**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Avastin 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 25 mg de bevacizumab*.
Cada frasco para injetáveis de 4 ml contém 100 mg de bevacizumab.
Cada frasco para injetáveis de 16 ml contém 400 mg de bevacizumab.
Para diluição e outras recomendações de manuseamento, ver secção 6.6.

*Bevacizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado produzido por tecnologia de ADN em células de ovário de hamster chinês.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Líquido transparente a ligeiramente opalescente, incolor a castanho claro

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Bevacizumab, em associação com quimioterapia contendo fluoropirimidinas, está indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma metastizado do cólon ou do reto.

Bevacizumab, em associação com paclitaxel, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro da mama metastizado. Para informação adicional acerca da determinação do recetor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) por favor consulte a secção 5.1.

Bevacizumab, em associação com capecitabina, está indicado na primeira linha do tratamento de doentes adultos com cancro da mama metastizado, nos quais o tratamento com outras opções de quimioterapia, incluindo taxanos ou antraciclinas, não é considerado apropriado. Doentes tratados com taxanos e regimes contendo antraciclinas em contexto adjuvante nos últimos 12 meses devem ser excluídos do tratamento com Avastin em associação com capecitabina. Para informação adicional acerca da determinação do HER2 por favor consulte a secção 5.1.

Bevacizumab, em associação com quimioterapia contendo compostos de platina, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas, irressecável, avançado, metastizado ou recidivado, excluindo histologia com predomínio pavimentocelular.

Bevacizumab, em associação com erlotinib, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas não escamoso, avançado irressecável, metastizado ou recidivado, com mutações ativadoras do Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR) (ver secção 5.1).

Bevacizumab, em associação com interferão alfa-2a, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro de células renais avançado e/ou metastizado.

Bevacizumab, em associação com carboplatina e paclitaxel, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, avançados (estadios *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) III B, III C e IV). (Ver secção 5.1).

Bevacizumab, em associação com carboplatina e gemcitabina ou em associação com carboplatina e paclitaxel, está indicado no tratamento de doentes adultos com uma primeira recorrência de cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, sensíveis a platina, que não receberam terapêutica prévia com bevacizumab ou outros inibidores do VEGF ou agentes dirigidos ao recetor do VEGF.

Bevacizumab em associação com paclitaxel, topotecano, ou doxorrubicina lipossómica peguilada está indicado no tratamento de doentes adultos com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário recorrentes, resistentes a platina, que receberam previamente não mais do que dois regimes de quimioterapia e que não receberam terapêutica prévia com bevacizumab ou outros inibidores do VEGF ou agentes dirigidos ao recetor do VEGF (ver secção 5.1).

Bevacizumab em associação com paclitaxel e cisplatina ou, em alternativa, paclitaxel e topotecano em doentes que não podem receber terapêutica com platina, está indicado para o tratamento de doentes adultas com carcinoma do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada (ver secção 5.1).

## 4.2 Posologia e modo de administração

Avastin deve ser administrado sob supervisão de um médico com experiência na utilização de terapêuticas antineoplásicas.

Posologia

*Carcinoma metastizado do cólon ou do reto (mCRC)*

A dose recomendada de Avastin, administrada sob a forma de perfusão intravenosa, é de 5 mg/kg ou 10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 2 em 2 semanas, ou 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg de peso corporal administrada uma vez de 3 em 3 semanas.
Recomenda-se a continuação da terapêutica até à progressão da doença subjacente ou até a toxicidade ser inaceitável.

*Cancro da mama metastizado (mBC)*

A dose recomendada de Avastin é de 10 mg/kg de peso corporal administrada uma vez, de duas em duas semanas, ou 15 mg/Kg de peso corporal, administrada uma vez cada 3 semanas, sob a forma de perfusão intravenosa.
Recomenda-se a continuação da terapêutica até à progressão da doença subjacente ou até a toxicidade ser inaceitável.

*Cancro do pulmão de células não pequenas (NSCLC)*

*Tratamento de primeira linha de NSCLC não escamoso em associação com quimioterapia baseada em platina*

Avastin é administrado em associação a quimioterapia com base em platina, em até 6 ciclos de tratamento, seguidos de Avastin em monoterapia até progressão da doença.
A dose recomendada de Avastin é de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez em cada 3 semanas, por perfusão intravenosa.
O benefício clínico em doentes com do cancro do pulmão de células não pequenas foi demonstrado com ambas as doses de 7,5 mg/kg e 15 mg/kg (ver secção 5.1).

Recomenda-se a continuação da terapêutica até à progressão da doença subjacente ou até a toxicidade ser inaceitável.

*Tratamento de primeira linha de NSCLC não escamoso com mutações ativadoras do EGFR em associação com erlotinib*

Deverá realizar-se o teste da mutação do EGFR antes do início do tratamento com a combinação de Avastin e erlotinib. É importante escolher uma metodologia robusta e bem validada para evitar determinações de falsos negativos e falsos positivos.

A dose recomendada de Avastin, quanto utilizado em associação com erlotinib, é de 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 3 semanas, por perfusão intravenosa.
Recomenda-se a continuação do tratamento de Avastin, em associação com erlotinib, até à progressão da doença.

Consultar o resumo das características do medicamento de erlotinib para a posologia e modo de administração de erlotinib.

*Cancro de células renais avançado e/ou metastizado (mRCC)*

A dose recomendada de Avastin é de 10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez em cada 2 semanas, por perfusão intravenosa.
Recomenda-se a continuação da terapêutica até à progressão da doença subjacente ou até a toxicidade ser inaceitável.

*Cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio e cancro peritoneal primário*

*Tratamento de primeira linha:* Avastin é administrado em associação com carboplatina e paclitaxel, até 6 ciclos de tratamento, seguidos do uso continuado de Avastin como agente único até progressão da doença ou durante o máximo de 15 meses ou até a toxicidade ser inaceitável, consoante o que ocorrer primeiro.
A dose recomendada de Avastin é de 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 3 semanas, por perfusão intravenosa.

*Tratamento da doença recorrente sensível a platina*: Avastin é administrado em associação com carboplatina e gemcitabina durante 6 ciclos e até 10 ciclos, ou em associação com carboplatina e paclitaxel durante 6 ciclos e até 8 ciclos, seguidos do uso continuado de Avastin como agente único até progressão da doença. A dose recomendada de Avastin é de 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 3 semanas, por perfusão intravenosa.

*Tratamento da doença recorrente resistente a platina:* Avastin é administrado em associação com um dos seguintes agentes – paclitaxel, topotecano (administrado semanalmente) ou doxorrubicina lipossómica peguilada. A dose recomendada de Avastin é de 10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez em cada 2 semanas, por perfusão intravenosa. Quando Avastin é administrado em associação com topotecano (administrado nos dias 1-5, em cada 3 semanas), a dose recomendada de Avastin é de 15 mg/kg de peso corporal administrado uma vez em cada 3 semanas, por perfusão intravenosa. É recomendado que o tratamento continue até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável (ver secção 5.1, estudo MO22224).

*Cancro do colo do útero*

Avastin é administrado em associação com um dos seguintes regimes de quimioterapia: paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e topotecano.
A dose recomendada de Avastin é de 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 3 semanas, por perfusão intravenosa.
Recomenda-se a continuação do tratamento até progressão da doença subjacente ou até toxicidade inaceitável (ver secção 5.1).

*Populações especiais*

*Doentes idosos:* Não é necessário ajuste da dose em doentes com idade superior ou igual a 65 anos.

*Doentes com compromisso renal*: A segurança e a eficácia não foram estudadas em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

*Doentes com compromisso hepático*: A segurança e a eficácia não foram estudadas em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

*População pediátrica*

A segurança e eficácia de bevacizumab em crianças com idade inferior a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Não há utilização relevante de bevacizumab na população pediátrica nas indicações para o tratamento de cancros do cólon, do reto, da mama, do pulmão, do ovário, da trompa de Falópio, do peritoneu, do colo do útero e do rim.

Modo de administração

A dose inicial deve ser administrada sob a forma de perfusão intravenosa durante 90 minutos. Se a primeira perfusão for bem tolerada, a administração da segunda perfusão pode ser feita durante 60 minutos. Se a perfusão com duração de 60 minutos for bem tolerada, todas as perfusões seguintes poderão ser administradas durante 30 minutos.

Não deve ser administrado sob a forma de injeção intravenosa rápida ou bólus.

A redução de dose devido a reações adversas não é recomendada. Se indicado, a terapêutica deverá ser temporariamente suspensa ou permanentemente descontinuada, tal como descrito na secção 4.4.

*Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento*

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6. A perfusão de Avastin não deve ser misturada nem administrada juntamente com soluções de glucose. Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

## 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade a produtos derivados de células de ovário de hamster chinês (CHO) ou a outros anticorpos recombinantes humanos ou humanizados.
- Gravidez (ver secção 4.6).

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

*Rastreabilidade*
De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome de marca e o número do lote do medicamento administrado deve ser claramente registado (ou mencionado) no processo do doente.

*Perfuração gastrointestinal (GI) e Fístulas* (ver secção 4.8)
Os doentes tratados com Avastin podem estar em risco aumentado de desenvolver perfuração gastrointestinal e perfuração da vesícula biliar. Em doentes com carcinoma metastizado do cólon ou

do reto, um processo inflamatório intra-abdominal pode ser um fator de risco para ocorrência de perfuração gastrointestinal, por conseguinte, deve ter-se cuidado ao tratar estes doentes. A radiação prévia é um fator de risco para perfuração GI em doentes tratadas com Avastin para o cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada e todos os doentes com perfuração GI tinham antecedentes de radioterapia prévia. A terapêutica deve ser interrompida definitivamente nos doentes que desenvolvam perfuração gastrointestinal.

