come monoterapia ogni 3 settimane fino alla progressione della malattia. Sono stati randomizzati 878 pazienti nei due bracci.

Durante lo studio, dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento in studio, il 32,2% (136/422) ha ricevuto 7-12 somministrazioni di Avastin e il 21,1% (89/422) ha ricevuto 13 o più somministrazioni di Avastin.

L'endpoint principale era la durata della sopravvivenza. I risultati sono presentati nella Tabella 8.

Tabella 8 Risultati di efficacia dello studio E4599

	Braccio 1	Braccio 2
	Carboplatino/ paclitaxel	Carboplatino/ paclitaxel + Avastin 15 mg/kg ogni 3 settimane
<u>Numero di pazienti</u>	444	434
<u>Sopravvivenza globale</u> Mediana (mesi) Hazard ratio	10,3	12,3 0,80 (p=0,003) IC al 95% (0,69, 0,93)
<u>Sopravvivenza libera da progressione</u> Mediana (mesi) Hazard ratio	4,8	6,4 0,65 (p< 0,0001) IC al 95% (0,56, 0,76)
<u>Tasso di risposta globale</u> Tasso (percentuale)	12,9	29,0 (p< 0,0001)

In un'analisi esplorativa, il beneficio di Avastin sulla sopravvivenza globale è risultato meno rilevante nel sottogruppo di pazienti che non presentava istologia di adenocarcinoma.

Lo studio BO17704 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, di fase III su Avastin in aggiunta a cisplatino e gemcitabina rispetto a placebo, cisplatino e gemcitabina in pazienti con NSCLC localmente avanzato (stadio III b con metastasi nei linfonodi sopraclavicolari o effusione maligna pleurica o pericardica), metastatico o in ricaduta non squamocellulare, che non avevano ricevuto precedente chemioterapia. L'endpoint principale era la sopravvivenza libera da progressione (PFS, Progression Free Survival).

I pazienti sono stati randomizzati alla chemioterapia a base di platino, cisplatino 80 mg/m² per infusione e.v. al giorno 1 e gemcitabina 1250 mg/m² per infusione e.v. ai giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 3 settimane fino a 6 cicli (CG) con placebo oppure a CG con Avastin alla dose di 7,5 o 15 mg/kg per infusione e.v. al giorno 1 di ogni ciclo di 3 settimane. Nei bracci con Avastin, i pazienti potevano ricevere Avastin come monoterapia ogni 3 settimane fino alla progressione della malattia o fino alla comparsa di tossicità intollerabile. I risultati dello studio hanno mostrato che il 94% (277/296) dei pazienti eleggibili continuavano a ricevere bevacizumab come monoterapia al ciclo 7.

I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 9.

Tabella 9 Risultati di efficacia dello studio BO17704

	Cisplatino/gemcitabina + placebo	Cisplatino/gemcitabina + Avastin 7,5 mg/kg ogni 3 settimane	Cisplatino/gemcitabina + Avastin 15 mg/kg ogni 3 settimane
Numero di pazienti	347	345	351
<u>Sopravvivenza libera da progressione</u>			
Mediana (mesi)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Hazard ratio		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
<u>Tasso della migliore risposta globale^a</u>	20,1%	34,1% (p< 0,0001)	30,4% (p=0,0023)

a pazienti con malattia misurabile all'ingresso

Carcinoma renale avanzato e/o metastatico (CRm)

Avastin in combinazione con interferone alfa-2a per il trattamento in prima linea del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (BO17705)

