

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jedna fiolka zawiera 25 mg bewacizumabu w 1 ml. Każda fiolka zawiera odpowiednio 100 mg bewacizumabu w 4 ml i 400 mg w 16 ml.

Bewacizumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, z komórek jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Produkt ma postać przejrzystego lub lekko opalizującego, bezbarwnego do jasnobrązowego płynu.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Avastin (bewacizumab) w skojarzeniu z podawanym dożylnie 5-fluorouracylem/kwasem folinowym lub z podawanym dożylnie 5-fluorouracylem/kwasem folinowym/irynotekaniem jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

Terapia skojarzona produktem Avastin i paklitakselem jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z rozsiałym rakiem piersi.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### **Informacje ogólne**

Podawanie produktu Avastin musi być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby.

Pierwsza dawka powinna zostać podana w 90-minutowym wlewie dożylnym. W przypadku, gdy pacjent dobrze tolerował podanie leku, drugą dawkę można podać w postaci 60-minutowego wlewu. Jeżeli i w tym przypadku tolerancja była dobra, kolejne wlewy mogą być podawane w ciągu 30 minut.

Pierwsza infuzja powinna być wykonana po podaniu chemioterapii, kolejne dawki można podawać przed lub po chemioterapii.

Nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu Avastin do podania jest opisana w punkcie 6.6. Produktu Avastin nie należy podawać ani mieszać z roztworami glukozy (patrz punkt 6.2).

#### **Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (mCRC)**

Zalecana dawka produktu Avastin wynosi 5 mg/kg masy ciała podawana, co 14 dni w postaci infuzji dożylniej. Nie zaleca się zmniejszania dawki leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Jeżeli jest to wskazane terapia powinna być trwale przerwana lub odłożona w czasie, patrz punkt 4.4.

### **Rozsiany rak piersi (mBC)**

Zalecane dawkowanie produktu Avastin: 10 mg/kg m.c. raz na 2 tygodnie lub 15 mg/kg m.c. raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

#### *Szczególne grupy chorych*

*Dzieci i młodzież:* Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Avastin u dzieci i młodzieży. Avastin nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.3).

*Chorzy w podeszłym wieku:* Nie ma potrzeby modyfikowania dawek u pacjentów w podeszłym wieku.

*Chorzy z zaburzeniem czynności nerek:* Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia u chorych z zaburzeniem czynności nerek.

*Chorzy z zaburzeniem czynności wątroby:* Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia u chorych z zaburzeniem czynności wątroby.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała
- ciąża (patrz punkt 4.6)
- Avastin jest przeciwwskazany u pacjentów z nieleczonymi przerzutami nowotworowymi do ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.4 i 4.8)

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Perforacje żołądkowo-jelitowe (patrz punkt 4.8)*

Podczas terapii produktem Avastin pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji w obrębie żołądka lub jelit. Proces zapalny wewnątrz jamy brzusznej może być czynnikiem ryzyka perforacji żołądkowo-jelitowej u pacjentów z rozsianym rakiem okrężnicy lub odbytnicy, w związku z czym należy zachować ostrożność podczas podawania leku tej grupie chorych. Należy zakończyć terapię w przypadku wystąpienia u pacjenta perforacji żołądkowo-jelitowej.

#### *Komplikacje w gojeniu ran (patrz punkt 4.8)*

Produkt Avastin może mieć niekorzystny wpływ na proces gojenia ran. Terapii produktem Avastin nie należy rozpoczynać w okresie krótszym niż 28 dni po większym zabiegu chirurgicznym lub do momentu całkowitego wygojenia się ran po zabiegu. U pacjentów, u których wystąpiło utrudnione gojenie ran w trakcie terapii, podawanie leku powinno być wstrzymane do momentu całkowitego wygojenia ran. Terapia powinna być wstrzymana w związku z operacjami planowanymi.

#### *Nadciśnienie (patrz punkt 4.8)*

Obserwowano zwiększoną częstość występowania nadciśnienia u pacjentów leczonych produktem Avastin. Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że częstość występowania nadciśnienia jest zależna od dawki leku. Nie ma danych dotyczących wpływu produktu Avastin w grupie pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem w chwili rozpoczynania terapii. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas włączania leku w tej grupie pacjentów. Generalnie zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego podczas terapii.

W większości przypadków nadciśnienie było odpowiednio kontrolowane standardowymi metodami leczenia nadciśnienia, odpowiednimi dla sytuacji danego pacjenta. W przypadku, gdy nie udaje się uzyskać kontroli nadciśnienia, lub u pacjenta rozwinię się przełom nadciśnieniowy lub encefalopatia nadciśnieniowa, należy trwale przerwać stosowanie produktu Avastin.

*Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome - RPLS) (patrz punkt 4.8)*

Rzadko donoszono o rozwijaniu się u pacjentów leczonych produktem Avastin objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających zespołowi odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS), rzadkiej choroby neurologicznej, która może między innymi dawać następujące objawy: napady drgawkowe, bóle głowy, zmiana stanu psychicznego, zaburzenia widzenia lub ślepotę korowa, z towarzyszącym nadciśnieniem lub bez. Rozpoznanie RPLS należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu. U osób z RPLS zaleca się stosowanie leczenia określonych objawów, w tym kontrolę nadciśnienia, jak również odstawienie produktu Avastin. Nie zbadano bezpieczeństwa ponownego rozpoczęcia leczenia produktem Avastin u pacjentów, którzy przebyli wcześniej RPLS.

*Białkomocz (patrz punkt 4.8)*

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie zwiększa się ryzyko wystąpienia białkomoczu podczas terapii produktem Avastin. Z danych wynika, że występowanie proteinurii stopnia 1. [w/g US National Cancer Institute-Common Toxicity (NCI-CTC) wersja 2.0], może być zależne od dawki produktu Avastin. Zaleca się kontrolę białkomoczu, z użyciem testów paskowych, przed rozpoczęciem i w trakcie terapii. Lek należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi białkomocz w stopnia 4. (zespół nerczycowy).

*Zakrzepica zatorowa tętnic (patrz punkt 4.8)*

W pięciu randomizowanych badaniach klinicznych częstość występowania zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic, włączając w to incydenty naczyniowo-mózgowe (ang. Cerebrovascular Accidents - CVAs), przemijające napady niedokrwienne mózgu (ang. Transient Ischaemic Attacks - TIAs) i zawał mięśnia sercowego (ang. Myocardial Infarctions - MIs), była zwiększona u pacjentów leczonych produktem Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię.

Występowanie tętniczej zakrzepicy zatorowej w wywiadzie lub wiek powyżej 65 lat u pacjentów przyjmujących Avastin z chemioterapią, jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic w trakcie terapii. Należy zatem zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów.

Leczenie produktem Avastin należy całkowicie przerwać u pacjentów, u których wystąpi zakrzepica zatorowa tętnic.

*Krwotoki*

Ryzyko wystąpienia krwotoków u pacjentów z przerzutami do OUN, podczas podawania produktu Avastin, nie zostało w pełni określone, ponieważ ta grupa pacjentów była wyłączona z badań klinicznych. Dlatego też nie należy podawać produktu Avastin pacjentom z przerzutami do OUN (patrz punkt 4.3 i 4.8).

U pacjentów przyjmujących produkt Avastin może występować zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoków, w tym krwotoków zależnych od guza. Avastin należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi krwawienie stopnia 3. lub 4. w trakcie terapii (patrz punkt 4.8).

Nie ma danych dotyczących profilu bezpieczeństwa produktu Avastin u pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną, nabytą koagulopatią lub u pacjentów otrzymujących pełne dawki leków przeciwwzakrzepowych z powodu zakrzepicy zatorowej przed rozpoczęciem terapii produktem Avastin, jako że pacjenci ci byli wyłączeni z badań klinicznych. Dlatego też należy zachować ostrożność przed rozpoczęciem leczenia w tej grupie pacjentów. Jednakże wydaje się, że pacjenci, u których wystąpi zakrzepica żylna, nie mają zwiększonego ryzyka poważnych krwawień podczas jednoczesnego podawania warfaryny w pełnej dawce i produktu Avastin.

#### *Krwotok płucny/Krwioplucie*

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przyjmujących produkt Avastin istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich, w niektórych przypadkach śmiertelnych, krwotoków płucnych/krwioplucia. Pacjenci z przebytymi ostatnio krwotokami płucnymi/krwiopluciem (> 2,5 ml czerwonej krwi), nie powinni przyjmować produktu Avastin.