*Fístulas entre o trato GI e a vagina no estudo GOG-0240*
As doentes tratadas com Avastin para o cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada apresentam um risco aumentado de desenvolver fístulas entre a vagina e qualquer região do trato GI (fístula do trato GI para a vagina). A radiação prévia é um fator de risco major para o desenvolvimento de fístulas do trato GI para a vagina e todas as doentes com fístulas entre o trato GI e a vagina tinham história de radiação prévia. A recorrência do cancro na área previamente irradiada é um fator de risco adicional importante para o desenvolvimento de fístulas entre o trato GI e a vagina

*Fístulas não-GI* (ver secção 4.8)
Quando tratados com Avastin os doentes podem apresentar um risco aumentado de desenvolver fístulas.
Descontinuar permanentemente o tratamento com Avastin em doentes com fístula traqueoesofágica (TE) ou qualquer fístula de Grau 4 [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.3)]. A informação disponível relativa ao uso continuado de Avastin em doentes com outras fístulas é limitada. Deve considerar-se a descontinuação do tratamento com Avastin em casos de fístula interna não originada no trato gastrointestinal.

*Complicações na cicatrização das feridas* (ver secção 4.8)
O Avastin pode influenciar adversamente o processo de cicatrização das feridas. Foram notificadas complicações graves na cicatrização de feridas com consequências fatais, incluindo complicações anastomóticas A terapêutica não pode ser iniciada antes de decorridos pelo menos 28 dias depois de uma grande cirurgia ou até cicatrização completa da ferida cirúrgica. Nos doentes que apresentarem complicações da cicatrização de feridas durante o tratamento, este deve ser suspenso até cicatrização completa da ferida. A terapêutica deve ser suspensa antes da cirurgia eletiva.

Foram notificados casos raros de fasciite necrotizante, incluindo casos fatais, em doentes tratados com Avastin. Esta é normalmente secundária a complicações na cicatrização de feridas, perfuração gastrointestinal ou formação de fístulas. A terapêutica com Avastin deve ser interrompida nos doentes que desenvolvem fasciite necrotizante e deve ser rapidamente iniciado um tratamento apropriado.

*Hipertensão arterial* (ver secção 4.8)
Observou-se uma incidência aumentada de hipertensão arterial em doentes submetidos a tratamento com Avastin. Os dados de segurança clínica sugerem que a incidência de hipertensão arterial está provavelmente relacionada com a dose. A hipertensão arterial pré-existente deve ser adequadamente controlada antes do início do tratamento com Avastin. Não existem informações acerca do efeito do Avastin em doentes com hipertensão arterial não controlada à data de início da terapêutica. É geralmente recomendada a monitorização da tensão arterial durante a terapêutica.

Na maioria dos casos a hipertensão arterial foi controlada adequadamente através de tratamento anti-hipertensor recomendado, apropriado à situação individual do doente. Não se aconselha a utilização de diuréticos para controlo da hipertensão arterial em doentes que estejam a fazer regimes de quimioterapia com base em cisplatina. Caso a hipertensão arterial seja clinicamente significativa e não possa ser adequadamente controlada com terapêutica anti-hipertensor ou caso o doente desenvolva uma crise hipertensiva ou encefalopatia hipertensiva, deve suspender-se definitivamente o tratamento com Avastin.

*Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR) (ver secção 4.8)*
Têm sido notificados casos raros de doentes tratados com Avastin que desenvolveram sinais e sintomas consistentes com SEPR, uma doença neurológica rara, que pode apresentar, entre outros, os seguintes sinais e sintomas: convulsões, cefaleia, alterações do estado mental, perturbações visuais ou

cegueira cortical, com ou sem hipertensão associada. O diagnóstico de SEPR requer confirmação por imagiologia cerebral, preferencialmente imagiologia de ressonância magnética (MRI). Nos doentes que desenvolvam SEPR, recomenda-se o tratamento de sintomas específicos incluindo o controlo da hipertensão arterial, juntamente com a interrupção do Avastin. Desconhece-se a segurança de reiniciar a terapêutica com Avastin em doentes que tenham sofrido de SEPR.

*Proteinúria* (ver secção 4.8)
O doente com história clínica de hipertensão arterial pode estar em risco aumentado de desenvolver proteinúria quando submetido a tratamento com Avastin. Há indícios que apontam para a possibilidade de a proteinúria de qualquer Grau [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3] poder estar relacionada com a dose. Recomenda-se a monitorização da proteinúria por meio de análise da urina com fitas reativas antes do início e durante a terapêutica. Foi observada proteinúria de grau 4 (síndroma nefrótico) em até 1,4% dos doentes tratados com Avastin. Avastin deve ser interrompido definitivamente nos doentes que desenvolvam síndroma nefrótico (NCI-CTCAE v.3).

*Tromboembolismo arterial* (ver secção 4.8)
Em ensaios clínicos, a incidência de reações tromboembólicas arteriais, incluindo acidente vascular cerebral (AVC), acidente isquémico transitório (AIT) e enfarte do miocárdio (EM), foi maior nos doentes submetidos a tratamento com Avastin em associação com quimioterapia do que nos doentes a fazer apenas quimioterapia.

Doentes em tratamento com Avastin mais quimioterapia e com história clínica de tromboembolismo arterial, diabetes ou idade superior a 65 anos apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de reações tromboembólicas arteriais durante a terapêutica. Deve ter-se precaução ao tratar estes doentes com Avastin.

A terapêutica deve ser interrompida definitivamente nos doentes que desenvolvam reações tromboembólicas arteriais.

*Tromboembolismo venoso* (ver secção 4.8)
Doentes em tratamento com Avastin podem estar em risco de desenvolverem reações tromboembólicas venosas, incluindo embolia pulmonar.
Doentes tratadas para o cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada com Avastin em associação com paclitaxel e cisplatina podem ter um risco aumentado de acontecimentos tromboembólicos.
Avastin deve ser interrompido em doentes com reações tromboembólicas potencialmente fatais (Grau 4), incluindo embolia pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Doentes com reações tromboembólicas de Grau ≤ 3 devem ser monitorizados de perto (NCI-CTCAE v.3).

*Hemorragia*
Os doentes tratados com Avastin apresentam um risco aumentado de hemorragia, principalmente hemorragia relacionada com o tumor. Avastin deve ser interrompido definitivamente nos doentes em que surjam hemorragias de Grau 3 ou 4 no decurso da terapêutica (NCI-CTCAE v.3) (ver secção 4.8).

Os doentes com metástases do SNC não tratadas foram excluídos dos ensaios clínicos com Avastin por rotina, com base em procedimentos imagiológicos ou sinais e sintomas. Assim, o risco de hemorragia do SNC nestes doentes não foi avaliado prospectivamente em ensaios clínicos aleatorizados (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hemorragia do SNC, e o tratamento com Avastin deve ser descontinuado em casos de hemorragia intracraniana.

Não existem informações sobre o perfil de segurança do Avastin em doentes com diátese hemorrágica congénita, com coagulopatia adquirida ou que estejam em tratamento com anticoagulantes (na dose habitual máxima) para terapêutica do tromboembolismo antes da instituição do Avastin, uma vez que esses doentes foram excluídos dos ensaios clínicos. Por conseguinte, a decisão de instituir a terapêutica nestes doentes deve ser bem ponderada. No entanto, aparentemente os doentes que

desenvolvem trombose venosa ao receber o tratamento não apresentam uma incidência mais elevada de hemorragias de Grau igual ou superior a 3 quando submetidos a tratamento concomitante com Avastin e varfarina (NCI-CTCAE v.3).

*Hemorragia pulmonar/Hemoptise*
Doentes com cancro do pulmão de células não pequenas tratados com Avastin podem ter um risco aumentado de desenvolver hemorragia pulmonar/ hemoptise grave e em alguns casos fatal. Doentes com hemorragia pulmonar/ hemoptise (volume de sangue > 2,5 ml) não devem ser tratados com Avastin.

*Aneurismas e dissecções das artérias*
A utilização de inibidores do VEGF em doentes que sofram ou não de hipertensão arterial poderá promover a formação de aneurismas e/ou dissecções das artérias. Este risco deve ser cuidadosamente considerado em doentes com fatores de risco, como por exemplo hipertensão arterial ou historial de aneurisma, antes de se iniciar a terapêutica com Avastin.

*Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)* (ver secção 4.8)
Em ensaios clínicos foram notificadas reações consistentes com ICC. As ocorrências variaram desde diminuição assintomática na fração de ejeção ventricular esquerda até ICC sintomática que necessitou de tratamento ou hospitalização. Deve ter-se precaução ao tratar com Avastin doentes com patologia cardiovascular clinicamente significativa, tal como doença arterial coronária pré-existente ou insuficiência cardíaca congestiva.

A maioria dos doentes que teve ICC tinha cancro da mama metastizado e tinha sido anteriormente tratada com antraciclinas, tinha feito radioterapia à parede torácica esquerda ou tinha outro fator de risco para a ICC.

Em doentes no ensaio AVF3694g que receberam tratamento com antraciclinas e que não tinham recebido antraciclinas anteriormente, não foi observada incidência aumentada de ICC de qualquer Grau no grupo bevacizumab + antraciclina comparativamente ao tratamento com antraciclinas apenas. Reações de ICC de Grau 3 ou superior foram de certa forma mais frequentes em doentes a receber bevacizumab em associação com quimioterapia do que em doentes a receber apenas quimioterapia. Tal facto é consistente com os resultados obtidos em doentes de outros estudos em cancro da mama metastizado que não receberam tratamento concomitante com antraciclinas (NCI-CTCAE v.3) (ver secção 4.8).

*Neutropenia e infeções* (ver secção 4.8)
Em doentes tratados com alguns regimes de quimioterapia mielotóxica mais Avastin observou-se uma taxa aumentada de neutropenia grave, neutropenia febril ou infeção com ou sem neutropenia grave (incluindo alguns casos fatais), comparativamente com a observada com regimes contendo apenas quimioterapia. Tal foi observado principalmente no tratamento do cancro do pulmão de células não pequenas e do cancro da mama metastizado, em associação com terapêuticas contendo compostos de platina ou com taxanos e no tratamento do cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada em associação com paclitaxel e topotecano.