Si è trattato di uno studio di fase III randomizzato in doppio cieco effettuato per valutare l'efficacia e la sicurezza di Avastin in combinazione con interferone (IFN) alfa-2a (Roferon[®]) rispetto a interferone (IFN) alfa-2a da solo nel trattamento in prima linea del CRm. I 649 pazienti randomizzati (641 trattati) avevano un Karnofsky Performance Status (KPS) \geq 70%, nessuna metastasi a livello del SNC e un'adeguata funzione d'organo. I pazienti erano nefrectomizzati per carcinoma renale primario. Avastin è stato somministrato al dosaggio di 10 mg/kg ogni 2 settimane fino a progressione di malattia. IFN alfa-2a è stato somministrato per un massimo di 52 settimane o fino a progressione di malattia alla dose iniziale raccomandata di 9 MIU tre volte alla settimana, permettendo una riduzione della dose fino a 3 MIU tre volte alla settimana in 2 passaggi. I pazienti sono stati stratificati per paese e score di Motzer e i bracci di trattamento sono risultati ben bilanciati relativamente ai fattori prognostici. Alla data di cut-off, si erano verificati 505 episodi di progressione, 111 pazienti erano rimasti in trattamento, 287 avevano interrotto il trattamento (le interruzioni del trattamento durante lo studio a causa di eventi avversi sono state il 12% con IFN alfa-2a vs. il 28% con IFN alfa-2a + Avastin) e 251 erano deceduti. Novantasette (97) pazienti nel braccio IFN alfa-2a e 131 nel braccio Avastin avevano ridotto la dose di IFN alfa-2a da 9 MIU a 6 o 3 MIU tre volte a settimana come previsto nel protocollo. La riduzione della dose di IFN alfa-2a non sembra influenzare l'efficacia della combinazione di Avastin e IFN alfa-2a sulla base dei tassi di SLP libera da eventi nel corso del tempo, come mostrato dall'analisi dei sottogruppi. I 131 pazienti del braccio Avastin + IFN alfa-2a che hanno ridotto e mantenuto la dose di IFN alfa-2a a 6 o 3 MIU durante lo studio, hanno mostrato a 6, 12 e 18 mesi tassi di SLP libera da eventi rispettivamente di 73, 52 e 21%, in confronto a 61, 43 e 17% della popolazione totale di pazienti che ha ricevuto Avastin + IFN alfa-2a. L'aggiunta di Avastin a IFN alfa-2a ha aumentato significativamente la SLP e il tasso di risposta tumorale obiettiva (tabella 10). I dati di sopravvivenza globale (SG) non erano maturi al momento dell'*interim analysis*.

Tabella 10 Risultati di efficacia dello studio BO17705

	BO17705	
	Placebo+ IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Numero di pazienti	322	327
<u>Sopravvivenza libera da progressione</u>		
Mediana (mesi)	5,4	10,2
Hazard ratio	0,63	
95% IC	0,52; 0,75 (valore di p < 0,0001)	
Tasso di risposta obiettiva (%) nei pazienti con malattia misurabile		
n	289	306
Tasso di risposta	12,8%	31,4%
	(valore di p < 0,0001)	

^a Interferone alfa-2a 9 MIU 3 volte alla settimana

^b Bevacizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane

AVF2938

Si è trattato di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, di fase II finalizzato a studiare Avastin 10 mg/kg ogni 2 settimane rispetto ad Avastin allo stesso dosaggio in combinazione con erlotinib 150 mg al giorno, in pazienti con carcinoma renale metastatico a cellule chiare. In questo studio un totale di 104 pazienti è stato randomizzato al trattamento, 53 con Avastin 10 mg/kg ogni 2 settimane più placebo e 51 con Avastin 10 mg/kg ogni 2 settimane più erlotinib 150 mg al giorno. L'analisi dell'*endpoint* primario non ha mostrato differenze tra il braccio Avastin + placebo e il braccio Avastin + erlotinib (SLP mediana 8,5 rispetto a 9,9 mesi). Sette pazienti in ciascun braccio hanno avuto una risposta obiettiva. L'aggiunta di erlotinib a bevacizumab non si è tradotta in un miglioramento della SG (HR 1,764; p = 0,1789), della durata della risposta obiettiva (6,7 verso 9,1 mesi) o del tempo alla progressione dei sintomi (HR = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890