#### *Zastoinowa niewydolność serca (ang. Congestive Heart Failure - CHF)(patrz punkt 4.8).*

W badaniach klinicznych obserwowano objawy wskazujące na zastoinową niewydolność serca. Objawy obejmowały bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej komory lewej do objawowej zastoinowej niewydolności serca, wymagającej leczenia lub hospitalizacji. Większość pacjentów, u których wystąpiła zastoinowa niewydolność serca, miała raka piersi z przerzutami i otrzymywała wcześniej antracykliny.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem Avastin pacjentów z klinicznie znaczącą chorobą sercowo-naczyniową lub wcześniej występującą zastoinową niewydolnością serca.

#### *Neutropenia (patrz punkt 4.8)*

U pacjentów otrzymujących niektóre rodzaje chemioterapii toksyczne dla szpiku jednocześnie z produktem Avastin obserwowano częstsze występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej (w tym również przypadków śmiertelnych) oraz infekcji z ciężką neutropenią w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu Avastin z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Jednakże dostępne dane sugerują, że podawanie bewacizumabu nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę 5-fluorouracylu (5-FU), karboplatyny, paklitakselu i doksorubicyny.

W jednym z badań, stężenia irynotekanu były podobne u pacjentów otrzymujących tylko irynotekan/5-FU/kwas folinowy (schemat IFL) lub w skojarzeniu z bewacizumabem. Stężenia SN38 (aktywnego metabolitu irynotekanu) były badane w wybranej podgrupie pacjentów (około 30 chorych w każdym z ramion badania). Stężenia SN38 były średnio 33% większe u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone IFL i bewacizumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko IFL. Z powodu znacznych różnic między pacjentami i ograniczonej wielkości próby, nie ma pewności, że podwyższenie poziomów SN38 było spowodowane podawaniem bewacizumabu. Zaobserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania biegunki i leukopenii (znanych działań niepożądanych irynotekanu) i częstsze redukcje dawki irynotekanu w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone IFL i bewacizumabem.

U pacjentów poddawanych terapii skojarzonej irynotekaniem i bewacizumabem, u których wystąpiła nasilona biegunka, leukopenia lub neutropenia, należy zmodyfikować dawkę irynotekanu zgodnie z zarejestrowaną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego zawierającego irynotekan.

### **4.6 Ciąża i laktacja**

#### ***Ciąża***

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Avastin u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną, wliczając w to zniekształcenia (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że immunoglobuliny klasy IgG przenikają przez łożysko i zakłada się, że produkt Avastin hamuje angiogenezę u płodu, dlatego jest prawdopodobne, że podawanie produktu Avastin podczas ciąży może spowodować poważne uszkodzenia u nienarodzonego dziecka. Stosowanie produktu Avastin jest przeciwwskazane w ciąży (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym muszą w trakcie terapii stosować skuteczne metody antykoncepcyjne (także w okresie do 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku).

### **Laktacja**

Nie wiadomo czy bewacizumab przenika do mleka kobiet karmiących. Ponieważ immunoglobuliny klasy IgG matki przenikają do mleka, bewacizumab może zaburzyć wzrost i rozwój dziecka (patrz punkt 5.3). Dlatego też nie wolno karmić piersią w trakcie terapii bewacizumabem i w okresie przynajmniej sześciu miesięcy od otrzymania ostatniej dawki produktu Avastin.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Brak dowodów na to, że podawanie produktu Avastin powoduje zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, które mogłyby prowadzić do upośledzenia zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu lub zdolności umysłowych.

### **4.8 Działania niepożądane**

Sumaryczny profil bezpieczeństwa leku Avastin jest oparty na danych pochodzących od 1000 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

Do najcięższych ciężkich działań niepożądanych leku należały:

- Perforacje żołądkowo-jelitowe (patrz punkt 4.4).
- Krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (patrz punkt 4.4).
- Tętnicza zakrzepica zatorowa (patrz punkt 4.4).

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych leku we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

Z analizy danych dotyczących bezpieczeństwa wydaje się, że występowanie nadciśnienia i białkomoczu w trakcie terapii lekiem Avastin prawdopodobnie zależy od dawki leku.

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane leku związane ze stosowaniem produktu Avastin w skojarzeniu z różnymi rodzajami chemioterapii w licznych wskazaniach. Reakcje te występowały co najmniej z 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej (reakcje stopnia 3-5 wg skali NCI-CTC) lub co najmniej z 10% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej (reakcje stopnia 1-5 wg skali NCI-CTC), w co najmniej jednym z dużych badań klinicznych.

Działania niepożądane leku wymienione w poniższej tabeli zostały uporządkowane wg następujących kategorii: bardzo często ( $\geq 10\%$ ), oraz często ( $\geq 1\% - < 10\%$ ). Działania niepożądane leku były dodawane do odpowiedniej kategorii wg największej częstości występowania w dowolnym z dużych badań klinicznych.

Działania niepożądane leku zostały wymienione według malejącego stopnia ciężkości. Większość działań niepożądanych leku występuje zwykle podczas stosowania chemioterapii, jednak nie można wykluczyć nasilenia tych reakcji przez stosowanie terapii produktem Avastin.

### **Tabela 1: Działania niepożądane leku występujące bardzo często i często**

<b>Klasyfikacja układów i narządów (SOC)</b>	<b>Reakcje stopnia 3-5 wg skali NCI-CTC (≥ 2% różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej jednym badaniu klinicznym)</b>		<b>Reakcje wszystkich stopni (≥ 10% różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej jednym badaniu klinicznym)</b>
	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Bardzo często</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		Posocznica Ropień Zakażenie	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Leukopenia	Gorączka neutropeniczna Niedokrwistość Małopłytkowość	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		Odwodnienie	Anoreksja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Obwodowa neuropatia czuciowa	Niedokrwienie mózgu Omdlenia Senność Ból głowy	Zaburzenie smaku
<b>Zaburzenia oka</b>			Zaburzenie oka
<b>Zaburzenia serca</b>		Zastoinowa niewydolność serca Tachykardia nadkomorowa	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Nadciśnienie	Zakrzepica zatorowa (tętnicza)* Zakrzepica żył głębokich	Krwawienia z odbytnicy Nadciśnienie
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Duszności Niedotlenienie	Duszności Krwawienie z nosa Nieżyt nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka	Niedrożność jelita Niedrożność jelit Ból brzucha Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaparcia Zapalenie jamy ustnej
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			Zapalenie skóry złuszczone Sucha skóra Przebarwienia skóry
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</b>		Oslabienie mięśni	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Białkomocz Zakażenia dróg moczowych	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Oslabienie Zmęczenie	Ból	Gorączka Oslabienie Ból

*\* Zebrane zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, wliczając w to incydenty w obrębie naczyń mózgowych, zawał serca, przemijające napady niedokrwienne mózgu i inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.  
Dane nie są skorygowane ze względu na różnicę w czasie trwania leczenia.*

### ***Dodatkowe informacje dotyczące wybranych działań niepożądanych leku:***

*Perforacje żołądkowo-jelitowe (patrz punkt 4.4):*

Podawanie produktu Avastin było związane z występowaniem ciężkich przypadków perforacji żołądkowo-jelitowych lub przetoki.

W badaniach klinicznych perforacje żołądkowo-jelitowe występowały z częstością mniejszą niż 1% u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami oraz niepłaskonabłonkowym, niedrobnkomórkowym rakiem płuca, oraz do 2% u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Zgonem zakończyła się około trzecia część ciężkich przypadków perforacji żołądkowo-jelitowych, co odpowiada 0,2%-1% wszystkich pacjentów otrzymujących produkt Avastin.

Występowanie tych zdarzeń różniło się w zakresie rodzaju i ciężkości, od objawu bańki powietrza widocznego na zdjęciu przeglądowym jamy brzusznej, który ustępował bez leczenia, aż do perforacji jelitowej z ropniem w jamie brzusznej i śmierci pacjenta. W niektórych przypadkach występowało zapalenie w obrębie jamy brzusznej spowodowane chorobą wrzodową żołądka, martwicą guza, zapaleniem uchyłka lub zapaleniem jelit związanym z chemioterapią.

*Komplikacje w gojeniu ran (patrz punkt 4.4):*

Ponieważ produkt Avastin może mieć negatywny wpływ na proces gojenia ran, chorzy, którzy byli poddawani większym zabiegom chirurgicznym w okresie krótszym niż 28 dni od rozpoczęcia podawania leku, byli wykluczani z badań klinicznych fazy III.

