

## **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 gli eccipienti, vedere sezione 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 5-fluorouracile/acido folinico endovena o 5-fluorouracile/acido folinico/irinotecan endovena è indicato per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma del colon e del retto metastatico.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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 raccomandata di Avastin è di 5 mg/kg di peso corporeo, da somministrarsi una volta ogni 14 giorni mediante infusione endovenosa. In caso di eventi avversi si raccomanda di non ridurre la dose. Se necessario, la terapia deve essere interrotta o sospesa temporaneamente come descritto nella sezione 4.4.

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.

La dose iniziale deve essere somministrata dopo la chemioterapia; tutte le dosi successive possono essere somministrate prima o dopo la chemioterapia.

Non somministrare mediante infusione rapida endovenosa o bolo endovenoso.

Le infusioni di Avastin non devono essere somministrate o miscelate con soluzioni di glucosio (vedere sezione 6.2).

*Particolari popolazioni di pazienti*

*Bambini e adolescenti:* la sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti non sono state studiate. Avastin non deve essere somministrato ai pazienti in età pediatrica fino alla disponibilità di ulteriori dati (vedere sezione 5.3).

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

### **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

*Perforazioni gastrointestinali* (vedere sezione 4.8)

I pazienti con carcinoma del colon o del retto metastatico e con un processo infiammatorio intra-addominale possono essere maggiormente a rischio di sviluppare una perforazione gastrointestinale durante il trattamento con Avastin e chemioterapia. È pertanto opportuno osservare una certa cautela nel trattare questi pazienti. Nei pazienti che sviluppano una perforazione gastrointestinale la terapia deve essere interrotta definitivamente.

*Complicanze nel processo di cicatrizzazione* (vedere sezione 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 manifestano delle complicanze nel processo di cicatrizzazione durante il trattamento, la terapia deve essere sospesa fino a completa guarigione della cicatrice. La terapia deve essere sospesa in caso di chirurgia elettiva (vedere anche sezione 4.8).

*Ipertensione* (vedere anche sezione 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. Non esistono dati sull'effetto di Avastin nei pazienti che presentano un'ipertensione non controllata al momento di iniziare la terapia. È quindi necessario osservare una certa cautela nell'iniziare una terapia in questi pazienti. Nel corso della terapia è generalmente raccomandato il monitoraggio della pressione sanguigna.

Nei pazienti con ipertensione grave che necessitano di terapia medica è raccomandabile sospendere temporaneamente la terapia con Avastin fino al raggiungimento di un controllo adeguato della pressione sanguigna. Nel caso in cui l'ipertensione non possa essere controllata con una terapia medica, il trattamento deve essere interrotto in modo definitivo. Nei pazienti che manifestano crisi ipertensive, la terapia deve essere interrotta definitivamente.

*Proteinuria* (vedere sezione 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.

#### *Tromboembolia arteriosa (vedere sezione 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.

Durante la terapia si è osservato un rischio maggiore di sviluppare eventi tromboembolici arteriosi nei pazienti con una storia di tromboembolia arteriosa o un'età maggiore di 65 anni. 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.

#### *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 sezioni 4.3 e 4.8).

I pazienti con carcinoma del colon o del retto metastatico possono avere un rischio maggiore di sviluppare un'emorragia 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 sezione 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 grave se trattati contemporaneamente con warfarin a dosaggio pieno e Avastin.

#### *Insufficienza cardiaca congestizia (ICC)/Cardiomiopatia (vedere sezione 4.8)*

Una precedente esposizione alle antracicline e/o una precedente radioterapia toracica potrebbero costituire fattori di rischio per lo sviluppo di una ICC. Nei pazienti che presentano questi fattori di rischio è opportuna una certa cautela nell'iniziare una terapia con Avastin.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati condotti studi formali di interazione farmacologica con altri agenti antineoplastici. I dati esistenti indicano comunque che il bevacizumab non influisce in modo clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di 5-fluorouracile (5-FU), carboplatino, paclitaxel e doxorubicina.