Si è trattato di uno studio randomizzato di fase II effettuato per confrontare l'efficacia e la sicurezza di bevacizumab verso placebo. Un totale di 116 pazienti è stato randomizzato a ricevere bevacizumab alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane (n=39), 10 mg/kg ogni 2 settimane (n=37) o placebo (n=40). L'*interim analysis* ha mostrato che vi è stato un prolungamento significativo del tempo alla progressione della malattia nel gruppo trattato con 10 mg/kg rispetto al gruppo placebo (hazard ratio 2,55; p < 0,001). Si è verificata una piccola differenza, al limite della significatività, tra il tempo alla progressione della malattia nel gruppo alla dose di 3 mg/kg e quello nel gruppo placebo (hazard ratio 1,26; p=0,053). Quattro pazienti hanno avuto una risposta obiettiva (parziale), e tutti questi avevano assunto bevacizumab alla dose di 10 mg/kg; il tasso di risposta obiettiva per la dose di 10 mg/kg è stato del 10%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sono disponibili i dati farmacocinetici relativi al bevacizumab raccolti in otto studi clinici effettuati su pazienti con neoplasie solide. In tutti gli studi clinici il bevacizumab è stato somministrato in infusione e.v. La velocità di infusione è dipesa dalla tollerabilità, con una durata iniziale di infusione pari a 90 minuti. Il profilo farmacocinetico di bevacizumab è risultato lineare a dosaggi da 1 a 10 mg/kg.

Assorbimento

Non pertinente.

Distribuzione

Sulla base dell'analisi farmacocinetica effettuata su una popolazione di 491 soggetti trattati con Avastin una volta alla settimana, ogni 2 settimane o ogni 3 settimane, a dosaggi compresi tra 1 e 20 mg/kg, il volume del compartimento centrale (V_c) è stato di 2,92 l. I dati emersi indicano inoltre

che, dopo correzione in base al peso corporeo, i soggetti di sesso maschile presentano un V_c maggiore (+ 22%) rispetto ai soggetti di sesso femminile.

Metabolismo

Dall'analisi del metabolismo del bevacizumab in conigli trattati con una singola dose e.v. di ^{125}I -bevacizumab, è emerso un profilo metabolico simile a quello atteso per una molecola di IgG nativa, che non si lega al VEGF. Il metabolismo e l'eliminazione di bevacizumab è simile a quello delle IgG endogene, quindi primariamente attraverso il catabolismo proteolitico in ogni parte del corpo, incluse le cellule endoteliali e non si basa primariamente sull'eliminazione attraverso i reni e il fegato. Il legame delle IgG al recettore FcRn determina una protezione dal metabolismo cellulare e una lunga emivita terminale.

Eliminazione

La clearance del bevacizumab è stata di 0,231 l/die. Il volume del compartimento centrale (V_c) e la clearance corrispondono ad un'emivita iniziale di 1,4 giorni e ad un'emivita terminale di circa 20 giorni. Questo valore dell'emivita è in linea con il valore di emivita terminale di eliminazione relativa alle IgG umane endogene, che oscilla tra i 18 e i 23 giorni. Nei pazienti con un basso valore dell'albumina (≤ 29 g/l) e un elevato valore della fosfatasi alcalina (≥ 484 U/l) (entrambi marker di gravità della malattia), la clearance è stata superiore del 20% circa rispetto ai pazienti che presentavano valori di laboratorio nella norma.

Farmacocinetica in particolari popolazioni di pazienti

La farmacocinetica di popolazione è stata analizzata per valutare gli effetti delle caratteristiche demografiche. Dai risultati di tale analisi non è emersa una differenza significativa nella farmacocinetica del bevacizumab in base all'età.

Bambini e adolescenti: non sono stati effettuati studi per analizzare la farmacocinetica del bevacizumab in pazienti pediatrici.

Insufficienza renale: non sono stati effettuati studi per analizzare la farmacocinetica del bevacizumab in pazienti con insufficienza renale dal momento che i reni non sono un organo fondamentale per il metabolismo o l'escrezione del bevacizumab.