W badaniach klinicznych chorych z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, nie obserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia pooperacyjnego lub powikłań w gojeniu ran, u pacjentów, którzy byli poddawani dużym zabiegom chirurgicznym w okresie od 28 do 60 dni przed rozpoczęciem podawania produktu Avastin. W ciągu 60 dni po dużym zabiegu chirurgicznym u pacjentów przyjmujących produkt Avastin w okresie wykonywania zabiegu obserwowano zwiększoną częstość występowania krwawienia pooperacyjnego lub powikłań w gojeniu ran. Częstość występowania wahała się pomiędzy 10% (4/40) a 20% (3/15).

U pacjentów z rakiem piersi z przerzutami i miejscowymi nawrotami obserwowano powikłania gojenia ran w stopniu 3-5 u 1,1% pacjentów przyjmujących produkt Avastin + paklitaksel. Powikłań nie obserwowano u pacjentów przyjmujących tylko paklitaksel.

*Perforacje przegrody nosowej:*

U pacjentów leczonych produktem Avastin stwierdzano bardzo rzadkie przypadki perforacji przegrody nosowej.

*Nadciśnienie (patrz punkt 4.4):*

W badaniach klinicznych u chorych otrzymujących produkt Avastin obserwowano zwiększoną częstość występowania nadciśnienia aż do 34%, w porównaniu do 14% w grupie porównawczej. Częstość występowania nadciśnienia stopnia 3 i 4 (wymagającego podawania doustnych leków przeciwnadciśnieniowych) u pacjentów przyjmujących produkt Avastin wynosiła od 8% do 16%. Nadciśnienie stopnia 4 (przełom nadciśnieniowy) wystąpiło z częstością do 0,5% u pacjentów przyjmujących produkt Avastin oraz chemioterapię, w porównaniu do 0,2% pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię.

W badaniach klinicznych u pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, przeciętne podwyższenie rozkurczowego i skurczowego ciśnienia krwi obserwowane w 24 tygodniu w grupie otrzymującej produkt Avastin, w porównaniu do wartości przed leczeniem wynosiło od +4,1 mmHg do + 5,4 mmHg w przypadku ciśnienia rozkurczowego, oraz +5,5 mmHg do +8,4 mmHg w przypadku ciśnienia skurczowego.



Było ono odpowiednio kontrolowane doustnymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, takimi jak inhibitory konwertazy angiotensyny, leki moczopędne i blokery kanału wapniowego. W rzadkich przypadkach nadciśnienie prowadziło do przerwania leczenia produktem Avastin lub hospitalizacji.

Opisano bardzo rzadkie przypadki encefalopatii nadciśnieniowej, z których niektóre prowadziły do zgonu.

Ryzyko wystąpienia nadciśnienia związanego z podawaniem produktu Avastin nie miało związku ze stanem początkowym pacjenta, chorobą zasadniczą lub z leczeniem towarzyszącym.

#### *Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) (patrz punkt 4.4)*

Rzadko donoszono o rozwijaniu się u pacjentów leczonych produktem Avastin objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających zespołowi odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS), rzadkiej choroby neurologicznej, która może między innymi dawać następujące objawy: napady drgawkowe, bóle głowy, zmiana stanu psychicznego, zaburzenia widzenia lub ślepotą korowa, z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia.

#### *Białkomocz (patrz punkt 4.4):*

W badaniach klinicznych, białkomocz był obserwowany maksymalnie u 38% pacjentów przyjmujących produkt Avastin. Białkomocz w zależności od ciężkości mogło mieć postać od klinicznie bezobjawowej, przemijającej, w postaci śladowego białkomoczu aż do zespołu nerczycowego, w większości przypadków białkomocz był stopnia 1. Białkomocz stopnia 3 był obserwowany z mniejszą częstością (< 3% leczonych pacjentów). Białkomocz stopnia 4 (zespół nerczycowy) był obserwowany u maksymalnie 1,4% leczonych pacjentów. Białkomocz obserwowany u pacjentów otrzymujących Avastin w ramach badań klinicznych nie był związany z zaburzeniem czynności nerek i rzadko wymagał całkowitego zaprzestania podawania produktu Avastin.

#### *Krwotoki (patrz punkt 4.4):*

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach, całkowita częstość występowania krwawienia stopnia 3-5 wg skali NCI-CTC wynosiła od 0,4% do 5% chorych otrzymujących produkt Avastin, w porównaniu do maksymalnie 2,9% pacjentów w grupie kontrolnej otrzymującej chemioterapię.

Krwotoki obserwowane w badaniach klinicznych były głównie krwotokami związanymi z guzem (patrz poniżej) i krwawieniami z błon śluzowych o niewielkim nasileniu (np. krwawienie z nosa).

**Krwotoki związane z guzem** były obserwowane w badaniach klinicznych z użyciem produktu Avastin..

Ciężkie lub intensywne krwotoki płucne/krwiopłucie obserwowano głównie u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Zdarzenia te występowały nagle, jako ciężkie lub nasilone krwotoki płucne/krwiopłucie. Spośród ocenianych czynników ryzyka (obejmujących płaskonabłonkowy typ histologiczny komórek, stosowanie leków przeciwreumatycznych/przeciwzapalnych, stosowanie leków przeciwzakrzepowych, wcześniej stosowana radioterapia, leczenie produktem Avastin, miażdżyca tętnic w wywiadzie, guz zlokalizowany centralnie, oraz powstawanie jam w obrębie guza podczas leczenia) jedynymi zmiennymi wskazującymi na statystycznie istotną korelację z krwawieniem były leczenie produktem Avastin oraz rak płaskonabłonkowy.

Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ze stwierdzonym płaskonabłonkowym typem histologicznym komórek lub mieszanym typem komórek z przewagą typu płaskonabłonkowego byli wyłączani z dalszych badań, zaś pacjenci z nieznanym typem histologicznym komórek byli włączani do badań. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc krwotok płucny/krwiopłucie stopnia 3-5 obserwowano maksymalnie u 2,3% pacjentów przyjmujących produkt Avastin + karboplatynę-paklitaksel, w porównaniu do < 1% u pacjentów przyjmujących tylko karboplatynę-paklitaksel. W dwóch trzecich przypadków ciężkiego krwotoku płucnego nastąpił zgon pacjenta. Po wystąpieniu jednego krwotoku płucnego o skutku śmiertelnym u pierwszych 56 pacjentów otrzymujących produkt Avastin w badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca,

pacjenci ze znaczącym wcześniejszym krwotokiem płucnym/krwiopłuciem zostali wyłączeni z dalszych badań.

U pacjentów z rakiem odbytnicy i okrężnicy obserwowano krwotoki z przewodu pokarmowego, w tym krwotoki z odbytnicy oraz smółcowate stolce, zakwalifikowane jako krwotoki związane z guzem.

Krwotoki związane z guzem były również rzadko obserwowane w innych nowotworach, wliczając w to przypadek krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u chorych na raka wątroby o wysokim stopniu zróżnicowania, z bezobjawowymi przerzutami do OUN (patrz punkt 4.3), oraz u innego pacjenta z ciągłym krwawieniem z mięsaka z martwicą, znajdującego się w obrębie uda.

We wszystkich badaniach produktu Avastin, **krwawienia z błon śluzowych** były obserwowane u 20% - 40% pacjentów otrzymujących produkt Avastin. Były to najczęściej krwawienia z nosa stopnia 1. wg. NCI-CTC, które trwały krócej niż 5 minut, ustępowały bez leczenia i nie wymagały żadnych zmian w sposobie podawania produktu Avastin.

Rzadziej występowały również krwawienia o niewielkim nasileniu z błon śluzowych w innych lokalizacjach, np. krwawienie z dziąseł lub krwawienie z pochwy.

*Zakrzepica zatorowa (patrz punkt 4.4):*

*Zakrzepica zatorowa tętnic:*

U pacjentów przyjmujących produkt Avastin we wszystkich wskazaniach obserwowano większą częstość występowania epizodów tętniczej zakrzepicy zatorowej, w tym incydentów mózgowo-naczyniowych, zawałów mięśnia sercowego, przemijających napadów niedokrwienych mózgu i innych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

W badaniach klinicznych, ogólna częstość występowania tętniczej zakrzepicy zatorowej wahała się od 0,8% do 3,6% w grupie pacjentów przyjmujących produkt Avastin, w porównaniu do maksymalnie 1,4% w grupie otrzymującej chemioterapię. Zgony obserwowano u 0,8% pacjentów przyjmujących produkt Avastin, w porównaniu do 0,5% u pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Incydenty naczyniowo-mózgowe (w tym przemijające napady niedokrwienne mózgu (TIA) wystąpiły u 2,3% chorych otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 0,5% chorych otrzymujących samą chemioterapię. Zawał mięśnia sercowego (MI) wystąpił u 1,4% chorych otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 0,7% chorych otrzymujących samą chemioterapię.