*Reações de hipersensibilidade/reações à perfusão* (ver secção 4.8)
Os doentes podem estar em risco de desenvolver reações de hipersensibilidade/reações à perfusão. É recomendada uma monitorização contínua do doente durante e após a administração de bevacizumab, tal como esperado para a perfusão de qualquer terapêutica com um anticorpo monoclonal humanizado. Se ocorrer uma reação à perfusão, esta deverá ser interrompida e deverão ser administradas as terapêuticas medicamentosas apropriadas. Não é necessária pré-medicação sistemática.

*Osteonecrose da mandíbula (ONM)* (ver secção 4.8)
Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula (ONM) em doentes oncológicos tratados com Avastin, a maioria dos quais tinha recebido tratamento intravenoso prévio ou concomitante com bifosfonatos, para o qual a ONM é um risco identificado. Deve ter-se precaução quando Avastin e bifosfonatos intravenosos são administrados simultaneamente ou sequencialmente.

Procedimentos dentários invasivos são também um fator de risco identificado. Deve considerar-se a realização de um exame dentário e acompanhamento dentário preventivo apropriado antes iniciar tratamento com Avastin. Se possível devem ser evitados procedimentos dentários invasivos em doentes que receberam anteriormente ou que estão a receber bifosfonatos intravenosos.

*Utilização intravítrea*
Avastin não é formulado para utilização intravítrea.

*Afeções oculares*
Foram notificados casos individuais e conjuntos de reações adversas oculares graves após a utilização intravítrea não aprovada de Avastin manipulado a partir de frascos para injetáveis aprovados para administração intravenosa em doentes oncológicos. Estas reações incluíram endoftalmite infeciosa, inflamação intraocular tal como endoftalmite estéril, uveíte e vitrite, descolamento da retina, rutura epitelial da pigmentação da retina, pressão intraocular aumentada, hemorragia intraocular tal como hemorragia no vítreo ou hemorragia retiniana e hemorragia da conjuntiva. Algumas destas reações resultaram em perda de visão de vários Graus, incluindo cegueira permanente.

*Efeitos sistémicos após utilização intravítrea*
Foi demonstrada uma diminuição da concentração do VEGF circulante após terapêutica anti-VEGF intravítrea. Foram notificadas reações adversas sistémicas após injeção intravítrea de inibidores do VEGF, incluindo hemorragias não oculares e reações tromboembólicas arteriais.

*Insuficiência ovárica/ fertilidade*
Avastin pode comprometer a fertilidade feminina (ver secção 4.6 e 4.8). Por esse motivo, estratégias de preservação da fertilidade devem ser discutidas com as mulheres com potencial para engravidar antes do início do tratamento com Avastin.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

*Efeito de fármacos antineoplásicos na farmacocinética do bevacizumab*
Com base nos resultados da análise farmacocinética populacional, não foram observadasinterações clinicamente relevantes para a farmacocinética de bevacizumab, decorrentes da coadministração com quimioterapia. Não houve diferenças estatisticamente significativas ou clinicamente relevantes na depuração de bevacizumab em doentes tratados com Avastin em monoterapia comparativamente a doentes tratados com Avastin em associação com interferão alfa-2a, erlotinib ou quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatina/paclitaxel, capecitabina doxorrubicina ou cisplatina/gemcitabina).

*Efeito do bevacizumab na farmacocinética de outros fármacos antineoplásicos*
Não foi observada interação clinicamente relevante de bevacizumab na farmacocinética de interferão alfa-2a, erlotinib (e o seu metabolito ativo OSI-420), ou das quimioterapias irinotecano (e o seu metabolito ativo SN38), capecitabina, oxaliplatina (determinado pela medição de platina livre e total) e cisplatina, quando coadministrados. Não podem ser tiradas conclusões acerca do impacto de bevacizumab na farmacocinética da gemcitabina.

*Associação de bevacizumab e malato de sunitinib*
Em dois ensaios clínicos no carcinoma de células renais metastizado foi notificada anemia hemolítica microangiopática (MAHA), em 7 de 19 doentes tratados com a associação de bevacizumab (10 mg/kg cada duas semanas) e malato de sunitinib (50 mg uma vez por dia).

A MAHA é uma alteração hemolítica que pode apresentar-se com fragmentação de glóbulos vermelhos, anemia e trombocitopenia. Adicionalmente, foi observada em alguns destes doentes hipertensão (incluindo crise hipertensiva), aumento nos níveis de creatinina e sintomas neurológicos. Todos estes efeitos foram reversíveis após a descontinuação do bevacizumab e malato de sunitinib (ver *Hipertensão*, *Proteinúria*, *SEPR*, na secção 4.4).

*Associação com terapêuticas baseadas em compostos de platina ou em taxanos* (ver secções 4.4 e 4.8)
Foram observadas taxas aumentadas de neutropenia grave, neutropenia febril, ou infeção com ou sem neutropenia grave (incluindo algumas mortes) principalmente em doentes com CPCNP e CMm tratados com terapêuticas baseadas em compostos de platina ou em taxanos.

*Radioterapia*
A segurança e a eficácia da administração concomitante de radioterapia e Avastin não foram estabelecidas.

*Anticorpos monoclonais EGFR em associação com regimes de quimioterapia com bevacizumab*
Não foram realizados estudos de interação. Os anticorpos monoclonais EGFR não devem ser administrados para o tratamento do carcinoma metastizado do cólon ou do reto em associação com quimioterapia contendo bevacizumab. Os resultados dos estudos aleatorizados de fase III PACCE e CAIRO-2, em doentes com carcinoma metastizado do cólon ou do reto sugerem que a utilização dos anticorpos monoclonais anti-EGFR panitumumab e cetuximab, respetivamente, em combinação com bevacizumab mais quimioterapia, está associada a uma PFS e/ou OS diminuídas, e a toxicidade aumentada, comparativamente a bevacizumab sozinho com quimioterapia.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

*Mulheres com potencial para engravidar*
As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contracetivo eficaz durante (e até 6 meses após) o tratamento.

*Gravidez*
Não existem dados de ensaios clínicos sobre a utilização de Avastin na mulher grávida. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva incluindo malformações (ver secção 5.3). Sabe-se que as IgG atravessam a placenta e calcula-se que Avastin iniba a angiogénese no feto, podendo provocar graves anomalias congénitas em caso de administração durante a gravidez. Após comercialização, foram observados casos de anomalias fetais em mulheres tratadas com bevacizumab em monoterapia ou em associação com citotóxicos com efeitos embriotóxicos conhecidos (ver secção 4.8). Avastin é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

*Amamentação*
Não se sabe se o bevacizumab é excretado no leite humano. Uma vez que a IgG materna é excretada no leite e que o bevacizumab pode ter efeitos nefastos sobre o crescimento e desenvolvimento do lactente (ver secção 5.3), a mulher deve suspender a amamentação durante a terapêutica e não amamentar durante pelo menos 6 meses após a administração da última dose de Avastin.

*Fertilidade*
Os estudos de toxicidade de dose repetida em animais revelaram que bevacizumab pode ter um efeito adverso na fertilidade feminina (ver secção 5.3). Num ensaio de fase III no tratamento adjuvante de doentes com cancro do cólon, um sub-estudo em mulheres pré-menopáusicas demonstrou uma maior incidência de novos casos de insuficiência ovárica no grupo do bevacizumab comparativamente com o grupo controlo. Após descontinuação do tratamento com bevacizumab, a função ovárica foi recuperada na maioria das doentes. Os efeitos a longo prazo do tratamento com bevacizumab na fertilidade são desconhecidos.

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Avastin não tem ou tem influência desprezível na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, foram notificadas sonolência e síncope com o uso de Avastin (ver tabela 1 na secção 4.8). Se os doentes apresentarem sintomas que afetam a visão ou a concentração, ou a sua capacidade de reagir, devem ser aconselhados a não conduzir e utilizar máquinas até resolução da sintomatologia.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil global de segurança do Avastin baseia-se em dados referentes a mais de 5700 doentes com várias malignidades, predominantemente tratados com Avastin em associação com quimioterapia, no âmbito dos ensaios clínicos.

As reações adversas mais graves foram:

- Perfuração gastrointestinal (ver secção 4.4).
- Hemorragia, incluindo hemorragia pulmonar/hemoptise, que é mais frequente em doentes com cancro do pulmão de células não pequenas (ver secção 4.4).
- Tromboembolismo arterial (ver secção 4.4).

No âmbito de ensaios clínicos as reações adversas mais frequentemente observadas em doentes em tratamento com Avastin foram hipertensão arterial, fadiga ou astenia, diarreia e dor abdominal.

A análise dos dados de segurança clínica sugere que a ocorrência de hipertensão arterial e proteinúria com a terapêutica com Avastin está provavelmente relacionada com a dose.

Lista tabular das reações adversas

As reações adversas listadas nesta secção pertencem às seguintes categorias de frequência: Muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100 a <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100); raros (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raros (<1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As Tabelas 1 e 2 listam as reações adversas relacionadas com a utilização de Avastin em associação com diferentes regimes de quimioterapia, em várias indicações, por classe de sistemas de órgãos MedDRA.

A tabela 1 apresenta todas as reações adversas por frequência que foram determinadas como tendo uma relação causal com Avastin, através de:

- incidências comparativas observadas entre braços de tratamento de ensaios clínicos (com uma diferença de pelo menos 10% para reações de Grau 1-5 do NCI-CTCAE em comparação com o braço de controlo ou uma diferença de pelo menos 2% para reações de Grau 3-5 do NCI-CTCAE em comparação com o braço de controlo),
- estudos de segurança pós-autorização,
- notificações espontâneas,
- estudos epidemiológicos/não interventivos ou estudos observacionais,
- ou através de uma avaliação de casos individuais notificados.