Insufficienza epatica: non sono stati effettuati studi per analizzare la farmacocinetica del bevacizumab in pazienti con insufficienza epatica dal momento che il fegato non è un organo fondamentale per il metabolismo o l'escrezione del bevacizumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi della durata massima di 26 settimane effettuati su scimmie cynomolgus, è stata osservata una displasia epifisaria in animali giovani con cartilagini di accrescimento aperte, a concentrazioni sieriche medie di bevacizumab inferiori alle concentrazioni terapeutiche sieriche medie attese nell'uomo. Nel coniglio, il bevacizumab ha inibito il processo di cicatrizzazione di ferite a dosi inferiori alla dose clinica proposta. Gli effetti sul processo di cicatrizzazione di ferite sono risultati però del tutto reversibili.

Non sono stati effettuati studi per valutare il potenziale mutagenico e carcinogenico di bevacizumab.

Non sono stati effettuati studi specifici sull'animale per valutare l'effetto sulla fertilità. È comunque lecito attendersi un effetto avverso sulla fertilità della donna, in quanto gli studi effettuati sull'animale circa la tossicità legata alla somministrazione di dosi multiple hanno fatto rilevare un'inibizione della maturazione dei follicoli ovarici e una riduzione/assenza di corpi lutei, con la conseguente riduzione del peso di ovaie e utero, nonché del numero di cicli mestruali.

Il bevacizumab è risultato embriotossico e teratogeno nel coniglio. Gli effetti osservati hanno incluso riduzione del peso materno e fetale, aumento del numero di riassorbimenti fetali e maggior incidenza di specifiche malformazioni gravi e di malformazioni dello scheletro fetale. Esiti fatali a carico del

feto sono stati osservati a tutti i dosaggi osservati; la dose più bassa somministrata ha determinato concentrazioni sieriche medie di circa 3 volte maggiori rispetto a quelle rilevabili nell'uomo in seguito alla somministrazione di 5 mg/kg ogni 2 settimane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trealosio diidrato
Sodio fosfato
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Quando bevacizumab viene diluito con soluzioni di glucosio (5%), si osserva un profilo di degradazione dipendente dalla concentrazione.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 48 ore a temperatura compresa tra 2°C e 30°C in una soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui l'utilizzo non fosse immediato, l'utente è da ritenersi responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione, che normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).
Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini monouso (vetro di Tipo I), con tappi in gomma butilica, contenenti 100 mg di bevacizumab in 4 ml di concentrato per soluzione per infusione.
Flaconcini monouso (vetro di Tipo I), con tappi in gomma butilica, contenenti 400 mg di bevacizumab in 16 ml di concentrato per soluzione per infusione.

Confezioni da 1 flaconcino contenente 4 ml.
Confezioni da 1 flaconcino contenente 16 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avastin non contiene conservanti antimicrobici; è quindi necessaria una certa cautela per garantire la sterilità della soluzione preparata.

Avastin deve essere preparato da un operatore sanitario professionale con una tecnica asettica. Prelevare la quantità di bevacizumab necessaria e diluire fino al volume di somministrazione opportuno con una soluzione allo 0,9% di sodio cloruro per iniezione. La concentrazione della soluzione finale di bevacizumab deve essere mantenuta entro 1,4-16,5 mg/ml.

Scartare eventuali residui rimasti nel flaconcino, poiché il prodotto non contiene conservanti. Le specialità medicinali destinate alla somministrazione per via parenterale devono essere sottoposte a un esame visivo prima di essere somministrate, onde escludere la presenza di particolato e segni di variazione di colore.