Do jednego badania klinicznego, AVF2192g, włączono pacjentów z rakiem odbytnicy i okrężnicy z przerzutami, którzy nie zostali zaklasyfikowani do leczenia irynotekaniem. W tym badaniu epizody zakrzepicy z zatorami obserwowano u 10% pacjentów (10/100), w porównaniu do 5,8% (6/104) w grupie kontrolnej otrzymującej chemioterapię.

*Zakrzepica zatorowa żył:*

W badaniach klinicznych częstość występowania epizodów żylnych zakrzepicy zatorowej była zbliżona u pacjentów przyjmujących produkt Avastin, w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Epizody żylnych zakrzepicy zatorowej obejmują zakrzepicę żył głębokich, zatory tętnicy płucnej i zakrzepowe zapalenie żył.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach ogólna częstość występowania epizodów żylnych zakrzepicy zatorowej, wahała się od 2,8% do 17,3% u chorych otrzymujących Avastin w porównaniu do częstości występowania od 3,2% do 15,6% w grupie kontrolnej.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zwiększenie ogólnej częstości występowania epizodów żylnych zakrzepicy zatorowej stopnia 3-5 obserwowano maksymalnie u 5,6% pacjentów przyjmujących produkt Avastin, w porównaniu do 3,2% w grupie kontrolnej pacjentów otrzymujących chemioterapię. W grupie pacjentów przyjmujących produkt

Avastin odnotowano jedno zdarzenie ze skutkiem śmiertelnym (0,2%), zaś w grupie przyjmującej karboplatynę-paklitaksel nie odnotowano żadnych zdarzeń ze skutkiem śmiertelnym.

Pacjenci, u których wystąpił epizod żylny zakrzepicy zatorowej, mogą być bardziej zagrożeni ponownym jego wystąpieniem, jeśli otrzymują produkt Avastin w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu do pacjentów przyjmujących tylko chemioterapię.

#### *Zastoinowa niewydolność serca (CHF)*

W badaniach klinicznych produktu Avastin, zastoinową niewydolność serca (CHF) obserwowano we wszystkich wskazaniach badanych dotychczas, lecz występowała ona głównie u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami. W jednym z badań klinicznych III fazy (AVF2119g) u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami obserwowano zwiększoną częstość występowania CHF u pacjentów przyjmujących produkt Avastin (3,5% vs. 1%). Epizody CHF różniły się w zakresie ciężkości od bezobjawowego zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory do objawowej zastoinowej niewydolności serca wymagającej leczenia lub hospitalizacji. Większość pacjentów, u których wystąpiła CHF otrzymywała wcześniej antracykliny, radioterapię okolicy lewej strony klatki piersiowej lub występowały u nich inne czynniki ryzyka wystąpienia CHF, np. istniejąca wcześniej choroba serca lub równoczesne leczenie kardiotoksyczne. U większość z tych pacjentów wystąpiła poprawa w zakresie objawów i (lub) funkcji lewej komory po zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

W większości badań klinicznych produktu Avastin, pacjenci z CHF stopnia II-IV wg NYHA (New York Heart Association) byli wykluczeni z badań, w związku z tym nie ma żadnych dostępnych danych dotyczących ryzyka CHF w tej populacji pacjentów.

Wcześniejsze stosowanie antracyklin i (lub) napromieniowanie okolicy klatki piersiowej mogą być czynnikami ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca.

#### *Chorzy w podeszłym wieku*

W randomizowanych badaniach klinicznych wiek > 65 lat był związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tętniczej zakrzepicy zatorowej, wliczając w to incydenty naczyniowo-mózgowe (CVA), przemijające napady niedokrwienne mózgu (TIA), zawały mięśnia sercowego (MI), leukopenii stopnia 3-4, neutropenii, biegunki, oraz zmęczenia u chorych otrzymujących Avastin, w porównaniu do pacjentów ≤ 65 lat ( patrz punkt 4.4 i 4.8 *Zakrzepica zatorowa*).

W grupie chorych w podeszłym wieku (> 65 lat), w porównaniu do chorych w wieku ≤ 65 lat, którzy otrzymywali produkt Avastin, nie obserwowano wzrostu częstości występowania innych reakcji, w tym perforacji żołądkowo-jelitowych, powikłań w gojeniu ran, nadciśnienia, białkomoczu, zastoinowej niewydolności serca i krwotoków.

#### *Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych:*

Zmniejszona liczba neutrofilów, zmniejszona liczba leukocytów i obecność białka w moczu mogą być związane z ekspozycją na produkt Avastin.

We wszystkich badaniach klinicznych, następujące nieprawidłowości wyników laboratoryjnych stopnia 3 i 4 obserwowano ze zwiększoną częstością (≥ 2%) u pacjentów otrzymujących produkt Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej: zmniejszona liczba neutrofilów, zmniejszona liczba leukocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, obecność białka w moczu, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zwiększone stężenie potasu we krwi, wydłużenie czasu protrombinowego, zmniejszenie stężenia fosforu we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi i zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi.

## **4.9 Przedawkowanie**

Największe dawki podawane ludziom (20 mg/kg mc., dożylnie) powodowały u niektórych pacjentów ciężką migrenę.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC07

#### *Mechanizm działania*

Bewacizumab wiąże się z czynnikami wzrostu naczyń śródbłonka (VEGF), hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF zmniejsza unaczynienie guzów nowotworowych, przez co hamuje ich wzrost.

#### *Działanie farmakodynamiczne*

Podanie bewacizumabu lub macierzystego przeciwciała mysiego w modelach doświadczalnych nowotworów po przeszczepieniach obcogatunkowych u nagich myszy prowadziło do aktywności przeciwnowotworowej o szerokim zakresie w stosunku do ludzkich nowotworów, w tym raka okrężnicy, piersi, trzustki i gruczołu krokowego. Występowało hamowanie progresji zmian przerzutowych i zmniejszenie przepuszczalności naczyń mikrokrążenia.

#### *Skuteczność kliniczna*

#### **Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (mCRC)**

Bezpieczeństwo i skuteczność zalecanej dawki (5 mg/kg masy ciała, co dwa tygodnie) w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami było badane w trzech randomizowanych badaniach klinicznych z aktywną kontrolą, w skojarzeniu z chemioterapią pierwszego rzutu opartą na pochodnych fluoropirymidyny. Produkt Avastin był skojarzony z dwoma schematami leczenia:

- **AVF2107g:** schemat dawkowania raz w tygodniu o składzie: irynotekan/5-fluorouracyl (bolus)/kwas folinowy (IFL) ogółem przez 4 tygodnie w każdym cyklu 6-tygodniowym (Saltz).
- **AVF0780g:** w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA) w postaci bolusu ogółem przez 6 tygodni w każdym cyklu 8-tygodniowym (Roswell Park).
- **AVF2192g:** w skojarzeniu z bolusem 5-FU/FA ogółem przez 6 tygodni w każdym cyklu 8-tygodniowym (Roswell Park) u pacjentów, którzy nie byli optymalnymi kandydatami do chemioterapii pierwszego rzutu z zastosowaniem irynotekanu.

We wszystkich trzech badaniach oceniano produkt Avastin w dawce 5 mg/kg masy ciała, co dwa tygodnie, a do badania włączeni byli pacjenci z nieleczonym wcześniej rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

**Avastin w skojarzeniu z chemioterapią wg. schematu IFL jako leczenie pierwszego rzutu w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (AVF2107g):** Było to randomizowane badanie kliniczne trzeciej fazy, z podwójnie ślełą próbą i aktywną kontrolą, oceniające zastosowanie produktu Avastin w skojarzeniu z IFL jako leczenia pierwszego rzutu w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. 813 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących IFL + placebo (Ramię 1) lub IFL + Avastin (5 mg/kg, co dwa tygodnie, Ramię 2) (patrz Tabela 2). Trzecia grupa licząca 110 pacjentów otrzymała 5-FU (bolus)/FA + Avastin (Ramię 3). Rekrutację do grupy 3 przerwano, zgodnie z wcześniejszymi ustaleniami, gdy bezpieczeństwo produktu Avastin w skojarzeniu ze schematem IFL zostało określone i uznane za możliwe do zaakceptowania. Wszystkie rodzaje leczenia były kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby. Średnia wieku ogółem wynosiła 59,4 lat; u 56,6% pacjentów sprawność według klasyfikacji ECOG wynosiła 0, u 43% osiągała wartość 1, a u 0,4% – wartość 2. 15,5% pacjentów otrzymywało wcześniej radioterapię i 28,4% otrzymywało wcześniej chemioterapię.