In uno studio, le concentrazioni di irinotecan sono risultate simili nei pazienti trattati con irinotecan/5-FU/Acido folinico(IFL) da solo e combinato con bevacizumab. In un sottogruppo di pazienti (all'incirca 30 per braccio di trattamento) sono state analizzate le concentrazioni di SN38, il metabolita attivo dell'irinotecan. Le concentrazioni di SN38 sono risultate mediamente superiori del 33% nei pazienti trattati con IFL in combinazione con bevacizumab rispetto al solo regime IFL. Considerati l'elevata variabilità interpaziente e il campione limitato, non è certo che l'incremento dei livelli di SN38 osservato sia attribuibile a bevacizumab. Nei pazienti trattati con la combinazione IFL + bevacizumab è stato registrato un piccolo incremento, tra gli eventi avversi, di diarrea e leucopenia (reazioni avverse note dell'irinotecan) e un numero maggiore di riduzioni di dose dell'irinotecan.

Nei pazienti che sviluppano diarrea, leucopenia o neutropenia gravi con la somministrazione combinata di bevacizumab e irinotecan è necessario modificare il dosaggio di irinotecan, come specificato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale contenente irinotecan.

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

##### ***Gravidanza***

Non vi sono dati provenienti dall'uso del bevacizumab in donne in gravidanza. Gli studi condotti sull'animale hanno dimostrato una tossicità sulla riproduzione, incluse malformazioni (vedere sezione 5.3). È noto che le IgG attraversano la placenta, ed è prevedibile che Avastin inibisca l'angiogenesi fetale. Avastin non deve essere utilizzato in gravidanza. Le donne in età fertile devono adottare opportune misure anticoncezionali durante la terapia con bevacizumab e per almeno 6 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose di Avastin.

##### ***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 sezione 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 dell'Avastin si basa sui dati raccolti nel corso di studi clinici condotti su 1132 pazienti affetti da carcinoma del colon o del retto metastatico, tumore del polmone non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, carcinoma mammario metastatico e cancro della prostata resistente alla terapia ormonale, trattati con Avastin in monoterapia o in combinazione con la chemioterapia.

Gli eventi avversi più gravi osservati sono stati i seguenti:

- perforazione gastrointestinale (vedere sezione 4.4),
- emorragia (vedere sezione 4.4),
- tromboembolia arteriosa (vedere sezione 4.4).

Gli eventi avversi più frequentemente osservati in tutti gli studi clinici condotti su pazienti trattati con Avastin associato o meno a chemioterapia sono stati: astenia, diarrea, nausea e dolore NOS (non altrimenti specificato).

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

In uno studio randomizzato di fase III, condotto in doppio cieco e con controllo attivo in pazienti con carcinoma del colon o del retto (studio AVF2107g), 396 pazienti sono stati trattati con IFL + placebo (braccio 1), 392 pazienti con IFL + Avastin (braccio 2) e 109 pazienti con 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/AF) + Avastin (braccio 3). In uno studio di fase II - randomizzato, condotto in doppio cieco e con controllo attivo (studio AVF2192g) - è stata valutata la sicurezza di Avastin in 204 pazienti affetti da carcinoma del colon o del retto metastatico, non ritenuti candidati ottimali alla terapia di prima linea con irinotecan. Di questi pazienti, 104 sono stati trattati con la combinazione 5-FU/AF + placebo (braccio 1) e 100 con la combinazione 5-FU/AF + Avastin (braccio 2). Il profilo di sicurezza di questi due studi è descritto nella tabella sottostante tabella 1:

**Tabella 1. Profilo di sicurezza degli studi AVF2107g e AVF2192g**

	AVF2107g		AVF2192g	
	IFL + placebo N=396	IFL + Avastin N=392	5-FU/AF + placebo N=104	5-FU/AF + Avastin N=100
Decessi nei 60 giorni dopo la randomizzazione	4,9%	3,0%	13,5%	5,0%
Durata mediana del periodo di osservazione della sicurezza (settimane)	28	40	23	31
Eventi avversi gravi ad esito fatale	2,8%	2,6%	6,7%	4,0%
Eventi avversi che hanno determinato l'interruzione della terapia	7,1%	8,4%	11,5%	10,0%

*I dati non sono stati corretti in base al differente tempo di trattamento*

Gli eventi avversi di grado 3 e 4 (indipendentemente dalla relazione causale) osservati in  $\geq 10\%$  e in  $\geq 1\%$ - $< 10\%$  dei pazienti trattati con Avastin, in confronto ai gruppi di controllo, negli studi di fase III e II (AVF2107g, AVF2192g) nel carcinoma del colon e del retto metastatico sono descritti nella tabella 2:

**Tabella 2. Eventi avversi di grado 3 e 4 (indipendentemente dalla relazione causale e verificatesi con una incidenza più elevata  $\geq 2\%$  nel braccio trattato con Avastin rispetto al gruppo di controllo) osservati in  $\geq 10\%$  e  $\geq 1\%$  -  $< 10\%$  dei pazienti trattati con Avastin: studi AVF2107g e AVF2192g**

Frequenza degli eventi avversi Classificazione organi	AVF2107g IFL+Avastin	AVF2192g 5-FU/AF + Avastin
$\geq 10\%$ Alterazioni cardiache		Ipertensione
$\geq 1\%$ e $<10\%$ Alterazioni cardiache	Ipertensione	
Alterazioni del sangue e del sistema linfatico	Leukopenia	
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	Dolore	Astenia Dolore
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Diarrea Dolore addominale	
Infezioni e infestazioni		Sepsi Ascesso

<b>Alterazioni del sistema nervoso</b>		Ischemia cerebrale Sincope
<b>Alterazioni del sistema vascolare</b>	Trombosi venosa profonda Tromboembolismo (arterioso)*	Tromboembolismo (arterioso)*
*Questo dato si riferisce a una serie di eventi tromboembolici di origine arteriosa raggruppati, inclusi infarto del miocardio, ictus cerebrale, ischemia cerebrale e altre tromboembolie arteriose. I dati non sono stati corretti in base al differente tempo di trattamento		

Gli eventi avversi di tutti i gradi (indipendentemente dalla relazione causale) osservati in  $\geq 10\%$  e  $\geq 1\%$  -  $<10\%$  dei pazienti trattati con Avastin, in confronto ai gruppi di controllo, negli studi di fase III e II (AVF2107g, AVF2192g) nel carcinoma del colon e del retto metastatico sono descritti nella tabella 3:

**Tabella 3. Eventi avversi di tutti i gradi (indipendentemente dalla relazione causale e verificatisi con una incidenza più elevata  $\geq 10\%$  nel braccio trattato con Avastin rispetto al gruppo di controllo) osservati in  $\geq 10\%$  e  $\geq 1\%$  -  $<10\%$  dei pazienti trattati con Avastin rispetto ai gruppi di controllo: studi AVF2107g e AVF2192g**

Frequenza degli eventi avversi Classificazione organi	AVF2107g IFL+Avastin	AVF2192g 5-FU/AF + Avastin
<b><math>\geq 10\%</math></b>		
<b>Alterazioni cardiache</b>	Ipertensione	Ipertensione
<b>Alterazioni dell'apparato gastrointestinale</b>	Emorragia rettale Stomatite Stipsi	Stomatite
<b>Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione</b>	Dolore	Astenia Dolore Piressia
<b>Alterazioni del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia	
<b><math>\geq 1</math> e <math>&lt;10\%</math></b>		
<b>Disturbi oculari</b>	Disturbi agli occhi	
<b>Alterazioni del sistema nervoso</b>	Disgeusia	
<b>Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino</b>	Epistassi Dispnea Rinite	
<b>Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Dermatite esfoliativa Alterata colorazione cute Pelle secca	
I dati non sono stati corretti in base al differente tempo di trattamento		

Gli eventi avversi elencati di seguito sono stati osservati in pazienti trattati con Avastin, e sono potenzialmente correlati alla terapia con Avastin.

*Perforazione gastrointestinale (vedere sezione 4.4)*

La terapia con Avastin è stata associata a gravi episodi di perforazione gastrointestinale in pazienti affetti da carcinoma del colon o del retto metastatico.

Negli studi clinici condotti nel carcinoma del colon o del retto metastatico, la perforazione gastrointestinale è stata osservata nel 1,4%-2,0% dei pazienti trattati con Avastin. Di questi, lo 0,4%-1% ha avuto esito fatale. 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 del colon con ascesso addominale ed esito fatale. Il quadro clinico comune in tutti i casi è stata un'infezione addominale dovuta a ulcera gastrica, necrosi tumorale, diverticolite o colite associata alla chemioterapia.

#### *Processo di cicatrizzazione (vedere sezione 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 sul carcinoma del colon o del retto metastatico. Negli studi sul carcinoma del colon o del retto metastatico, i pazienti sottoposti ad un intervento chirurgico per il tumore tra i 28 e i 60 giorni precedenti l'inizio della terapia con Avastin, non hanno presentato un rischio maggiore di emorragia postoperatoria o di complicanze nel processo di cicatrizzazione, durante il trattamento, in confronto ai pazienti dei bracci di controllo. Eventi avversi consistenti in emorragia postoperatoria o complicanze nel processo di cicatrizzazione sono stati registrati nel 10%-20% dei pazienti trattati con Avastin che sono stati sottoposti ad intervento chirurgico maggiore durante il trattamento.