Non sono state osservate incompatibilità tra Avastin e le sacche o i set per infusione in polivinilcloruro o poliolefine.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/300/001 - flaconcino da 100 mg/4 ml
EU/1/04/300/002 - flaconcino da 400 mg/16 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12 gennaio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Genentech, Inc.
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990
USA

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056
USA

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Roche Pharma AG
Emil-Barrell-Str. 1,
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Piano di gestione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna a effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel Piano di Farmacovigilanza come concordato nella versione 4.0 del Piano di gestione del rischio presentato nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento dello stesso concordato con il CHMP.

In accordo con le linee guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, un piano di gestione del rischio aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla prossima Relazione Periodica di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR).

Inoltre, deve essere fornito un piano di gestione del rischio aggiornato

- quando si ricevono nuove informazioni che possano modificare l'attuale profilo di tollerabilità, il piano di farmacovigilanza o le attività di riduzione del rischio
- entro 60 giorni dal ricevimento di un evento importante relativamente alla farmacovigilanza o alla riduzione del rischio
- su richiesta dell'EMA.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Avastin 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Bevacizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 100 mg di bevacizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Trealosio diidrato, sodio fosfato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
100 mg
1 flaconcino da 4 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo diluizione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), OVE NECESSARIO

Questo medicinale non contiene alcun conservante

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C-8°C)
Non congelare
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/300/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Non pertinente

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Avastin 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Bevacizumab

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo diluizione

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

100 mg, 4 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Avastin 25 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione
Bevacizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 400 mg di bevacizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Trealosio diidrato, sodio fosfato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
400 mg
1 flaconcino da 16 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo diluizione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), OVE NECESSARIO

Questo medicinale non contiene alcun conservante

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C-8°C)
Non congelare
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/300/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Non pertinente

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Avastin 25 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione
Bevacizumab

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo diluizione

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

400 mg, 16 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Avastin 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione Bevacizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Avastin e a che cosa serve
2. Prima di usare Avastin
3. Come usare Avastin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Avastin
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È AVASTIN E A CHE COSA SERVE

Avastin è un medicinale utilizzato per il trattamento del carcinoma avanzato dell'intestino crasso e cioè del colon o del retto. Avastin sarà somministrato in associazione con un trattamento chemioterapico contenente un medicinale a base di fluoropirimidine.

Avastin è anche utilizzato per il trattamento del carcinoma metastatico della mammella. Quando usato per pazienti con carcinoma alla mammella, sarà somministrato con un chemioterapico chiamato paclitaxel.

Avastin è anche utilizzato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato. Avastin sarà somministrato insieme a un regime chemioterapico contenente platino.

Avastin è inoltre utilizzato per il trattamento del carcinoma avanzato del rene. Quando è usato in pazienti con carcinoma del rene, sarà somministrato con un altro tipo di farmaco chiamato interferone.

Avastin contiene il principio attivo bevacizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e si legano in modo specifico ad altre proteine specifiche nell'organismo. Il bevacizumab si lega in modo selettivo a una proteina chiamata "fattore di crescita per l'endotelio vascolare umano" (VEGF), che è presente sul rivestimento dei vasi sanguigni e linfatici dell'organismo. Il VEGF determina la crescita dei vasi sanguigni all'interno del tumore; questi vasi sanguigni forniscono al tumore sostanze nutritive e ossigeno. Una volta che il bevacizumab si lega al VEGF, gli impedisce di funzionare in modo adeguato. Ciò impedisce la crescita tumorale bloccando lo sviluppo dei vasi sanguigni che forniscono sostanze nutritive e ossigeno al tumore.

Ciascuna confezione di Avastin concentrato per soluzione per infusione contiene un flaconcino. Questo flaconcino contiene 4 ml o 16 ml di un concentrato liquido sterile, di aspetto leggermente opaco, da incolore a marrone chiaro. Il concentrato deve essere diluito prima dell'uso per ottenere una soluzione per infusione endovenosa.

2. PRIMA DI USARE AVASTIN

Non usi Avastin:

- se è allergico (ipersensibile) al bevacizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Avastin.
- se è allergico (ipersensibile) ai prodotti derivati da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) o ad altri anticorpi ricombinanti umani o umanizzati.
- se ha un tumore al cervello che non è stato trattato.
- se è incinta.