#### **Tabela 2. Schematy leczenia w badaniu AVF2107g**

	Rodzaj leczenia	Dawka początkowa	Schemat
Ramie 1	Irynotekan	125 mg/m <sup>2</sup> iv.	raz w tygodniu przez 4 tygodnie w odstępach 6-tygodniowych
	5-Fluorouracyl	500 mg/m <sup>2</sup> iv.	
	Kwas folinowy	20 mg/m <sup>2</sup> iv.	
	Placebo	i.v.	co 2 tygodnie
Ramie 2	Irynotekan	125 mg/m <sup>2</sup> iv.	raz w tygodniu przez 4 tygodnie w odstępach 6-tygodniowych
	5-Fluorouracyl	500 mg/m <sup>2</sup> iv.	
	Kwas folinowy	20 mg/m <sup>2</sup> iv.	
	Avastin	5 mg/kg iv.	co 2 tygodnie
Ramie 3	5-Fluorouracyl	500 mg/m <sup>2</sup> iv.	raz w tygodniu przez 6 tygodni w odstępach 8-tygodniowych
	Kwas folinowy	500 mg/m <sup>2</sup> iv.	
	Avastin	5 mg/kg iv.	co 2 tygodnie
<i>5-Fluorouracyl: iniekcja dożylna w bolusie bezpośrednio po podaniu kwasu folinowego</i> <i>Kwas folinowy: iniekcja dożylna w bolusie (w ciągu 1–2 minut) bezpośrednio po każdej dawce irynotekanu</i>			

Głównym kryterium skuteczności w badaniu był czas przeżycia. Dodanie produktu Avastin do schematu IFL spowodowało statystycznie istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (patrz Tabela 3). Kliniczne korzyści związane z zastosowaniem produktu Avastin, mierzone jako wydłużenie całkowitego czasu przeżycia, były widoczne we wszystkich opisanych wcześniej podgrupach pacjentów, wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, stopień sprawności, lokalizację pierwotnej zmiany nowotworowej, liczbę narządów objętych procesem chorobowym i czas od pojawienia się przerzutów.

Wyniki oceny skuteczności produktu Avastin w skojarzeniu z chemioterapią IFL zostały przedstawione w Tabeli 3.

**Tabela 3. Wyniki oceny skuteczności dla badania AVF2107g**

	AVF2107g	
	Ramie 1 IFL + placebo	Ramie 2 IFL + Avastin <sup>a</sup>
Liczba pacjentów	411	402
Całkowity czas przeżycia		
Mediana (w miesiącach)	15,6	20,3
95% przedział ufności	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Iloraz ryzyk <sup>b</sup>		0,660
Wartość p		0,00004
Czas przeżycia bez progresji		
Mediana (w miesiącach)	6,2	10,6
Iloraz ryzyk		0,54
Wartość p		< 0,0001
Całkowity współczynnik odpowiedzi		
Współczynnik (w procentach)	34,8	44,8
95% przedział ufności	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Wartość p		0,0036
Czas trwania odpowiedzi		
Mediana (w miesiącach)	7,1	10,4
25-75 percentyl (w miesiącach)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

<sup>a</sup> 5 mg/kg, co 2 tygodnie

<sup>b</sup> W stosunku do ramienia kontrolnego

Spośród 110 pacjentów przydzielonych losowo do Ramienia 3 (5-FU/FA + Avastin), mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła 18,3 miesiące, mediana czasu przeżycia bez progresji – 8,8 miesiące, całkowity współczynnik odpowiedzi – 39%, a mediana czasu trwania odpowiedzi - 8,5 miesiące.

**Avastin w skojarzeniu z chemioterapią 5-FU/FA jako leczenie pierwszego rzutu w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami u pacjentów, którzy nie byli optymalnymi kandydatami do leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem irynotekanu (AVF2192g):** Było to randomizowane badanie kliniczne drugiej fazy, z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo produktu Avastin w skojarzeniu z 5-FU/FA jako leczenia pierwszego rzutu w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami u pacjentów, którzy nie byli optymalnymi kandydatami do leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem irynotekanu. Warunkiem włączenia do badania była albo większa podatność na szkodliwe działanie irynotekanu (wiek  $\geq$  65 lat, wcześniejsza radioterapia miednicy lub jamy brzusznej) albo mniejsze prawdopodobieństwo odniesienia korzyści z leczenia irynotekaniem (PS  $\geq$  1, początkowe stężenie albumin  $<$  3,5 g/dl). 105 pacjentów zostało losowo przydzielonych do ramienia 5-FU/FA + placebo, a 104 pacjentów do ramienia 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg, co dwa tygodnie). Wszystkie rodzaje leczenia były kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby. Średnia wieku ogółem wynosiła 71 lat; u 28,2% pacjentów sprawność według klasyfikacji ECOG wynosiła 0, u 65,1% osiągała wartość 1, a u 6,7% - wartość 2. Dodanie produktu Avastin w dawce 5 mg/kg, co dwa tygodnie do schematu 5-FU/FA prowadziło do uzyskania wyższych obiektywnych współczynników odpowiedzi, znacząco dłuższego czasu przeżycia bez progresji, z tendencją do dłuższego okresu przeżycia w porównaniu z samą chemioterapią 5-FU/FA (patrz Tabela 4). Wspomniane parametry skuteczności były zgodne z wynikami obserwowanymi w badaniach AVF2107g i AVF0780g.

**Avastin w skojarzeniu z chemioterapią 5-FU/FA jako leczenie pierwszego rzutu w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (AVF0780g):** Było to randomizowane badanie kliniczne drugiej fazy, z jawną próbą i aktywną kontrolą, oceniające zastosowanie produktu Avastin w skojarzeniu z 5-FU/FA jako leczenia pierwszego rzutu w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. 71 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej 5-FU/FA w postaci bolusu lub 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg, co dwa tygodnie). Trzecia grupa licząca 33 pacjentów otrzymywała 5-FU/FA (bolus) + Avastin (10 mg/kg, co dwa tygodnie). Pacjenci byli leczeni do czasu wystąpienia progresji choroby. Głównymi punktami końcowymi badania były: obiektywny współczynnik odpowiedzi i czas przeżycia bez progresji. Dodanie produktu Avastin w dawce 5 mg/kg, co dwa tygodnie do schematu 5-FU/FA prowadziło do uzyskania wyższych obiektywnych współczynników odpowiedzi, znacząco dłuższego czasu przeżycia bez progresji, z tendencją do dłuższego okresu przeżycia w porównaniu z samą chemioterapią 5-FU/FA (patrz Tabela 4). Wspomniane parametry skuteczności były zgodne z wynikami obserwowanymi w badaniu AVF2107g.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w badaniach AVF0780g i AVF2192g, oceniających zastosowanie produktu Avastin w skojarzeniu z chemioterapią 5-FU/FA zostały w skrócie przedstawione w Tabeli 4.