A Tabela 2 apresenta a frequência das reações adversas graves. As reações graves são definidas como acontecimentos adversos em estudos clínicos com uma diferença de pelo menos 2% para reações de Grau 3-5 do NCI-CTCAE em comparação com o braço de controlo. A tabela 2 também inclui reações adversas que são consideradas pelo titular de AIM como sendo clinicamente significativas ou graves.

As reações adversas pós-comercialização são incluídas nas Tabelas 1 e 2, quando aplicável. Informação detalhada sobre estas reações pós-comercialização são apresentadas na Tabela 3.

Nas tabelas seguintes, as reações adversas são incluídas na categoria de frequência apropriada de acordo com a incidência mais elevada, observada em qualquer indicação.
Dentro de cada categoria de frequência as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Algumas das reações adversas são reações frequentemente observadas com quimioterapia; no entanto, Avastin poderá exacerbar estas reações quando associado a agentes de quimioterapia. Exemplos incluem síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar com doxorrubicina lipossómica peguilada ou capecitabina, neuropatia sensorial periférica com paclitaxel ou oxaliplatina, anomalia das unhas ou alopécia com paclitaxel e paroníquia com erlotinib.

**Tabela 1: Reações Adversas por Frequência**

| Classes de sistemas de órgãos | Muito frequentes | Frequentes | Pouco Frequentes | Raros | Muito raros | Frequência Desconhecida |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infeções e infestações | | Sepsis, Abcessos[b,d], Celulite, Infeção, Infeção do trato urinário | | Fascite necrotizante[a] | | |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia[b], Trombocitopenia | Anemia, Linfopenia | | | | |
| Doenças do sistema imunitário | | Reações de hipersensibilidade à perfusão[a,b,d] | | | | |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia | Desidratação | | | | |
| Doenças do sistema nervoso | Neuropatia periférica sensorial[b], Disartria, Cefaleia, Disgeusia | Acidente vascular cerebral, Síncope, Sonolência | | Síndrome de encefalopatia posterior reversível[a,b,d] | Encefalopatia hipertensiva[a] | |
| Afeções oculares | Afeção ocular, Hipersecreção lacrimal | | | | | |
| Cardiopatias | | Insuficiência cardíaca congestiva[b,d], Taquicardia supraventricular | | | | |
| Vasculopatias | Hipertensão[b,d], Tromboembolismo (venoso)[b,d] | Tromboembolismo (arterial)[b,d], Hemorragia[b,d], Trombose venosa profunda | | | | Microangiopatia trombótica renal[a,b], Aneurismas e dissecções das artérias |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Dispneia Rinite Epistaxe Tosse | Hemorragia pulmonar/ Hemoptise[b,d], Embolia pulmonar, , Hipóxia, Disfonia[a] | | | | Hipertensão pulmonar[a], Perfuração do septo nasal[a] |

| Classes de sistemas de órgãos | Muito frequentes | Frequentes | Pouco Frequentes | Raros | Muito raros | Frequência Desconhecida |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Doenças gastrointestinais | Hemorragia do reto, Estomatite, Obstipação, Diarreia, Náusea, Vómitos, Dor abdominal | Perfuração gastrointestinal[b, d], Perfuração intestinal, Ileus, Obstrução intestinal, Fístula retovaginal [d,e], Afeção gastrointestinal, Proctalgia | | | | Úlcera gastrointestinal[a] |
| Afeções hepatobiliares | | | | | | Perfuração da vesícula biliar[a,b] |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Complicações na cicatrização de feridas[b,d], Dermatite exfoliativa, Pele seca, Descoloração da pele | Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar | | | | |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Artralgia Mialgia | Fístula[b,d], Fraqueza muscular, Dorsalgia | | | | Osteonecrose da mandíbula[a,b] Osteonecrose não mandibular[a,f] |
| Doenças renais e urinárias | Proteinúria[b,d] | | | | | |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Insuficiência dos ovários[b,c,d] | Dor pélvica | | | | |
| Afeções congénitas, familiares e genéticas | | | | | | Anomalias fetais[a,b] |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Astenia, Fadiga, Pirexia, Dor, Inflamação da mucosa | Letargia | | | | |
| Exames complementares de diagnóstico | Peso diminuído | | | | | |

Quando os acontecimentos em ensaios clínicos foram observados tanto como reações adversas medicamentosas de todos os Graus e de Grau 3-5, foi notificada a frequência mais elevada. Os dados não estão ajustados à diferente duração do tratamento.

[a] Para mais informação, ver Tabela 3 **"**Reações adversas notificadas em ambiente pós-comercialização".
[b] Os termos representam um grupo de acontecimentos que descrevem um conceito médico em vez de uma condição única ou o termo preferido do MedDRA (Dicionário Médico para Atividades Regulamentares). Este grupo de termos médicos pode envolver a mesma fisiopatologia subjacente (p.ex. reações tromboembólicas arteriais incluem acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, acidente isquémico transitório e outras reações tromboembólicas arteriais).
[c] Com base num sub-estudo do NSABP C-08 com 295 doentes.
[d] Para mais informação, ver abaixo a secção "Informações adicionais sobre determinadas reações adversas".
[e] As fístulas reto-vaginais são as fístulas mais frequentes da categoria das fístulas entre o trato GI e a vagina.l.
[f] Observada apenas na população pediátrica.

**Tabela 2: Reações Adversas Graves por Frequência**

| Classes de sistemas de órgãos | Muito frequentes | Frequentes | Pouco Frequentes | Raros | Muito raros | Frequência Desconhecida |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infeções e infestações | | Sepsis, Celulite, Abcesso[a,b], Infeção, Infeção do trato urinário | | | | Fascite necrotizante[c] |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia[a], Trombocitopenia | Anemia, Linfopenia | | | | |
| Doenças do sistema imunitário | | | | | | Hipersensibilidade, Reações à perfusão[a,b,c] |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | | Desidratação Hiponatremia | | | | |
| Doenças do sistema nervoso | Neuropatia periférica sensorial[a] | Acidente vascular cerebral, Síncope, Sonolência, Cefaleia | | | | Síndrome de encefalopatia posterior reversível[a,b,c], Encefalopatia hipertensiva[c] |
| Cardiopatias | | Insuficiência cardíaca congestiva[a,b], Taquicardia supraventricular | | | | |
| Vasculopatias | Hipertensão[a,b] | Tromboembolismo arterial[a,b], Hemorragia[a,b], Tromboembolismo (venoso)[a,b], Trombose venosa profunda | | | | Microangiopatia trombótica renal[b,c], Aneurismas e dissecções das artérias |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | Hemorragia pulmonar/ Hemoptise[a,b], Embolia pulmonar, Epistaxe, Dispneia, Hipoxia | | | | Hipertensão pulmonar[c], Perfuração do septo nasal[c] |
| Doenças gastrointestinais | Diarreia, Náusea, Vómitos, Dor Abdominal | Perfuração intestinal, Ileus, Obstrução intestinal, Fístula retovaginal[c,d], Afeção gastrointestinal, Estomatite, Proctalgia | | | | Perfuração gastrointestinal[a,b], Úlcera gastrointestinal[c], Hemorragia retal |

| Classes de sistemas de órgãos | Muito frequentes | Frequentes | Pouco Frequentes | Raros | Muito raros | Frequência Desconhecida |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Afeções hepatobiliares | | | | | | Perfuração da vesícula biliar[b,c] |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | Complicações na cicatrização de feridas[a,b], Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar | | | | |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | Fístula[a,b], Mialgia, Artralgia, Fraqueza muscular, Dorsalgia | | | | Osteonecrose da mandíbula[b,c] |
| Doenças renais e urinárias | | Proteinúria[a,b] | | | | |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | | Dor pélvica | | | | Insuficiência ovárica[a,b] |
| Afeções congénitas, familiares e genéticas | | | | | | Anomalias fetais[a,c] |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Astenia, Fadiga | Dor, Letargia, Inflamação da mucosa | | | | |

A Tabela 2 apresenta a frequência das reações adversas graves. As reações graves são definidas como acontecimentos adversos em estudos clínicos com uma diferença de pelo menos 2% para reações de Grau 3-5 do NCI-CTCAE em comparação com o braço de controlo. A Tabela 2 também inclui reações adversas que são consideradas pelo titular de AIM como sendo clinicamente significativas ou graves. Estas reações adversas clinicamente significativas foram notificadas em ensaios clínicos mas as reações de Grau 3-5 não alcançaram uma diferença limite de pelo menos 2% comparadas com o braço de controlo. A Tabela 2 também inclui reações adversas clinicamente significativas que foram apenas observadas no contexto pós-comercialização, portanto, a frequência e o Grau NCI-CTCAE é desconhecido. Estas reações clinicamente significativas foram, por isso, incluídas na Tabela 2, na coluna designada "Frequência desconhecida".

[a] Os termos representam um grupo de acontecimentos que descrevem um conceito médico em vez de uma condição única ou o termo preferido do MedDRA (Dicionário Médico para Atividades Regulamentares). Este grupo de termos médicos pode envolver a mesma fisiopatologia subjacente (p. ex. reações tromboembólicas arteriais incluem acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, acidente isquémico transitório e outras reações tromboembólicas arteriais).

[b] Para informação adicional consultar abaixo a secção "Informações adicionais sobre determinadas reações adversas graves".

[c] Para mais informação consultar a Tabela 3 "Reações adversas notificadas no contexto pós-comercialização".

[d] As fístulas reto-vaginais são as fístulas mais frequentes da categoria das fístulas entre o trato GI e a vagina

Descrição das reações adversas graves selecionadas

*Perfuração gastrointestinal(GI) e Fístulas* (ver secção 4.4)
Avastin tem sido associado a casos graves de perfuração gastrointestinal.