Faccia attenzione con Avastin soprattutto:

- se ha condizioni che causano infiammazione all'addome (ad esempio diverticolite, ulcere gastriche, colite associata a chemioterapia), poiché Avastin può aumentare il rischio di formazione di perforazione addominale.
- se deve essere sottoposto a un'operazione, se è stato sottoposto a chirurgia maggiore negli ultimi 28 giorni o se ha una ferita chirurgica non ancora cicatrizzata; in questi casi non deve assumere questo farmaco perché Avastin può aumentare il rischio di sanguinamento o di problemi nel processo di cicatrizzazione dopo intervento chirurgico.
- se soffre di pressione sanguigna elevata non ben controllata mediante farmaci per la pressione sanguigna, poiché Avastin può aumentare l'incidenza di pressione sanguigna elevata. Il medico dovrà accertarsi che la sua pressione sanguigna sia sotto controllo prima di iniziare il trattamento con Avastin.
- se soffre di pressione sanguigna elevata, perché potrebbe correre un rischio maggiore di avere proteine nelle urine.
- se ha più di 65 anni e ha avuto in passato formazione di coaguli di sangue nelle arterie (un tipo di vaso sanguigno), poiché questi fattori possono aumentare il rischio di ulteriori coaguli di sangue nelle arterie.
- se lei o altri membri della sua famiglia tendete a soffrire di problemi di coagulazione o se lei sta assumendo farmaci per fluidificare il sangue per il trattamento di coaguli di sangue.
- se ha avuto sangue nella tosse o nello sputo o emorragie nei polmoni.
- se è stato mai sottoposto a terapia con antracicline (ad esempio doxorubicina, un tipo particolare di chemioterapia utilizzata per il trattamento di alcuni tumori) o a radioterapia toracica o se ha delle malattie cardiache, poiché Avastin può aumentare il rischio di sviluppare una insufficienza cardiaca.

Si rivolga al medico anche se questi eventi l'hanno riguardata in passato.

Uso di Avastin con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Informi il medico se ha ricevuto di recente o sta ricevendo una radioterapia.

Gravidanza e allattamento

Se è incinta non deve usare Avastin. Avastin può recare danni al bambino non ancora nato, in quanto può interrompere la formazione di nuovi vasi sanguigni. Il medico le consiglierà di utilizzare adeguate misure di contraccezione durante la terapia con Avastin e per almeno 6 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose di Avastin.

Se è incinta, scopre di essere incinta nel corso del trattamento con Avastin o sta pianificando di avere un bambino nell'immediato futuro, ne parli immediatamente con il medico.

Non deve allattare al seno il suo bambino durante il trattamento con Avastin e per almeno 6 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose di Avastin, poiché Avastin può interferire con la crescita e lo sviluppo del suo bambino.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Avastin non ha dimostrato di interferire con la capacità di guidare veicoli o usare strumenti o macchinari.

3. COME USARE AVASTIN

Dosaggio e frequenza di somministrazione

Il dosaggio di Avastin necessario dipende dal suo peso corporeo e dal tipo di tumore che deve essere trattato. Il dosaggio raccomandato è di 5, 7,5, 10 o 15 mg per chilogrammo di peso corporeo. Il medico le prescriverà Avastin al dosaggio appropriato per lei. Il trattamento con Avastin le verrà somministrato una volta ogni 2 o 3 settimane. Il numero di infusioni che riceverà dipenderà dalla sua risposta al trattamento; comunque, deve continuare il trattamento fino a quando Avastin non riuscirà più a bloccare la crescita del suo tumore. Il medico la informerà di ciò.