**Tabela 4. Wyniki oceny skuteczności dla badań AVF0780g i AVF2192g**

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Avastin <sup>a</sup>	5-FU/FA + Avastin <sup>b</sup>	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + Avastin
Liczba pacjentów	36	35	33	105	104
Całkowity czas przeżycia					
Mediana (w miesiącach)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95% przedział ufności				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Iloraz ryzyk <sup>c</sup>	-	0,52	1,01		0,79
Wartość p		0,073	0,978		0,16

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Avastin <sup>a</sup>	5-FU/FA + Avastin <sup>b</sup>	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + Avastin
Czas przeżycia bez progresji					
Mediana (w miesiącach)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Iloraz ryzyk <sup>c</sup>		0,44	0,69		0,5
Wartość p	-	0,0049	0,217		0,0002
Całkowity współczynnik odpowiedzi					
Współczynnik (w procentach)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95% przedział ufności	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
Wartość p		0,029	0,43		0,055
Czas trwania odpowiedzi					
Mediana (w miesiącach)	NO	9,3	5,0	6,8	9,2
25-75 percentyl (w miesiącach)	5,5 - NO	6,1 - NO	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

<sup>a</sup> 5 mg/kg, co 2 tygodnie

<sup>b</sup> 10 mg/kg, co 2 tygodnie

<sup>c</sup> W stosunku do ramienia kontrolnego

NO – nie osiągnięto

### Rozsiany rak piersi (mBC)

Wieloośrodkowe badanie E2100 prowadzono metodą otwartej próby z randomizacją i stosowaniem produktu aktywnego w grupie kontrolnej w celu oceny terapii skojarzonej paklitaksellem i produktem Avastin chorych, u których wystąpiła miejscowa wznowa lub przerzuty raka piersi i dotychczas nie stosowano chemioterapii z powodu miejscowej wznowy lub przerzutów nowotworowych. Chorych losowo rozdzielono do grupy otrzymującej wyłącznie paklitaksel (90 mg/m<sup>2</sup> pc. podawane w ciągu godziny raz w tygodniu w cyklach trzytygodniowych z jednotygodniową przerwą) lub paklitaksel w połączeniu z produktem Avastin (10 mg/kg m.c. podawane we wlewie dożylnym raz na dwa tygodnie). Akceptowano udział chorych, którzy uprzednio otrzymywali leczenie hormonalne z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. W badaniu mogli również brać udział chorzy, u których stosowano leczenie uzupełniające taksanem co najmniej 12 miesięcy przed przystąpieniem do badania. U większości (90%) z 722 chorych biorących udział w badaniu nie występowała ekspresja receptora HER2. U niewielkiej liczby chorych o nieznanym (8%) lub potwierdzonej (2%) ekspresji HER2 w przeszłości stosowano leczenie trastuzumabem lub ustalono brak wskazań do stosowania tego leku. Ponadto 65% chorych otrzymało w przeszłości chemioterapię adiuwantową (19% przy użyciu taksanów a 49% — antracyklin). Z badania wykluczono chorych ze stwierdzonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, w tym chorych, u których zastosowano leczenie farmakologiczne lub resekcję ognisk w obrębie mózgu.

Chorzy w badaniu E2100 otrzymali leczenie do czasu progresji choroby. Jeżeli konieczne było przedwczesne przerwanie chemioterapii, kontynuowano monoterapię produktem Avastin do czasu progresji choroby. Charakterystyka chorych w obu badanych grupach była podobna. Głównym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji (PFS), na podstawie którego, badacze oceniali progresję choroby. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 5.

**Tabela 5. Wyniki badania E2100 dotyczące skuteczności:**

	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel + Avastin (n=368)
<b>Czas przeżycia wolny od progresji (w miesiącach)<sup>a,b</sup></b>		
Mediana	6,7	13,3

	<b>Paklitaksel (n=354)</b>	<b>Paklitaksel + Avastin (n=368)</b>
Współczynnik ryzyka	0,48	
95% CI	(0,39, 0,59)	
wartość p (test log-rank)	p<0,0001	
<b>Czas przeżycia całkowitego (miesiące)<sup>c</sup></b>		
Mediana	23,8	25,7
Współczynnik ryzyka	0,82	
95% CI	(0,66, 1,03)	
wartość p (test log-rank)	P=0,082	
CI: przedział ufności		
<sup>a</sup> Analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intent to treat)		
<sup>b</sup> Oceniany przez badaczy		
<sup>c</sup> Na podstawie wstępnej oceny niepełnych danych przeżycia całkowitego, 70% zdarzeń potrzebnych do końcowej analizy.		

Korzyść kliniczną działanie produktu Avastin ocenianą na podstawie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji stwierdzono we wszystkich wcześniej zdefiniowanych podgrupach chorych (wyodrębnionych ze względu na okres wolny od objawów choroby, liczbę ognisk przerzutowych, uprzednie leczenie chemioterapią adiuwantową oraz status receptorów estrogenowych). Wstępnej analizie, zakres korzyści stosowania produktu Avastin, był mniej wyraźny w podgrupie pacjentów >65 lat.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane farmakokinetyczne dla bewacizumabu pochodzą z ośmiu badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z guzami litymi. We wszystkich badaniach bewacizumab był podawany we wlewie dożylnym. Szybkość wlewu ustalana była w zależności od tolerancji leku przez pacjenta, przy czym początkowy czas trwania wlewu wynosił 90 minut. Farmakokinetyka bewacizumabu była liniowa w przedziale dawek od 1 do 10 mg/kg.

### *Wchłanianie*

Nie dotyczy

### *Dystrybucja*

Na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej przeprowadzonej u 491 osób otrzymujących Avastin raz w tygodniu, co 2 lub co 3 tygodnie w dawkach od 1 do 20 mg/kg ustalono, że objętość kompartmentu centralnego ( $V_c$ ) wynosiła 2,92 l. Wyniki wskazują również, że po skorygowaniu ze względu na masę ciała, wartość  $V_c$  była większa u mężczyzn (+ 22%) niż u kobiet.

### *Metabolizm*

Z oceny metabolizmu bewacizumabu u królików po podaniu pojedynczej dawki dożylnej leku znakowanego izotopem  $^{125}\text{I}$  wynika, że jego profil metaboliczny jest zbliżony do oczekiwanego profilu natywnej cząsteczki IgG, która nie wiąże się z VEGF.

### *Wydalenie*

Klirens bewacizumabu wynosił 0,231 l/dobę. Objętość kompartmentu centralnego ( $V_c$ ) i klirens odpowiadają początkowemu okresowi półtrwania wynoszącemu 1,4 dni oraz okresowi półtrwania końcowej fazy eliminacji wynoszącemu około 20 dni. Taki okres półtrwania jest zgodny z okresem półtrwania końcowej fazy eliminacji dla ludzkiej endogennej IgG, który wynosi od 18 do 23 dni. U pacjentów z małym stężeniem albumin ( $\leq 29$  g/l) i wysoką aktywnością fosfatazy zasadowej



( $\geq 484$  j/l) (oba parametry są markerami nasilenia choroby), klirens był o około 20% większy, niż u pacjentów, u których wyniki laboratoryjne miały wartość przeciętną.

#### ***Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów***

W celu ustalenia wpływu zmiennych demograficznych analizowano farmakokinetykę populacyjną. Wykazano brak znaczących różnic w farmakokinetyce bewacizumabu w zależności od wieku.

*Dzieci i młodzież:* Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę bewacizumabu u dzieci i młodzieży.

*Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek:* Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę bewacizumabu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

*Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby:* Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę bewacizumabu u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach trwających do 26 tygodni u małp cynomolgus zaobserwowano występowanie dysplazji nasad kostnych u młodych zwierząt z otwartymi płytkami wzrostowymi przy średnich stężeniach bewacizumabu w surowicy poniżej oczekiwanego poziomu średnich stężeń terapeutycznych u ludzi. U królików bewacizumab hamował gojenie się ran w dawkach mniejszych od proponowanej dawki klinicznej. Działanie na proces gojenia ran okazało się w pełni przemijające.

Badania oceniające potencjalne działanie mutagenne i rakotwórcze bewacizumabu nie były prowadzone.

Nie przeprowadzono specyficznych badań na zwierzętach w celu ustalenia wpływu na płodność. Można jednak oczekiwać ujemnego działania na płodność u kobiet, ponieważ badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u zwierząt wykazały zahamowanie dojrzewania pęcherzyków jajnikowych oraz zmniejszenie lub brak ciałek żółtych z towarzyszącym zmniejszeniem masy jajników i macicy, jak również zmniejszenie liczby cykli miesięczkowych.

Bewacizumab wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne u królików. Zaobserwowane zmiany obejmują zmniejszenie masy ciała u matki i płodu, zwiększoną liczbę przypadków resorpcji płodu i zwiększoną częstość występowania swoistych wad budowy i wad układu szkieletowego u płodu. Działania niepożądane na płód były obserwowane w przypadku każdej z badanych dawek, z których najmniejsza dawała średnie stężenia w surowicy około 3-krotnie większe, niż u ludzi otrzymujących lek w dawce 5 mg/kg co 2 tygodnie.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Trehalozy dwuwodnian  
Sodu fosforan  
Polisorbat 20  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Obserwowano zależny od stężenia profil rozkładu bewacizumabu po rozcieńczeniu roztworem glukozy (5%).