No âmbito de ensaios clínicos as perfurações gastrointestinais foram notificadas com uma incidência inferior a 1% em doentes com cancro do pulmão de células não pequenas e não escamosas, até 1,3%

em doentes com cancro da mama metastizado, até 2,0% em doentes com cancro de células renais metastático ou em doentes com cancro do ovário, e até 2,7% (incluindo fístula gastrointestinal e abcesso) em doentes com cancro colo-rectal metastizado. Num ensaio clínico em doentes com cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada (estudo GOG-0240), foram notificadas perfurações GI (todos os graus) em 3,2 % das doentes, todas com história prévia de radiação pélvica.

A ocorrência destes acontecimentos variou no tipo e severidade, desde a observação de ar por raios-X simples do abdómen, que se resolveu sem qualquer tratamento, até uma perfuração intestinal com abcesso abdominal e morte. Em alguns casos existia inflamação intra-abdominal subjacente resultante ou de doença ulcerativa gástrica, necrose tumoral, diverticulite ou de colite associada a quimioterapia.

Foram notificados casos fatais em aproximadamente um terço dos casos de perfuração gastrointestinal grave, o que representa entre 0,2% - 1% de todos os doentes tratados com Avastin.

Em ensaios clínicos com Avastin, as fístulas gastrointestinais (todos os graus) têm sido notificadas com uma incidência de até 2% em doentes com cancro colo-retal metastizado e cancro do ovário, mas foram também notificadas menos frequentemente em doentes com outros tipos de cancro.

*Fístulas entre o trato GI e a vagina no estudo GOG-0240*
Num estudo com doentes com cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada, a incidência de fístulas entre o trato GI e a vagina foi 8,3% em doentes tratadas com Avastin e 0,9 % nas doentes controlo, todas com história prévia de radiação pélvica. A frequência de fístulas entre o trato GI e a vagina no grupo tratado com Avastin + quimioterapia foi superior nas doentes com recorrência na área irradiada previamente (16,7%) comparativamente às doentes sem radiação prévia e/ou sem recorrência dentro da área irradiada previamente (3,6%). As frequências correspondentes no grupo controlo tratado com quimioterapia foram de 1,1% vs. 0,8%. As doentes que desenvolvem fístulas entre o trato GI e a vagina podem também apresentar obstrução intestinal e necessitar de intervenção cirúrgica assim como ostomias de derivação.

*Fístulas não-GI* (ver secção 4.4)
A utilização de Avastin tem sido associada a casos graves de fístulas, incluindo reações resultando em morte.

Num ensaio clínico em doentes com cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada (GOG-0240) foram notificadas fístulas vaginais, vesiculares ou do trato genital feminino, fora do trato GI, em 1,8% das doentes tratadas com Avastin e 1,4% das doentes controlo.

Em outras indicações foram observadas notificações pouco frequentes (≥ 0,1% a < 1%) de fístulas envolvendo áreas do corpo que não o trato gastrointestinal (por ex.: broncopleural e fístulas biliares). Foram também notificadas fístulas em experiência pós-comercialização.

Foram notificadas reações em várias alturas durante o tratamento, desde uma semana a mais de 1 ano após o início de Avastin, com a maioria das reações a ocorrer durante os primeiros 6 meses de terapêutica.

*Cicatrização de feridas* (ver secção 4.4)
Uma vez que o Avastin pode ter um impacto negativo na cicatrização de feridas, excluíram-se da participação em ensaios de fase III os doentes submetidos a grande cirurgia nos 28 dias anteriores ao início do ensaio.

Nos ensaios clínicos no cancro metastizado do cólon ou do reto, não se observou risco aumentado de hemorragia pós-operatória ou de complicações na cicatrização de feridas em doentes submetidos a grande cirurgia 28 e 60 dias antes do início do tratamento com Avastin. Nos doentes tratados com Avastin na altura da cirurgia, observou-se incidência aumentada de casos de hemorragia pós-operatória ou complicações na cicatrização nos 60 dias após a grande cirurgia. A incidência variou entre 10% (4/40) e 20% (3/15).

Foram notificadas complicações graves na cicatrização de feridas, incluindo complicações de anastomoses, algumas das quais tiveram consequências fatais.

Em ensaios de cancro da mama localmente avançado ou metastizado, observaram-se complicações na cicatrização de feridas de Grau 3-5 em até 1,1% dos doentes tratados com Avastin comparativamente com até 0,9% dos doentes nos braços controlo (NCI-CTCAE v.3).

Nos ensaios clínicos no cancro do ovário, foram observadas complicações de Grau 3-5 na cicatrização de feridas em até 1,8% dos doentes no braço do bevacizumab *versus* 0,1 % no braço controlo (NCI-CTCAE v.3).

*Hipertensão arterial* (ver secção 4.4)
Em ensaios clínicos, com exceção do estudo JO25567, a incidência globalde hipertensão arterial (todos os graus) variou até 42,1% nos braços com Avastin, comparativamente a uma incidência até 14% nos braços de controlo. A incidência global de hipertensão de Grau 3 e 4 do NCI-CTC em doentes tratados com Avastin variou de 0,4% a 17,9%. Em doentes tratados com Avastin e quimioterapia, a hipertensão arterial de Grau 4 (crise hipertensiva) observou-se em até 1,0%, comparativamente com até 0,2% nos doentes tratados só com o mesmo regime de quimioterapia.

No estudo JO25567, foi observada hipertensão de todos os graus em 77,3% dos doentes que receberam Avastin em associação com erlotinib como tratamento de primeira linha de NSCLC não escamoso com mutações ativadoras do EGFR, comparativamente a 14,3% de doentes tratados com erlotinib isoladamente. A hipertensão de grau 3 foi de 60,0% nos doentes tratados com Avastin em associação com erlotinib comparativamente a 11,7% nos doentes tratados com erlotinib isoladamente. Não se observaram eventos de hipertensão de grau 4 ou 5.

A hipertensão arterial foi, em geral, adequadamente controlada com anti-hipertensores orais, tais como inibidores da enzima de conversão da angiotensina, diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio. A hipertensão arterial raramente conduziu à descontinuação do tratamento com Avastin ou à hospitalização.

Foram notificados casos muito raros de encefalopatia hipertensiva, alguns dos quais fatais.

O risco de hipertensão arterial associada ao Avastin não esteve relacionado com as características iniciais do doente, com doença pré-existente ou com terapêutica concomitante.

*Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR)* (ver secção 4.4)
Têm sido notificados casos raros de doentes tratados com Avastin que desenvolveram sinais e sintomas consistentes com Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR), uma doença neurológica rara. A sua apresentação pode incluir convulsões, cefaleia, alterações do estado mental, perturbações visuais ou cegueira cortical, com ou sem hipertensão arterial associada. A apresentação clínica do SEPR é normalmente inespecífica pelo que o diagnóstico de SEPR requer confirmação por imagiologia cerebral, preferencialmente MRI.

Nos doentes que desenvolvam SEPR, recomenda-se o reconhecimento precoce dos sintomas com tratamento imediato dos sintomas específicos, incluindo controlo da hipertensão (se associado a grave hipertensão arterial não controlada), juntamente com a descontinuação do tratamento com bevacizumab. Os sintomas normalmente desaparecem ou melhoram em dias após a descontinuação do tratamento, embora alguns doentes tenham sofrido alguma sequela neurológica. Desconhece-se a segurança de reiniciar a terapêutica com Avastin em doentes que tenham sofrido de SEPR.

Foram notificados 8 casos de SEPR em ensaios clínicos. Dois dos oito casos não tiveram confirmação radiológica por MRI.

*Proteinúria* (ver secção 4.4)
Em ensaios clínicos foram notificados casos de proteinúria no intervalo de 0,7% a 54,7% dos doentes tratados com Avastin.

A proteinúria variou em gravidade, desde clinicamente assintomática, transitória e vestigial até síndrome nefrótico, embora a grande maioria dos casos de proteinúria tenha sido de Grau 1 (NCI-CTCAE v.3). A proteinúria de Grau 3 foi notificada em até 10,9% dos doentes tratados. A proteinúria de Grau 4 (síndrome nefrótico) foi observada em até 1,4% dos doentes tratados. Recomenda-se a análise da proteinúria antes do início da terapêutica com Avastin. Na maioria dos ensaios clínicos a existência de níveis de proteínas na urina ≥ 2g /24 horas conduziu à suspensão de Avastin até à recuperação para valores < 2g/24 horas.

*Hemorragia* (ver secção 4.4)
Em ensaios clínicos realizados em várias indicações, a incidência global de reações hemorrágicas de Grau 3-5 do NCI-CTCAE v.3 variou de 0,4% a 6,9% nos doentes tratados com Avastin, comparativamente com até 4,5% dos doentes no grupo controlo de quimioterapia.

Num ensaio clínico em doentes com cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada (estudo GOG-0240), foram notificadas reações hemorrágicas de grau 3-5 em até 8,3% das doentes tratadas com Avastin em associação com paclitaxel e topotecano comparativamente com até 4,6% em doentes tratadas com paclitaxel e topotecano.

As reações hemorrágicas observadas nos ensaios clínicos foram predominantemente hemorragia associada ao tumor (ver a seguir) e hemorragias mucocutâneas ligeiras (por exemplo epistaxe).

*Hemorragia associada ao tumor* (ver secção 4.4)
Casos de hemorragia pulmonar/hemoptise *major* ou maciça foram observados principalmente em ensaios realizados com doentes com cancro do pulmão de células não pequenas. Os possíveis fatores de risco incluem histologia celular escamosa, tratamento com medicamentos anti-reumáticos/anti-inflamatórios, tratamento com anticoagulantes, radioterapia anterior, terapêutica com Avastin, antecedentes médicos de aterosclerose, localização central do tumor e cavitação do tumor antes ou durante a terapêutica. As únicas variáveis que mostraram estar correlacionadas de uma forma estatisticamente significativa com hemorragia foram a terapêutica com Avastin e a histologia celular escamosa. Doentes com cancro do pulmão de células não pequenas com histologia celular do tipo escamosa ou mista conhecida com predominância de histologia celular escamosa foram excluídos de estudos de fase III subsequentes, embora tenham sido incluídos doentes com histologia tumoral desconhecida.