Modo e via di somministrazione

Avastin è un concentrato per soluzione per infusione. A seconda del dosaggio che le verrà prescritto, una parte del contenuto del flaconcino di Avastin o l'intero flaconcino saranno diluiti con una soluzione di salina prima dell'uso. Un medico o un infermiere le somministrerà questa soluzione diluita di Avastin con un'infusione endovenosa. La prima infusione le verrà somministrata nell'arco di 90 minuti. Se questa sarà ben tollerata, la seconda infusione potrà essere somministrata nell'arco di 60 minuti. Le infusioni successive le potrebbero essere somministrate nell'arco di 30 minuti.

La somministrazione di Avastin deve essere interrotta temporaneamente:

- se insorgono problemi di pressione sanguigna elevata grave, che richiedano un trattamento con medicinali per controllare la pressione sanguigna,
- se lei ha problemi di cicatrizzazione dopo intervento chirurgico,
- se lei deve essere sottoposto a un'operazione chirurgica.

La somministrazione di Avastin deve essere interrotta definitivamente se insorge uno dei seguenti problemi:

- pressione sanguigna elevata grave che non si riesca a tenere sotto controllo con farmaci adatti, oppure aumento improvviso e rilevante della pressione sanguigna,
- proteine nelle urine associate a edema,
- perforazione della parete intestinale,
- una connessione anormale tubolare o un passaggio fra trachea ed esofago, o fra organi interni e cute o altri tessuti che non sono normalmente connessi, e che sono giudicati dal medico come gravi,
- coaguli di sangue nelle arterie,
- coaguli di sangue nelle vene polmonari,
- sanguinamento grave di qualunque tipo.

Se viene somministrata una dose eccessiva di Avastin:

- Lei potrebbe manifestare un forte mal di testa. In questo caso, si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

Se si dimentica di prendere una dose di Avastin:

- Il medico deciderà il momento più opportuno per farle assumere la dose successiva di Avastin. Deve discutere di ciò con il medico.

Se interrompe il trattamento con Avastin:

Interrompere il trattamento con Avastin potrebbe far cessare l'azione di contenimento della crescita tumorale. Non interrompa il trattamento con Avastin prima di averne parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo farmaco, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Avastin può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono stati osservati in pazienti trattati con Avastin associato a chemioterapia. Ciò non significa che tali effetti indesiderati siano stati necessariamente determinati da Avastin.

Gli effetti indesiderati classificati come molto comuni sono stati osservati in più di 1 paziente su 10. Gli effetti indesiderati classificati come comuni sono stati osservati in 1 paziente su 10 al massimo.

Se dovesse manifestare uno degli effetti indesiderati descritti sotto, chiedi immediatamente aiuto.

Gli effetti indesiderati **comuni (fino a 1 paziente su 10)** più gravi sono:

- perforazione intestinale,
- sanguinamento, incluso sanguinamento nei polmoni nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule,
- arterie bloccate da un coagulo di sangue,
- vene polmonari bloccate da un coagulo di sangue.

Gli effetti indesiderati gravi che possono risultare **molto comuni (più di 1 paziente su 10)** includono:

- pressione sanguigna elevata,
- problemi di cicatrizzazione dopo intervento chirurgico,
- sensazione di intorpidimento o formicolio alle mani o ai piedi,
- riduzione del numero delle cellule del sangue, tra cui i globuli bianchi, che agiscono contro le infezioni, e le cellule che contribuiscono alla coagulazione del sangue,
- mancanza di energia o stanchezza,
- nausea e vomito.

Gli effetti indesiderati gravi che possono risultare comuni (fino a 1 paziente su 10) includono:

- riduzione del numero delle cellule del sangue, inclusi i globuli bianchi (che si può verificare con la febbre) e i globuli rossi,
- sanguinamento associato al tumore,
- mancanza di forza,
- dolori addominali,
- secchezza della bocca associata a sete e/o urine ridotte o scure,
- diarrea,
- dolore, incluso mal di testa,
- coaguli di sangue nelle vene delle gambe o difficoltà del sangue a coagulare,
- ascessi localizzati,
- infezione, e in particolare infezione nel sangue o nella vescica,
- ridotto afflusso di sangue al cervello o ictus,

- coaguli di sangue nelle arterie, che possono provocare ictus o attacco cardiaco,
- perdita di coscienza o svenimento,
- problemi cardiaci con difficoltà del respiro,
- sangue dal naso,
- aumento della frequenza cardiaca (pulsazioni),
- blocco intestinale,
- alterazione degli esami delle urine (presenza di proteine nelle urine),
- affanno o ridotti livelli di ossigeno nel sangue.