#### *Iperensione (vedere sezione 4.4)*

Nei pazienti trattati con Avastin è stata osservata una maggior incidenza di ipertensione. Generalmente l'ipertensione è stata trattata con anti-ipertensivi orali, quali inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, diuretici e calcio-antagonisti. Tale evento ha determinato in rari casi l'interruzione della terapia (0,7% di tutti i pazienti trattati con Avastin) o il ricovero, e in un caso (0,1%) un'encefalopatia ipertensiva. 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.

Negli studi clinici sul carcinoma del colon e del retto metastatico, una ipertensione di qualsiasi intensità si è manifestata nel 22,4%-32,0% dei pazienti trattati con Avastin. Iperensione di grado 3 (che ha richiesto una terapia anti-ipertensiva orale) è stata riscontrata nell'11,0%-16,0% dei pazienti trattati con Avastin. Nessun caso di crisi ipertensiva (grado 4) è stato riportato. Dopo 24 settimane di trattamento, la variazione media della pressione arteriosa (PA) rispetto al valore basale nei pazienti trattati con Avastin è variata da +4,1 a +5,4 mmHg per la PA diastolica e tra +5,5 e +8,4 mmHg per la PA sistolica.

#### *Proteinuria (vedere sezione 4.4)*

Proteinuria è stata riportata come evento avverso nel 23,3% di tutti i pazienti trattati con Avastin. Tale evento si è manifestato 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 osservata negli studi clinici con Avastin non si è associata ad insufficienza renale e raramente ha richiesto l'interruzione permanente della terapia.

Negli studi clinici sul carcinoma del colon e del retto metastatico, proteinuria è stata riportata come evento avverso nel 21,7%-38,0% dei pazienti trattati con Avastin. Nessun caso di proteinuria di grado 4 è stato riportato.

#### *Emorragia (vedere sezione 4.4)*

Complessivamente, in tutti i pazienti trattati con Avastin è stata rilevata un'incidenza del 4,0% di eventi emorragici di grado 3 e 4 secondo il NCI-CTC. Negli studi clinici sul carcinoma del colon e del retto metastatico, non è emersa alcuna differenza significativa nell'incidenza degli eventi emorragici di grado 3 e 4 osservata nei pazienti trattati con Avastin (3,1-5,1%) rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (2,5-2,9%).

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

Un'**emorragia associata al tumore** è stata osservata negli studi clinici di fase I e II. In pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule trattati con Avastin, emorragia grave è stata osservata nel 9% (6% ad esito fatale) dei pazienti trattati. Questi eventi si sono manifestati improvvisamente come emottisi importanti o massive in pazienti con istologia cellulo-squamosa e/o tumori con localizzazione

nel centro del polmone in vicinanza dei vasi sanguigni maggiori. In alcuni casi, queste emorragie erano precedute da cavitazione e/o necrosi del 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 sezione 4.3) e un sanguinamento continuo da un sarcoma della coscia in necrosi.

Negli studi clinici sul carcinoma del colon e del retto, eventi emorragici associati al tumore sono stati osservati nel 1%-3% dei pazienti trattati con Avastin. L'aggiunta di Avastin non ha incrementato significativamente l'incidenza o la gravità degli eventi emorragici di grado 3 o 4.

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. Negli studi clinici sul carcinoma del colon e del retto metastatico, epistassi è stata riportata nel 22,0%-34,3% dei pazienti trattati con Avastin.

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

#### *Tromboembolia (vedere sezione 4.4)*

Negli studi clinici sul carcinoma del colon e del retto metastatico, l'incidenza globale di eventi tromboembolici è stata simile tra i pazienti trattati con Avastin (18%-19,4%) e i controlli (16,2%-18,3%).