Em doentes com cancro do pulmão de células não pequenas, excluindo histologia com predomínio de células escamosas, observaram-se reações de todos os Graus com uma frequência até 9,3% quando tratados com Avastin mais quimioterapia, comparativamente com até 5% nos doentes tratados só com quimioterapia. Observaram-se reações de Grau 3-5 em até 2,3% de doentes tratados com Avastin mais quimioterapia, comparativamente com < 1% em doentes só a fazer quimioterapia (NCI-CTCAE v.3). Podem ocorrer repentinamente casos de hemorragia pulmonar/hemoptise *major* ou maciça e até dois terços dos casos de hemorragia pulmonar grave foram fatais.

Hemorragias gastrointestinais incluindo hemorragia retal e melena foram notificadas em doentes com cancro colo-retal e têm sido avaliadas como hemorragias associadas ao tumor.

A hemorragia associada ao tumor foi também observada raramente em outros tipos e localizações tumorais, incluindo casos de hemorragia do sistema nervoso central (SNC), em doentes com metástases no SNC (ver secção 4.4).

A incidência de hemorragia do SNC em doentes com metástases do SNC não tratadas a receber bevacizumab não foi avaliada prospectivamente em ensaios clínicos aleatorizados. Numa análise exploratória retrospetiva de dados de 13 ensaios aleatorizados completos em doentes com vários tipos de tumor, 3 de 91 doentes com metástases cerebrais (3,3%) apresentaram hemorragia do SNC (todas

de Grau 4) quando tratados com bevacizumab, comparativamente a 1 caso (Grau 5) em 96 doentes (1%) que não foram expostos a bevacizumab. Em dois estudos subsequentes em doentes com metástases cerebrais tratadas (que incluíram cerca de 800 doentes), foi notificado um caso de hemorragia do SNC de Grau 2 em 83 indivíduos tratados com bevacizumab (1,2%) na altura da análise de segurança interina (NCI-CTCAE v.3).No âmbito de todos os ensaios clínicos, foi observada hemorragia mucocutânea em até 50% dos doentes tratados com Avastin. A maioria destas reações foi epistaxe de Grau 1, NCI-CTCAE v.3, com duração inferior a 5 minutos, resolvendo-se sem qualquer intervenção médica e que não implicou alterações no regime de tratamento de Avastin. A informação clínica de segurança sugere que a incidência de hemorragia mucocutânea *minor* (por ex. epistaxe) pode ser dose-dependente.

Também foram observadas reações menos frequentes de hemorragia mucocutânea ligeira em diferentes localizações, tais como hemorragia gengival ou hemorragia vaginal.

*Tromboembolismo* (ver secção 4.4)

*Tromboembolismo arterial:* Observou-se um aumento da incidência de reações tromboembólicas arteriais em doentes tratados com Avastin em várias indicações, incluindo acidentes vasculares cerebrais, enfarte do miocárdio, acidente isquémico transitório e outras reações tromboembólicas arteriais.

Nos ensaios clínicos, a incidência global de reações tromboembólicas arteriais variou até 3,8% nos braços com Avastin, comparativamente com até 2,1% nos braços controlo com quimioterapia. Foram notificados casos com consequência fatal em 0,8% dos doentes tratados com Avastin, comparativamente com 0,5% dos doentes tratados apenas com quimioterapia. Acidentes vasculares cerebrais (incluindo acidente isquémico transitório) foram notificados em até 2,7% dos doentes tratados com Avastin em associação com quimioterapia, comparativamente com até 0,5% dos doentes tratados apenas com quimioterapia. Foram notificados casos de enfarte do miocárdio em até 1,4% dos doentes tratados com Avastin em associação com quimioterapia comparativamente com até 0,7% dos doentes tratados apenas com quimioterapia.

No ensaio clínico AVF2192g, que avaliava Avastin em associação com 5-fluorouracilo/ácido folínico, incluíram-se doentes com cancro colo-retal metastizado que não eram candidatos para o tratamento com irinotecano. Neste ensaio observaram-se reações tromboembólicas arteriais em 11% (11/100) dos doentes, comparativamente a 5,8% (6/104) no grupo controlo com quimioterapia.

*Tromboembolismo venoso:* A incidência de reações tromboembólicas venosas em ensaios clínicos foi semelhante em doentes tratados com Avastin em associação com quimioterapia, comparativamente à verificada em doentes a fazer o tratamento controlo apenas com quimioterapia. As reações tromboembólicas venosas incluem trombose venosa profunda, embolia pulmonar e tromboflebite.

Nos ensaios clínicos realizados em várias indicações, a incidência global de reações tromboembólicas venosas, variou de 2,8% a 17,3% nos doentes tratados com Avastin comparativamente com 3,2% a 15,6% nos doentes tratados nos grupos controlo.

Foram notificadas reações tromboembólicas venosas de Grau 3-5 (NCI-CTCAE v.3) até um máximo de 7,8% dos doentes tratados com quimioterapia e bevacizumab, comparativamente com um máximo de 4,9% dos doentes tratados apenas com quimioterapia (entre as várias indicações, excluindo cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada).

Num ensaio clínico em doentes com cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada (estudo GOG-0240), foram notificados acontecimentos tromboembólicos venosos de grau 3-5 em até 15,6% das doentes tratadas com Avastin em associação com paclitaxel e cisplatina comparativamente com até 7,0% em doentes tratadas com paclitaxel e cisplatina.

Doentes que tenham sofrido reações tromboembólicas venosas podem ter um risco superior de recorrência caso façam tratamento com Avastin em associação com quimioterapia, comparativamente a um tratamento apenas com quimioterapia.

*Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)*
Em ensaios clínicos com Avastin, observaram-se casos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em todas as indicações oncológicas estudadas até à data, mas predominantemente em doentes com cancro da mama metastizado. Em quatro ensaios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 e AVF3694g) realizados em doentes com cancro da mama metastizado foi notificada ICC de Grau 3 (NCI-CTCAE v.3) ou superior até 3,5% dos doentes tratados com Avastin em associação com quimioterapia, comparativamente com até 0,9% nos braços controlo. Nos doentes do estudo AVF3694g que receberam antraciclinas concomitantemente com bevacizumab, as incidências de ICC de Grau 3 ou superior nos respetivos braços controlo e bevacizumab, foram semelhantes aos de outros estudos em cancro da mama metastizado: 2,9% no braço bevacizumab + antraciclina e 0% no braço placebo + antraciclina. Adicionalmente, no estudo AVF3694g as incidências de ICC de qualquer Grau foram semelhantes entre os braços Avastin + antraciclina (6,2%) e placebo + antraciclina (6,0%).

A maioria dos doentes que desenvolveu ICC durante os ensaios no cancro da mama metastizado apresentou melhoria dos sintomas e/ou melhoria da função ventricular esquerda no seguimento de tratamento médico adequado.

Na maioria dos ensaios clínicos de Avastin, excluíram-se doentes com ICC das classes II-IV da NYHA (*New York Heart Association*) pré-existente pelo que não há informação disponível sobre o risco de ICC nesta população.

O tratamento prévio com antraciclinas e /ou com radiação da parede torácica podem ser fatores de risco para o desenvolvimento de ICC.

Foi observado um aumento da incidência de ICC num ensaio clínico em doentes com linfoma difuso de grandes células B, quando recebiam bevacizumab com uma dose cumulativa de doxorrubicina superior a 300 mg/m$^2$. Este ensaio clínico de fase III comparou rituximab/ ciclofosfamida/ doxorrubicina/ vincristina/ prednisona (R-CHOP) mais bevacizumab a R-CHOP sem bevacizumab. Embora a incidência de ICC tenha sido, em ambos os braços, superior aquela observada anteriormente para a terapêutica com doxorrubicina, a taxa foi superior no braço R-CHOP mais bevacizumab. Estes resultados sugerem que deve ser considerada uma observação clínica de perto com uma avaliação cardíaca apropriada, nos doentes expostos a doses cumulativas de doxorrubicina superiores a 300 mg/m$^2$ quando associadas com bevacizumab.

*Reações de hipersensibilidade/reações à perfusão* (ver secção 4.4 abaixo e *Experiência pós-comercialização*)
Em alguns ensaios clínicos, foram notificadas reações anafiláticas e do tipo anafilactóide mais frequentemente em doentes a receber Avastin em associação com quimioterapia do que com quimioterapia isolada. A incidência destas reações em alguns ensaios clínicos com Avastin é frequente (até 5% em doentes tratados com bevacizumab).

*Infeções*
Num ensaio clínico em doentes com cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada (estudo GOG-0240), foram notificadas infeções de grau 3-5 em até 24% das doentes tratadas com Avastin em associação com paclitaxel e topotecano comparativamente com até 13,0% em doentes tratadas com paclitaxel e topotecano.

*Insuficiência ovárica/ fertilidade* (ver secções 4.4 e 4.6)
No estudo NSABP C-08, um ensaio de fase III com Avastin no tratamento adjuvante de doentes com cancro do cólon, a incidência de novos casos de insuficiênca ovárica, definida como amenorreia de duração igual ou superior a 3 meses, níveis FSH ≥30 mUI/ml e um teste de gravidez β-HCG sérica negativo, foi avaliada em 295 mulheres pré-menopaúsicas. Foram notificados novos casos de insuficiência ovárica em 2,6 % das doentes no grupo mFOLFOX-6 comparativamente com 39% no

grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Após a descontinuação do tratamento com bevacizumab, a função ovárica foi recuperada em 86,2% destas mulheres avaliáveis. Os efeitos a longo prazo do tratamento com bevacizumab na fertilidade são desconhecidos.

*Alterações laboratoriais*
A diminuição do número de neutrófilos, diminuição do número de leucócitos e presença de proteínas na urina podem estar associados ao tratamento com Avastin.