Raramente si possono manifestare effetti indesiderati come attacchi epilettici, mal di testa, confusione, disturbi della visione, o una connessione anormale tubolare fra la trachea ed il tratto di passaggio allo stomaco (esofago).

Se dovesse manifestare uno degli effetti indesiderati descritti sotto, chieda aiuto il prima possibile.

Gli effetti indesiderati **molto comuni (più di 1 paziente su 10)** non gravi includono:

- pressione sanguigna elevata,
- dolore,
- mancanza di forze,
- stitichezza, sanguinamento dalla parte più bassa dell'intestino crasso, infiammazione della bocca,
- perdita di appetito
- proteine nelle urine,
- sangue dal naso,
- febbre,
- mal di testa.

Gli effetti indesiderati **comuni (fino a 1 paziente su 10)** non gravi includono:

- fiato corto,
- sangue dal naso,
- naso che cola,
- pelle secca, desquamazione e infiammazione della pelle, variazione del colore della pelle,
- alterazioni del senso del gusto,
- problemi agli occhi (lacrimazione),

Altri effetti indesiderati **meno comuni** di ogni gravità che sono stati riportati sono: insufficienza cardiaca, sanguinamento delle mucose orale e vaginale, e una connessione anormale tubolare fra organi interni e cute o altri tessuti che non sono normalmente connessi.

Sono stati riportati casi **molto rari** di pazienti che hanno sviluppato una perforazione del setto nasale - la struttura che separa le narici.

Alcuni effetti indesiderati sono più comuni nei pazienti anziani. Questi effetti indesiderati includono coaguli di sangue nelle arterie, che possono determinare ictus o attacco cardiaco. Inoltre, i pazienti anziani corrono un rischio maggiore di manifestare una riduzione del numero di globuli bianchi e delle cellule che contribuiscono alla coagulazione del sangue. Altri effetti indesiderati riportati con frequenza più elevata in pazienti anziani sono stati diarrea, senso di malessere, mal di testa e senso di affaticamento.

Avastin può inoltre determinare delle variazioni nei risultati delle analisi di laboratorio prescritte dal medico. Queste comprendono una riduzione del numero dei globuli bianchi, in particolare dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi che aiuta a proteggere dalle infezioni), presenza di proteine nelle urine, riduzione del potassio, del sodio o del fosforo (un minerale) nel sangue, aumento della glicemia, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue (un enzima), riduzione dell'emoglobina (che si trova nei globuli rossi e trasporta l'ossigeno), che può essere grave.

5. COME CONSERVARE AVASTIN

Tenere Avastin fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno.

Non usi Avastin dopo la data di scadenza che è riportata sull'imballaggio esterno e sull'etichetta del flaconcino dopo l'abbreviazione Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Le soluzioni per infusione devono essere utilizzate immediatamente dopo essere state diluite. I residui di farmaco devono essere eliminati.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Avastin

- Il principio attivo è bevacizumab.
- Gli eccipienti sono trealosio diidrato, sodio fosfato, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Avastin e contenuto della confezione

Avastin è un liquido chiaro, da incolore a marrone chiaro in un flaconcino di vetro chiuso con un tappo di gomma. Ogni flaconcino contiene 100 mg di bevacizumab in 4 ml di soluzione o 400 mg di bevacizumab in 16 ml di soluzione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Regno Unito.

Produttore:

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germania.

Per ulteriori informazioni su Avastin, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími:+354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}