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata

Przygotowany do infuzji roztwór produktu Avastin zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 48 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za ustalenie czasu i warunków przechowywania jest odpowiedzialna osoba podająca lek i czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, chyba, że rozpuszczenie miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach pełnej aseptyki.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Fiolki z lekiem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania sporządzonego roztworu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka do jednorazowego użycia (ze szkła typu I) z gumowym korkiem, zawierająca 100 mg bewacizumabu w 4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Fiolka do jednorazowego użycia (ze szkła typu I) z gumowym korkiem, zawierająca 400 mg bewacizumabu w 16 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Opakowanie z 1 fiolką zawiera 4 ml.

Opakowanie z 1 fiolką zawiera 16 ml.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Produkt Avastin nie zawiera żadnych środków przeciwbakteryjnych, dlatego należy zwrócić szczególną uwagę, by została zapewniona jałowość przygotowanego do podania roztworu.

Produkt Avastin powinien zostać przygotowany z zachowaniem zasad aseptyki przez osobę należącą do personelu medycznego. Wymaganą do podania dawkę bewacizumabu należy rozcieńczyć przy użyciu chlorku sodu (0,9%), w postaci roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, aż do uzyskania całkowitej objętości 100 ml. W przypadku chorych o większej masie ciała otrzymujących dawki 10 lub 15 mg/kg m.c. lek można podać w 200 lub 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu. Nie zużyty, pozostały w fiolce roztwór należy usunąć, ze względu na to, że nie zawiera on żadnych konserwantów. Przed parenteralnym podaniem produktów leczniczych należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany produkt nie zawiera żadnych widocznych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia. Nie obserwowano żadnych niezgodności pomiędzy produktem Avastin a polichlorkiem winylu, torbami z poliolefin lub zestawami do infuzji.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Wielka Brytania

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA (Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/300/001 – 100 mg/4 ml fiołka  
EU/1/04/300/002 – 400 mg/16 ml fiołka

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

12 stycznia 2005

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA  
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców substancji biologicznie czynnej(ych)

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach- Wyhlen  
Niemcy

**B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, patrz punkt 4.2).

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO  
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
Bewacizumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda fiolka zawiera 100 mg bewacizumabu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

trehalozy dwuwodnian, sodu fosforan, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
100 mg  
1 fiolka zawierająca 4 ml roztworu

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Lek nie zawiera żadnych środków konserwujących

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C)  
Nie zamrażać  
Fiolki z lekiem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/300/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Nie dotyczy

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
Bewacizumab

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

100 mg, 4 ml

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
Bewacizumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda fiolka zawiera 400 mg bewacizumabu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

trehalozy dwuwodnian, sodu fosforan, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
400 mg  
1 fiolka zawiera 16 ml roztworu

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Lek nie zawiera żadnych środków konserwujących

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C)  
Nie zamrażać  
Fiolki z lekiem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/300/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Nie dotyczy

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
Bewacizumab

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

400 mg, 16 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Bewacizumab

#### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest Avastin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Avastin
3. Jak stosować Avastin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Avastin
6. Inne informacje

### 1. CO TO JEST AVASTIN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Avastin jest stosowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadium raka okrężnicy i odbytnicy. Jest on stosowany w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą tzw. 5-fluorouracyl i kwas folinowy. Do chemioterapii może być także włączony lek o nazwie irynotekan.

Avastin stosuje się również w leczeniu rozsialego raka piersi. Podczas leczenia chorych cierpiących na raka piersi, lek podaje się jednocześnie z chemioterapią paklitakselem.

Lek Avastin zawiera substancję aktywną bewacizumab, która jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które specyficznie rozpoznają i łączą się z innymi unikalnymi białkami w organizmie. Bewacizumab łączy się wybiórczo z białkiem nazywanym ludzkim naczyniowo-śródbłonkowym czynnikiem wzrostu (VEGF), które jest obecne w wyściółce naczyń krwionośnych i limfatycznych w organizmie. VEGF powoduje wzrost naczyń krwionośnych w obrębie guza, co umożliwia zaopatrzenie go w tlen i substancje odżywcze. W momencie połączenia się bewacizumabu z VEGF, powoduje on zatrzymanie prawidłowego działania VEGF. Ma to wpływ na wzrost guza nowotworowego poprzez zablokowanie namnażania się naczyń krwionośnych zaopatrujących guz w tlen i substancje odżywcze.

Każde opakowanie leku Avastin w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 fiolkę. Fiolkę o pojemności 4 ml lub 16 ml wypełnia przejrzysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnobrązowego jałowy płyn. Przed podaniem musi on zostać rozcieńczony w celu sporządzania roztworu do infuzji.

### 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU AVASTIN

#### **Kiedy nie stosować leku Avastin:**

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na bewacizumab lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Avastin.
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na produkty wytwarzane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała.

- jeśli u pacjenta występuje guz w obrębie mózgu, który nie był leczony.
- jeśli pacjentka jest w ciąży.

#### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Avastin:**

- jeśli u pacjenta rozpoznano choroby powodujące zmiany zapalne w obrębie jamy brzusznej (np. zapalenie uchyłka, wrzody żołądka, zapalenie jelit związane z chemioterapią), ponieważ jest możliwe, że Avastin może zwiększyć ryzyko wystąpienia perforacji (przeziurawienia) jelita.
- gdy planowany jest u pacjenta zabieg chirurgiczny lub jeśli pacjent miał większy zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 28 dni lub jeśli u pacjenta nie wygoiły się jeszcze rany po operacji, nie należy stosować leku Avastin, ponieważ lek ten może zwiększyć ryzyko krwawienia po zabiegu lub zwiększyć ryzyko opóźnienia gojenia ran po zabiegu chirurgicznym.
- jeśli u pacjenta stwierdzono nadciśnienie (podwyższone ciśnienie krwi), które nie poddaje się leczeniu lekami przeciwnadciśnieniowymi, ponieważ lek Avastin może zwiększać częstość występowania nadciśnienia.
- jeśli pacjent choruje na nadciśnienie, ponieważ może występować zwiększone ryzyko białkomoczu.
- gdy pacjent ma ponad 65. lat lub występowały u niego zakrzepy w tętnicach w przeszłości, ponieważ czynniki te mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepów w tętnicach w przyszłości.
- jeśli u pacjenta lub w jego rodzinie występują tendencje do problemów z krwawieniem lub przyjmowane są leki przeciwko tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach.
- jeśli u pacjenta występuje odkrztuszanie lub płucie krwią lub jakiegokolwiek krwawienie w płucach,
- jeśli pacjent kiedykolwiek otrzymywał antracykliny (np. dokсорubicynę — specjalną chemioterapię wykorzystywaną w leczeniu niektórych nowotworów) lub był poddawany radioterapii klatki piersiowej, ponieważ lek Avastin może zwiększać ryzyko osłabienia serca.

Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, nawet jeśli powyższe stwierdzenia dotyczyły pacjenta kiedykolwiek w przeszłości.

#### **Stosowanie leku Avastin z innymi lekami**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Gdy pacjent jednocześnie jest leczony irynotekaniem, lekiem stosowanym w chemioterapii zaawansowanego raka jelita grubego, lekarz prowadzący może zmienić dawkę irynotekanu, którą otrzymuje pacjent, jeśli występuje ciężka biegunka lub znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek we krwi pacjenta.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie stosować leku Avastin w trakcie ciąży. Avastin może spowodować uszkodzenie nienarodzonego dziecka, ponieważ może hamować rozwój nowych naczyń krwionośnych. Lekarz prowadzący powinien poinformować pacjenta o metodach antykoncepcji w czasie terapii lekiem Avastin i co najmniej przez 6 miesięcy od momentu podania ostatniej dawki leku Avastin.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, zaszła w ciążę w trakcie terapii lekiem Avastin lub zamierza być w ciąży w niedalekiej przyszłości.



Nie karmić piersią w trakcie terapii lekiem Avastin i co najmniej przez 6 miesięcy od momentu podania ostatniej dawki leku Avastin, ponieważ lek może negatywnie wpływać na wzrost i rozwój dziecka.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Nie stwierdzono, żeby lek Avastin powodował u pacjenta upośledzenie zdolności kierowania pojazdami, posługiwania się narzędziami lub obsługi maszyn.