#### *Tromboembolia arteriosa*

Negli studi clinici sul carcinoma del colon e del retto metastatico, l'incidenza di eventi tromboembolici arteriosi, inclusi ACV, IM, TIA e altri, è risultata maggiore nei pazienti trattati con IFL + Avastin (3,3%-10,0%) rispetto ai controlli (1,3%-4,8%). In cinque studi randomizzati, inclusi studi sul carcinoma del colon e del retto metastatico (N=1745), eventi tromboembolici arteriosi, inclusi ACV, IM, TIA e altri, si sono manifestati nel 4,5% (45/1004) dei pazienti trattati con Avastin in combinazione con chemioterapia in confronto al 2,0% (15/741) dei pazienti trattati con chemioterapia da sola. Nei pazienti trattati con Avastin in associazione con chemioterapia gli eventi tromboembolici arteriosi hanno avuto un esito fatale nell'0,8% dei casi (8/1004). Nei pazienti trattati con la sola chemioterapia un esito fatale dovuto a eventi tromboembolici arteriosi è stato osservato nello 0,4% dei casi (3/741). Casi di AVC (inclusi TIA) si sono manifestati nel 2,2% dei pazienti trattati con Avastin in associazione con chemioterapia e nello 0,5% dei pazienti trattati con la sola chemioterapia. Un IM si è manifestato nel 1,9% dei pazienti trattati con Avastin in associazione con chemioterapia e nell'1,1% dei pazienti trattati con la sola chemioterapia.

#### *Tromboembolia venosa*

Negli studi clinici sul carcinoma del colon e del retto metastatico, eventi tromboembolici venosi, inclusi trombosi venosa profonda, embolia polmonare e tromboflebite, si sono manifestati rispettivamente nel 9,0%-16,6% dei pazienti trattati con Avastin in confronto al 13,5%-15,2% dei controlli. Non è stato possibile stabilire se tali eventi siano stati causati dalla patologia neoplastica, dalla chemioterapia citotossica, da Avastin o da altri fattori di rischio.

#### *Insufficienza cardiaca congestizia (ICC)/Cardiomiopatia*

Nello studio clinico controllato di fase III nel carcinoma mammario metastatico, una ICC/Cardiomiopatia si è verificata nel 3% dei pazienti trattati con Avastin in confronto all'1% dei controlli. Tali eventi si sono manifestati con diversi gradi di gravità: da riduzioni asintomatiche della frazione di eiezione del ventricolo sinistro ad una ICC sintomatica con necessità di ricovero e trattamento. Tutte le pazienti trattate con Avastin erano state precedentemente trattate con antracicline (dose cumulativa di doxorubicina compresa tra 240 e 360 mg/m<sup>2</sup>). Molte erano inoltre state sottoposte in precedenza a radioterapia della parete toracica sinistra. La maggior parte di queste pazienti ha

presentato un miglioramento dei sintomi e/o della funzione ventricolare sinistra dopo terapia medica appropriata.

Non è stato possibile raccogliere dati sulle pazienti con ICC (stadio II-IV secondo la NYHA) già presente all'inizio della terapia con Avastin, poiché questa popolazione di pazienti è stata esclusa dagli studi. Nei pazienti con carcinoma del colon o del retto metastatico non è stata osservata una maggiore incidenza di ICC nel sottogruppo trattato con Avastin.

#### *Pazienti anziani*

I dati emersi in 5 studi clinici randomizzati hanno mostrato che un'età > 65 anni è associata ad un aumento del rischio di sviluppare eventi tromboembolici arteriosi, inclusi ictus cerebrale (ACV), attacco ischemico transitorio (TIA) e infarto del miocardio (IM), durante la terapia con Avastin (V. Sezione 4.4 e 4.8 alla voce *Tromboembolia*). Nei pazienti anziani (> 65 anni) con carcinoma del colon o del retto metastatico trattati con Avastin, rispetto ai pazienti di età ≤ 65 anni trattati con Avastin, non è stata rilevata una maggiore incidenza di eventi correlati ad Avastin, inclusi perforazione gastrointestinale, complicanze nel processo di cicatrizzazione, ipertensione, proteinuria, emorragia e insufficienza cardiaca congestizia/cardiomiopatia.

Nello studio di fase III (AVF2107g) nel carcinoma del colon e del retto metastatico, 114 dei 392 pazienti trattati con Avastin avevano un'età superiore ai 65 anni. Solo una leucopenia di grado 3/4 si è manifestata con un'incidenza ≥ 5% nei pazienti anziani (> 65 anni) rispetto ai pazienti di età ≤ 65 anni.