No decurso dos ensaios clínicos ocorreram as seguintes alterações laboratoriais, de Grau 3 e 4 (NCI-CTCAE v.3), em doentes tratados com Avastin, com pelo menos uma diferença de 2% comparativamente aos grupos controlo correspondentes: hiperglicemia, hemoglobina diminuída, hipocaliemia, hiponatremia, diminuição do número de glóbulos brancos, índice normalizado internacional (INR) aumentado.

Os ensaios clínicos demonstraram que aumentos transientes de creatinina sérica (com intervalos entre 1,5-1,9 vezes o valor da linha de base), com e sem proteinúria, estão associados ao uso de Avastin. Em doentes tratados com Avastin, o aumento observado de creatinina sérica não foi associado a um aumento da incidência de manifestações clínicas de compromisso renal.

Outras populações especiais

*Doentes idosos*
Em ensaios clínicos aleatorizados o tratamento de doentes com idade > 65 anos, com Avastin esteve associado a um risco aumentado de desenvolvimento de reações tromboembólicas arteriais incluindo acidentes vasculares cerebrais (AVCs), acidentes isquémicos transitórios (AITs) e enfartes do miocárdio (EMs). Outras reações observadas com uma frequência superior em doentes com mais de 65 anos foram: leucopenia e trombocitopenia de Grau 3-4 (NCI-CTCAE v.3), neutropenia, diarreia, náuseas, cefaleia e fadiga de todos os Graus, comparativamente com as observadas em doentes com idade ≤ 65 anos quando tratados com Avastin (ver secções 4.4 e 4.8 em *Tromboembolismo*). Em um ensaio clínico a incidência de hipertensão Grau ≥ 3 foi duas vezes maior em doentes > 65 anos de idade do que no grupo de doentes mais jovens (< 65 anos). Num estudo com doentes com cancro do ovário recorrente resistente a platina, foram também notificadas alopécia, inflamação da mucosa, neuropatia sensorial periférica, proteinúria e hipertensão e ocorreram a uma taxa pelo menos 5% superior no braço de QT + BV para os doentes com idade ≥ 65 anos tratados com bevacizumab, comparativamente com doentes com idade < 65 anos tratados com bevacizumab.
Não foi observado um aumento da incidência de outras reações, incluindo perfuração gastrointestinal, complicações na cicatrização de feridas, insuficiência cardíaca congestiva e hemorragia em doentes idosos (> 65 anos), comparativamente com doentes com idade ≤65 anos tratados com Avastin.

*População pediátrica*
A segurança e eficácia de Avastin em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

No estudo BO25041 de associação de Avastin à radioterapia (RT) pós-operatória com temozolomida concomitante e adjuvante em doentes pediátricos com gliomas de alto grau, supratentoriais, infratentoriais, cerebelosos ou pedunculares, recentemente diagnosticados, o perfil de segurança foi comparável ao observado noutros tipos de tumores em adultos tratados com Avastin.

No estudo BO20924 que associou Avastin ao atual tratamento padrão no rabdomiossarcoma e sarcoma dos tecidos moles não-rabdomiossarcoma metastizados, o perfil de segurança nas crianças tratadas com Avastin foi comparável com o observado nos adultos tratados com Avastin.

Avastin não está aprovado para utilização em doentes com idade inferior a 18 anos. Em casos publicados na literatura, foram observados casos de osteonecrose não-mandibular em doentes com idade inferior a 18 anos tratados com Avastin.

Experiência pós-comercialização

**Tabela 3 Reações adversas notificadas em ambiente pós-comercialização**

| *Classes de sistemas de órgãos (SOC)* | *Reações (frequência*)* |
|---|---|
| *Infeções e infestações* | Fasciite necrotizante, normalmente secundária a complicações na cicatrização de feridas, perfuração gastrointestinal ou formação de fístulas (rara) (ver também secção 4.4) |
| *Doenças do sistema imunitário* | Reações de hipersensibilidade e reações à perfusão (desconhecida); com as seguintes comanifestações possíveis: dispneia/dificuldade respiratória, rubor/vermelhidão/erupção cutânea, hipotensão ou hipertensão, dessaturação de oxigénio, dor torácica, arrepios e náuseas/vómitos (ver também secção 4.4 e *Reações de hipersensibilidade/reações à perfusão* acima) |
| *Doenças do sistema nervoso* | Encefalopatia hipertensiva (muito raro) (ver também secção 4.4 e *Hipertensão* na secção 4.8).<br>Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR), (raro) (ver também a secção 4.4). |
| *Vasculopatias* | Microangiopatia trombótica renal, que pode manifestar-se clinicamente por proteinúria (desconhecida) com ou sem utilização concomitante de sunitinib. Para mais informação sobre proteinúria ver secção 4.4 e *Proteinúria* na secção 4.8. |
| *Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino* | Perfuração do septo nasal (desconhecida)<br>Hipertensão pulmonar (desconhecida)<br>Disfonia (frequente) |
| *Doenças gastrointestinais* | Úlcera gastrointestinal (desconhecida) |
| *Afeções hepatobiliares* | Perfuração da vesícula biliar (desconhecida) |
| *Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos* | Foram notificados casos de Osteonecrose da Mandíbula (ONM) em doentes tratados com Avastin, a maioria dos quais ocorreu em doentes que tinham fatores de risco identificados para ONM, em particular a exposição a bifosfonatos intravenosos e/ou história de doença dentária requerendo procedimentos dentários invasivos (ver também secção 4.4) |
| | Foram observados casos de osteonecrose não-mandibular em doentes pediátricos tratados com Avastin (ver secção 4.8, População pediátrica) |
| *Afeções congénitas, familiares e genéticas* | Foram observados casos de anomalias fetais em mulheres tratadas com bevacizumab em monoterapia ou em associação com citotóxicos com efeito embriotóxico conhecido (ver secção 4.6) |

* se especificada, a frequência foi obtida a partir de dados de ensaios clínicos

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*.

### 4.9 Sobredosagem

A dose mais elevada testada no ser humano (20 mg/kg de peso corporal, cada 2 semanas, por via intravenosa) foi associada, em diversos doentes, a enxaqueca severa.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos e imunomoduladores, agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01X C07

Mecanismo de ação
O bevacizumab liga-se ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), o principal fator envolvido na vasculogénese e na angiogénese, inibindo desta forma a ligação do VEGF aos seus recetores, Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2), na superfície das células endoteliais. A neutralização da atividade biológica do VEGF regride a vascularização tumoral, normaliza a vasculatura remanescente do tumor e inibe a formação de novos vasos, inibindo assim o crescimento tumoral.

Efeitos farmacodinâmicos
A administração de bevacizumab ou do seu anticorpo murino homólogo, a modelos de xenotransplante de cancro, no ratinho nu, resultou numa intensa atividade antitumoral contra cancros humanos, incluindo os do cólon, mama, pâncreas e próstata. A progressão das metástases foi inibida e a permeabilidade microvascular foi reduzida.

Eficácia clínica

*Carcinoma metastizado do cólon ou reto (mCRC)*

Estudou-se a segurança e a eficácia da dose recomendada (5 mg/kg de peso corporal, de duas em duas semanas) no carcinoma metastizado do cólon ou do reto em três ensaios clínicos aleatorizados, controlados por substância ativa, em associação com quimioterapia de primeira linha contendo fluoropirimidinas. O Avastin foi associado com 2 regimes de quimioterapia:

- AVF2107g: Um esquema de administração semanal de irinotecano/bólus de 5-fluorouracilo/ácido folínico (IFL) durante um total de 4 semanas, de cada ciclo de 6 semanas (regime de Saltz).
- AVF0780g: Em associação com bólus de 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) durante um total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (regime de Roswell Park).
- AVF2192g: Em associação com bólus de 5-fluorouracilo/ ácido folínico (5-FU/AF) durante um total de 6 semanas, de cada ciclo de 8 semanas (regime de Roswell Park), em doentes que não eram candidatos ideais para o tratamento de primeira linha com irinotecano.

Foram realizados três ensaios adicionais com bevacizumab em doentes com carcinoma metastizado do cólon ou do reto: em primeira linha (NO16966), em segunda linha sem tratamento prévio com bevacizumab (E3200) e em segunda linha após progressão da doença, sob tratamento com bevacizumab em primeira linha (ML18147). Nestes estudos, bevacizumab foi administrado nos seguintes regimes posológicos em associação com FOLFOX-4 (5FU/LV/oxaliplatina), XELOX (capecitabina/oxaliplatina), fluoropirimidina/irinotecano e fluoropirimidina/oxaliplatina:

- NO16966: Avastin 7,5 mg/kg de peso corporal de 3 em 3 semanas em associação com capecitabina por via oral e oxaliplatina por via intravenosa (XELOX) ou Avastin 5 mg/kg de 2 em 2 semanas em associação com folinato de cálcio e 5-fluorouracilo em bólus, seguido de perfusão de 5-fluorouracilo com oxaliplatina por via intravenosa (FOLFOX-4).

- E3200: Avastin 10 mg/kg de peso corporal de 2 em 2 semanas em associação com folinato de cálcio e 5-fluorouracilo em bólus, seguido de perfusão de 5-fluorouracilo com oxaliplatina por via intravenosa (FOLFOX-4) em doentes sem tratamento prévio com bevacizumab (naïve).

- ML18147: Avastin 5,0 mg/kg de peso corporal de 2 em 2 semanas ou Avastin 7,5 mg/kg de peso corporal de 3 em 3 semanas em associação com fluoropirimidina/irinotecano ou fluoropirimidina/oxaliplatina em doentes com progressão de doença, sob tratamento com bevacizumab em primeira linha. A utilização de regimes contendo irinotecano ou oxaliplatina foi substituida por oxaliplatina ou irinotecano, dependendo do regime utilizado em primeira linha.