### **3. JAK STOSOWAĆ AVASTIN**

#### **Dawkowanie i częstość podawania**

Dawka leku Avastin wymaga dostosowania w zależności od masy ciała pacjenta i rodzaju nowotworu, jaki będzie leczony. Zalecana dawka wynosi 5, 10 lub 15 mg na kg masy ciała pacjenta. Lekarz prowadzący zaleci dawkę odpowiednią dla danego pacjenta. Lek Avastin jest podawany co 2 lub 3 tygodnie. Ilość infuzji dożylnych podawanych pacjentowi zależy od tego, jaka jest odpowiedź na leczenie, lek powinien być podawany do momentu, gdy stwierdza się, że przestał on być skuteczny w hamowaniu wzrostu nowotworu. Kwestie te mogą być przedyskutowane z lekarzem prowadzącym.

#### **Sposób i droga podania**

Lek Avastin jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. W zależności od zalecanej dawki, całość lub część zawartości fiolki będzie rozcieńczona w roztworze soli w wodzie przed podaniem pacjentowi. Lekarz lub pielęgniarka poda rozcieńczony w ten sposób lek Avastin w formie infuzji dożylnych. Pierwsza infuzja będzie podawana w ciągu 90 minut, po uprzednim podaniu chemioterapeutyków. Jeżeli pacjent dobrze tolerował pierwsze podanie, druga infuzja może być podawana w ciągu 60 minut. Kolejne można podawać w ciągu 30 minut. Po pierwszej infuzji, Avastin może być podawany przed lub po chemioterapii.

#### **W czasie, gdy podawany jest Avastin:**

Podawanie leku Avastin powinno być czasowo przerwane, jeżeli:

- u pacjenta występują poważne przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, wymagające leczenia z zastosowaniem leków obniżających ciśnienie
- u pacjenta wystąpią problemy z gojeniem ran po zabiegu chirurgicznym,
- pacjent poddawany jest zabiegowi chirurgicznemu.

Podawanie leku Avastin powinno być zakończone, jeżeli:

- u pacjenta występują poważne przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, które nie poddaje się leczeniu lekami przeciwnadciśnieniowymi lub gdy wystąpi nagłe znaczne podwyższenie ciśnienia,
- u pacjenta występuje białko w moczu oraz objawy obrzęku całego ciała,
- u pacjenta występuje perforacja (dziura) w ścianach przewodu pokarmowego,
- u pacjenta występują zakrzepy w tętnicach,
- u pacjenta występuje jakiegokolwiek poważne krwawienie.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Avastin:**

- u pacjenta może wystąpić ciężka migrena. W takim przypadku należy pilnie skontaktować się z lekarzem.

#### **Pominięcie zastosowania leku Avastin:**

- lekarz prowadzący podejmie decyzję, kiedy powinna być podana następna dawka leku Avastin. Pacjent powinien omówić to z lekarzem prowadzącym.

#### **Przerwanie stosowania leku Avastin:**

Przerwanie podawania leku Avastin może spowodować zatrzymanie wpływu na wzrost nowotworu. Nie należy przerywać stosowania leku Avastin chyba, że zostało to uzgodnione z lekarzem prowadzącym.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Avastin może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Poniżej wymienione działania niepożądane były obserwowane, gdy Avastin był stosowany w skojarzeniu z chemioterapią. Nie oznacza to koniecznie, że działania te były powodowane przez lek Avastin.

Działania niepożądane opisane jako bardzo częste występowały częściej niż u 1 na 10 pacjentów. Działania niepożądane opisane jako częste występowały do 1 na 10 pacjentów.

Częste (do 1 na 10 pacjentów) najbardziej poważne działania niepożądane to:

- perforacja jelita,
- krwawienie, w tym krwawienie w płucach u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- blokowanie tętnic przez zakrzepy

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą występować bardzo często (częściej niż u 1 na 10 pacjentów), można zaliczyć:

- podwyższone ciśnienie krwi,
- problemy z gojeniem ran po zabiegach chirurgicznych,
- uczucie zdrtwienia lub mrowienia w dłoniach i stopach,
- zmniejszona liczba białych krwinek we krwi, które wspomagają zwalczanie infekcji,
- brak energii i uczucie zmęczenia.

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą występować często (do 1 na 10 pacjentów), można zaliczyć:

- zmniejszenie liczby komórek krwi, w tym białych krwinek (mogące objawiać się gorączką), czerwonych krwinek, oraz płytek krwi, umożliwiających krzepnięcie krwi,
- krwawienia związane z guzem,
- osłabienie,
- ból brzucha,
- suchość w ustach z uczuciem pragnienia i (lub) zmniejszoną ilością moczu lub ciemniejszym zabarwieniem moczu,
- biegunka,
- ból, w tym ból głowy,
- zakrzepy w żyłach nóg lub trudności w krzepnięciu krwi
- miejscowe gromadzenie się ropy,
- zakażenia, w szczególności zakażenia krwi lub pęcherza moczowego,
- niedostateczna ilość krwi dostarczana do mózgu,
- zakrzepy w tętnicach, co może doprowadzić do udaru mózgu lub zawału serca,
- zasypianie lub omdlenia,
- problemy z sercem i trudności w oddychaniu,
- zwiększenie częstości rytmu serca (tętna),
- zaparcia w obrębie jelit,
- nieprawidłowe wyniki badań moczu (obecność białka w moczu),
- duszność lub małe stężenia tlenu we krwi.

Rzadko mogą występować takie działania niepożądane, jak drgawki (napady drgawkowe), bóle głowy, splątanie lub zmiany widzenia.

*Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregoś z wyżej wymienionych działań niepożądanych.*

Bardzo częste (częściej niż u 1 na 10 pacjentów) działania niepożądane, które nie były określane jako ciężkie, to:

- podwyższone ciśnienie krwi,
- ból,
- osłabienie,
- zaparcia, krwawienia z dolnych części jelita grubego, zapalenie jamy ustnej,
- utrata apetytu,
- obecność białka w moczu,
- krwawienia z nosa,
- gorączka.

Do częstych (powyżej 1 na 10 pacjentów) działań niepożądanych, które nie były ciężkie, można zaliczyć:

- sptycony oddech,
- krwawienia z nosa,
- katar,
- suchość skóry, łuszczenie się i zapalenie skóry, zmiany zabarwienia skóry,
- zmiany odczuwania smaku,
- problemy z oczami (łzawienie).

Do innych niezbyt częstych działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu ciężkości, można zaliczyć niewydolność serca, oraz krwawienia z błony śluzowej jamy ustnej lub z pochwy.

Bardzo rzadko donoszono o utworzeniu się u pacjentów dziury w przegrodzie nosowej – strukturze oddzielającej nozdrza od siebie.

Niektóre działania niepożądane występują częściej u pacjentów w podeszłym wieku. Należą do nich występowanie zakrzepów w tętnicach, co może prowadzić do udaru mózgu lub zawału serca. Dodatkowo pacjenci w podeszłym wieku są narażeni na większe ryzyko zmniejszenia liczby białych ciałek we krwi.

*Należy skontaktować się z lekarzem, tak szybko jak to możliwe, w przypadku wystąpienia któregoś z wyżej wymienionych działań niepożądanych.*

Avastin może również powodować zmiany w wynikach badań laboratoryjnych zleconych przez lekarza, w tym zmniejszoną liczbę białych krwinek we krwi, szczególnie neutrofilii (jednego z typów białych krwinek, które chronią organizm przed infekcjami), obecność białka w moczu, zmniejszone stężenie potasu, sodu lub fosforu (substancja mineralna) we krwi, zwiększone stężenie cukru we krwi, zwiększona aktywności fosfatazy zasadowej (enzym), zmniejszone stężenie hemoglobiny (substancja występująca w krwinkach czerwonych przenosząca tlen), które mogą mieć ciężki charakter.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK AVASTIN**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Fiolki z lekiem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Nie stosować leku Avastin po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu oraz na etykiecie fiolki. Termin ważności oznacza ostatni dzień miesiąca.

Roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu. Nie zużyte resztki leku należy usunąć.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek Avastin:

- Substancją czynną jest bewacizumab.
- Inne składniki to trehalozy dwuwodzian, sodu fosforan, polisorbat 20 oraz woda do wstrzykiwań

### Jak wygląda lek Avastin i co zawiera opakowanie

Avastin ma postać przezroczystego roztworu, o barwie od bezbarwnej do jasnobrązowej, dostępnego w szklanych fiolkach zamkniętych gumowym korkiem. Jedna fiołka zawiera 100 mg bewacuzimabu w 4 ml lub 400 mg bewacuzimabu w 16 ml roztworu.

### Podmiot odpowiedzialny:

Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania

### Wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### 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

### Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

### Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 112 401

### Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

### Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

### Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**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

**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) 9 525 331

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}**