Nello studio di fase II (AVF2192g) nel carcinoma del colon e del retto metastatico, la maggior parte dei pazienti trattati con Avastin aveva un'età superiore ai 65 anni (83%). Il profilo di sicurezza complessivo di Avastin emerso da questo studio è risultato analogo al profilo di sicurezza complessivo osservato nello studio AVF2107g.

#### *Alterazioni dei parametri di laboratorio*

Alla somministrazione di Avastin possono associarsi una riduzione della conta dei neutrofili e dei leucociti, e presenza di proteine nelle urine.

Le riduzioni della conta dei neutrofili e leucociti hanno rappresentato le alterazioni nei parametri di laboratorio di grado 3 o 4 più comunemente osservate nei pazienti trattati con Avastin in tutti gli studi clinici. Le alterazioni nei parametri di laboratorio di grado 3 o 4 che si sono manifestate nel ≥ 5% di pazienti trattati con Avastin associato o meno a chemioterapia negli studi clinici hanno incluso: riduzione della conta dei neutrofili e dei leucociti, presenza di proteine nelle urine, riduzione del potassio nel sangue, riduzione del fosforo nel sangue, aumento della glicemia e aumento della fosfatasi alcalina nel sangue.

Le incidenze più elevate di riduzioni della conta dei neutrofili e dei globuli bianchi, osservate nel gruppo trattato con IFL+Avastin sono potenzialmente correlate con l'aumentata concentrazione di SN38, il metabolita attivo di irinotecan (vedere sezione 4.5).

## **4.9 Sovradosaggio**

Il dosaggio più alto valutato nell'uomo (20 mg/kg di peso corporeo, per via endovenosa) 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*

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

Tutti e tre gli studi hanno valutato Avastin alla dose di 5 mg/kg di peso corporeo ogni due settimane e hanno arruolato pazienti con carcinoma del colon o del retto metastatico non pretrattato.

**Avastin in combinazione con chemioterapia IFL nel trattamento di prima linea del carcinoma del colon o del retto metastatico (AVF2107g):** questo studio clinico, randomizzato, di fase III, condotto in doppio cieco e con controllo attivo, ha valutato la combinazione di Avastin con IFL nel trattamento di prima linea del carcinoma del colon o del retto metastatico. Ottocentotredici pazienti sono stati randomizzati a ricevere IFL + placebo (braccio 1) oppure IFL + Avastin (5 mg/kg ogni 2 settimane, braccio 2) (vedere tabella 4). 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.

**Tabella 4 Regimi di trattamento utilizzati nello studio AVF2107g**

	<b>Trattamento</b>	<b>Dose iniziale</b>	<b>Schema di somministrazione</b>
Braccio 1	Irinotecan	125 mg/m <sup>2</sup> e.v.	Somministrato una volta alla settimana per 4 settimane ogni 6 settimane
	5-Fluorouracile	500 mg/m <sup>2</sup> e.v.	
Braccio 2	Acido folinico	20 mg/m <sup>2</sup> e.v.	Ogni 2 settimane
	Placebo	e.v.	
	Irinotecan	125 mg/m <sup>2</sup> e.v.	
Braccio 3	5-Fluorouracile	500 mg/m <sup>2</sup> e.v.	Somministrato una volta alla settimana per 6 settimane ogni 8 settimane
	Acido folinico	500 mg/m <sup>2</sup> e.v.	
	Avastin	5 mg/kg e.v.	

	Trattamento	Dose iniziale	Schema di somministrazione
5-fluorouracile:	iniezione e.v. in bolo immediatamente dopo acido folinico		
Acido folinico:	iniezione e.v. in bolo (nell'arco di 1-2 minuti) immediatamente dopo ciascuna dose di irinotecan		

La durata della sopravvivenza ha costituito l'obiettivo primario per la valutazione dell'efficacia nello studio. L'aggiunta di Avastin al regime IFL ha determinato un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza globale (vedere tabella 5). 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 5.

**Tabella 5 Risultati relativi all'efficacia emersi nello studio AVF2107g**

	AVF2107g	
	Braccio 1 IFL + Placebo	Braccio 2 IFL + Avastin <sup>a</sup>
<u>Numero di pazienti</u>	411	402
<u>Sopravvivenza globale</u>		
Tempo mediano (mesi)	15,6	20,3
Intervallo di confidenza 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard ratio <sup>b</sup>		0,660
Valore di p		0,00004
<u>Sopravvivenza libera da progressione</u>		
Tempo mediano (mesi)	6,2	10,6
Hazard ratio		0,54
Valore di p		< 0,0001
<u>Tasso di risposta globale</u>		
Tasso (%)	34,8	44,8
IC 95%	30,2–39,6	39,9–49,8
Valore di p		0,0036
<u>Durata della risposta</u>		
Tempo mediano (mesi)	7,1	10,4
25°/75° percentile (mesi)	4,7–11,8	6,7–15,0

<sup>a</sup> 5 mg/kg ogni 2 settimane

<sup>b</sup> Riferito al braccio di controllo

Tra i 110 pazienti randomizzati al braccio 3 (5-FU/AF + Avastin) la durata mediana della sopravvivenza globale è stata di 18,3 mesi, la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 8,8 mesi, il tasso di risposta globale è stato del 39% e la durata mediana della risposta è stata di 8,5 mesi.

**Avastin in combinazione con chemioterapia 5-FU/AF nel trattamento di prima linea del carcinoma del colon o del retto metastatico in pazienti non ritenuti candidati ottimali per la terapia di prima linea con irinotecan (AVF2192g):** questo studio clinico, randomizzato, di fase II, condotto 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 di prima linea del cancro metastatico coloretale in pazienti non ritenuti candidati ottimali alla terapia di prima linea con irinotecan. Per essere eleggibili i pazienti dovevano presentare una maggiore suscettibilità alla tossicità dell'irinotecan (età ≥ 65 anni e precedente radioterapia pelvica o addominale) oppure una ridotta possibilità di trarre

beneficio dalla terapia con irinotecan ( $PS \geq 1$ ; albumina basale  $< 3,5$  g/dl). 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'età media globale era di 71 anni; il 28,2% dei pazienti presentava un livello del *performance status* ECOG pari a 0, il 65,1% aveva un livello di 1 e il 6,7% un livello di 2. 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 (vedere tabella 9). Questi dati relativi all'efficacia sono in linea con i risultati emersi negli studi AVF2107g e AVF0780g.

**Avastin in combinazione con chemioterapia 5-FU/AF nel trattamento di prima linea del carcinoma del colon o del retto metastatico (AVF0780g):** questo studio clinico, randomizzato, di fase II, con controllo attivo e condotto in aperto, ha valutato Avastin in combinazione con 5-FU/AF nel trattamento di 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 6). 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 6.

**Tabella 6** Dati relativi all'efficacia degli studi AVF0780g e AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/AF	5-FU/AF + Avastin <sup>a</sup>	5-FU/AF + Avastin <sup>b</sup>	5-FU/AF + placebo	5-FU/AF + Avastin
<u>Numero di pazienti</u>	36	35	33	105	104
<u>Sopravvivenza globale</u>					
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 <sup>c</sup>	-	0,52	1,01		0,79
Valore di p		0,073	0,978		0,16
<u>Sopravvivenza libera da progressione</u>					
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
<u>Tasso di risposta globale</u>					
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
<u>Durata della risposta</u>					
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

<sup>a</sup> 5 mg/kg ogni 2 settimane

<sup>b</sup> 10 mg/kg ogni 2 settimane

<sup>c</sup> Riferito al braccio di controllo

---

NR = non raggiunto

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sono disponibili i dati farmacocinetici relativi al bevacizumab raccolti in otto studi clinici condotti 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 condotta 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  $^{125}\text{I}$ -bevacizumab, è emerso un profilo metabolico simile a quello atteso per una molecola di IgG nativa, che non si lega al VEGF.

### *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 ( $\leq 29$  g/l) e un elevato valore della fosfatasi alcalina ( $\geq 484$  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 condotti studi per analizzare la farmacocinetica del bevacizumab in pazienti pediatrici.

*Insufficienza renale:* non sono stati condotti studi per analizzare la farmacocinetica del bevacizumab in pazienti con insufficienza renale.

*Insufficienza epatica:* non sono stati condotti studi per analizzare la farmacocinetica del bevacizumab in pazienti con insufficienza epatica.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi della durata massima di 26 settimane condotti 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 condotti 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 condotti 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 cloruro di sodio allo 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 Speciali precauzioni per la conservazione**

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

### **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 Istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento**

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 per una dose di 5 mg/kg di peso corporeo e diluire con soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) fino a un volume totale di 100 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  
40 Broadwater Road  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 3AY  
Regno Unito

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/300/001  
EU/1/04/300/002

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

12 gennaio 2005

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**