*AVF2107g*
Tratou-se de um ensaio clínico de fase III, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por substância ativa, para avaliar o Avastin em associação com IFL como tratamento de primeira linha do carcinoma metastizado do cólon ou do reto. Foram aleatorizados 813 doentes para tratamento com IFL + placebo (braço 1) ou com IFL + Avastin (5 mg/kg de 2 em 2 semanas, braço 2). Um terceiro grupo de 110 doentes recebeu bólus de 5-FU/AF + Avastin (braço 3). A inclusão de doentes no braço 3 foi interrompida, tal como previamente especificado, logo que foi estabelecida e considerada aceitável, a segurança do Avastin em associação com IFL. Todos os tratamentos prosseguiram até se registar progressão da doença. A idade média dos doentes foi de 59,4 anos; 56,6% dos doentes apresentava uma *performance status* ECOG de 0, 43% tinha um valor de 1 e 0,4% um valor de 2. 15,5% dos doentes tinham sido previamente submetidos a radioterapia e 28,4% a quimioterapia.

Neste ensaio, a principal variável de eficácia foi a sobrevivência global. A adição de Avastin a IFL resultou em aumentos estatisticamente significativos da sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta global (ver a Tabela 4). O benefício clínico do Avastin, determinado pela sobrevivência global, foi observado em todos os subgrupos pré-especificados de doentes, incluindo os definidos pela idade, sexo, *performance status*, localização do tumor primário, número de órgãos envolvidos e duração da doença metastizada.

Os resultados de eficácia do Avastin em associação com quimioterapia com IFL são apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4 Resultados de eficácia obtidos no ensaio AVF2107g**

| | AVF2107g | |
|---|---|---|
| | Braço 1<br>IFL + placebo | Braço 2<br>IFL + Avastin[a] |
| Número de doentes | 411 | 402 |
| Sobrevivência global | | |
| Mediana (meses) | 15,6 | 20,3 |
| IC 95% | 14,29 – 16,99 | 18,46 – 24,18 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) [b] | 0,660<br>(valor de p = 0,00004) | |
| Sobrevivência livre de progressão | | |
| Mediana (meses) | 6,2 | 10,6 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) | 0,54<br>(valor de p < 0,0001) | |
| Taxa de resposta global | | |
| Taxa (%) | 34,8 | 44,8 |
| | (valor de p = 0,0036) | |

[a] 5 mg/kg de 2 em 2 semanas
[b] Relativamente ao braço de controlo

Entre os 110 doentes aleatorizados para o Braço 3 (5-FU/AF + Avastin), antes da descontinuação deste braço de tratamento, a sobrevivência global mediana foi de 18,3 meses e a mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 8,8 meses.

*AVF2192g*
Tratou-se de um ensaio clínico aleatorizado de fase II, com dupla ocultação, controlado por substância ativa, para avaliar a eficácia e segurança do Avastin em associação com 5-FU/AF como tratamento de primeira linha do cancro colo-retal metastizado em doentes que não eram candidatos ideais ao tratamento de primeira linha com irinotecano. Foram aleatorizados 105 doentes para o braço 5-FU/AF + placebo e 104 doentes para o braço 5-FU/AF + Avastin (5 mg/kg de 2 em 2 semanas). Todos os tratamentos prosseguiram até progressão da doença. A adição de 5 mg/kg de Avastin, de 2 em 2 semanas, ao 5-FU/AF resultou em taxas de resposta objetiva mais elevadas, uma sobrevivência livre de progressão significativamente mais longa e uma tendência para uma sobrevivência global mais longa, comparativamente com as obtidas com a quimioterapia apenas com 5-FU/AF.

*AVF0780g*
Tratou-se de um ensaio clínico de fase II aleatorizado, controlado por substância ativa, aberto, destinado a investigar o Avastin em associação com o 5-FU/AF como tratamento de primeira linha do cancro colo-retal metastizado. A idade média foi de 64 anos. 19% dos doentes tinham sido tratados previamente com quimioterapia e 14% com radioterapia. Setenta e um doentes foram aleatorizados para tratamento com 5-FU/AF em bólus ou 5-FU/AF + Avastin (5 mg/kg de 2 em 2 semanas). Um terceiro grupo de 33 doentes recebeu bólus de 5-FU/AF + Avastin (10 mg/kg de 2 em 2 semanas). Os doentes foram tratados até progressão da doença. Os objetivos primários do ensaio foram a taxa de resposta objetiva e a sobrevivência livre de progressão. A adição de 5 mg/kg de Avastin, de 2 em 2 semanas, a 5-FU/AF resultou numa maior taxa de resposta objetiva, numa maior sobrevivência livre de progressão e numa tendência para uma sobrevivência mais prolongada, comparativamente com o observado com quimioterapia apenas com 5-FU/AF (ver a Tabela 5). Estes resultados de eficácia são consistentes com os resultados obtidos no ensaio AVF2107g.

Na Tabela 5 indicam-se, em resumo, os resultados de eficácia obtidos nos ensaios AVF0780g e AVF2192g destinados a estudar o Avastin em associação com a quimioterapia com 5-FU/AF.

**Tabela 5 Resultados de eficácia obtidos nos ensaios AVF0780g e AVF2192g**

| | AVF0780g | | | AVF2192g | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 5-FU/AF | 5-FU/AF + Avastin[a] | 5-FU/AF + Avastin[b] | 5-FU/AF + placebo | 5-FU/AF + Avastin |
| Número de doentes | 36 | 35 | 33 | 105 | 104 |
| Sobrevivência global | | | | | |
| Mediana (meses) | 13,6 | 17,7 | 15,2 | 12,9 | 16,6 |
| IC 95% | | | | 10,35 - 16,95 | 13,63 - 19,32 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco)[c] | - | 0,52 | 1,01 | | 0,79 |
| Valor de p | | 0,073 | 0,978 | | 0,16 |
| Sobrevivência livre de progressão | | | | | |
| Mediana (meses) | 5,2 | 9,0 | 7,2 | 5,5 | 9,2 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) | | 0,44 | 0,69 | | 0,5 |
| Valor de p | - | 0,0049 | 0,217 | | 0,0002 |
| Taxa de resposta global | | | | | |
| Taxa (percentagem) | 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 |
| Valor de p | | 0,029 | 0,43 | | 0,055 |
| Duração da resposta | | | | | |
| Mediana (meses) | NR | 9,3 | 5,0 | 6,8 | 9,2 |
| Percentil 25–75 (meses) | 5,5 - NR | 6,1 - NR | 3,8 - 7,8 | 5,59 - 9,17 | 5,88 - 13,01 |

[a] 5 mg/kg de 2 em 2 semanas
[b] 10 mg/kg de 2 em 2 semanas
[c] Relativamente ao braço de controlo
NR = não atingida

*NO16966*
Este foi um ensaio clínico de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação (para bevacizumab), para investigação de Avastin 7,5 mg/kg em associação com capecitabina por via oral e oxaliplatina por via intravenosa (XELOX), administrado de 3 em 3 semanas; ou Avastin 5 mg/kg em associação com folinato de cálcio e 5-fluorouracilo em bólus, seguido de perfusão de 5-fluorouracilo com oxaliplatina por via intravenosa (FOLFOX-4) administrado de 2 em 2 semanas. O ensaio conteve duas partes: uma parte inicial, sem ocultação, com 2 braços (Parte I), em que os doentes foram aleatorizados para dois grupos de tratamento diferentes (XELOX e FOLFOX-4) e uma parte subsequente com 4 braços (Parte II) fatorial 2 x 2, em que os doentes foram aleatorizados para quatro grupos de tratamento (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4 + Avastin). Na parte II, a determinação do tratamento foi em dupla ocultação relativamente a Avastin.

Foram aleatorizados aproximadamente 350 doentes para cada um dos 4 braços do ensaio na Parte II do ensaio.

**Tabela 6 Regimes de tratamento no ensaio N016966 (Carcinoma metastizado do cólon ou do reto)**

| | Tratamento | Dose inicial | Regime posológico |
|---|---|---|---|
| FOLFOX-4 ou FOLFOX-4 + Avastin | Oxaliplatina<br>Folinato de cálcio<br>5-Fluorouracilo | 85 mg/m$^2$ IV 2 h<br>200 mg/m$^2$ IV 2 h<br>400 mg/m$^2$ IV bólus, 600 mg/m$^2$ IV 22 h | Oxaliplatina no dia 1<br>Folinato de cálcio no dia 1 e 2<br>5-fluorouracilo IV bólus/perfusão, cada nos dias 1 e 2 |
| | Placebo ou Avastin | 5 mg/kg IV 30-90 min | Dia 1, antes de FOLFOX-4, de 2 em 2 semanas |
| XELOX ou XELOX + Avastin | Oxaliplatina<br>Capecitabina | 130 mg/m$^2$ IV 2 h<br>1000 mg/m$^2$ oral duas vezes/dia | Oxaliplatina no Dia 1<br>Capecitabina oral duas vezes/dia durante 2 semanas (seguido de 1 semana sem tratamento) |
| | Placebo ou Avastin | 7,5 mg/kg IV 30-90 min | Dia 1, antes de XELOX, de 3 em 3 semanas |
| 5-Fluorouracilo: Injeção em bólus intravenoso imediatamente após o folinato de cálcio | | | |

O parâmetro primário de eficácia do ensaio foi a duração da sobrevivência livre de progressão. Neste ensaio houve dois objetivos primários: demonstrar que XELOX não era inferior a FOLFOX-4 e demonstrar também que Avastin em associação com quimioterapia, FOLFOX-4 ou XELOX, era superior à quimioterapia isolada. Ambos os objetivos primários foram atingidos:

- Globalmente foi demonstrada não inferioridade nos braços com XELOX comparativamente aos braços com FOLFOX-4, em termos de sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global na população eligível de acordo com o protocolo.

- A superioridade nos braços contendo Avastin *versus* os braços apenas com quimioterapia foi demonstrada na comparação global em termos de sobrevivência livre de progressão na população ITT (Tabela 7).

A análise secundária da sobrevivência livre de progressão (PFS), baseadas nas avaliações de resposta durante o tratamento, confirmou o benefício clínico significativamente superior nos doentes tratados com Avastin (análise demonstrada na Tabela 7), consistente com o benefício estatisticamente significativo observado no grupo de análises efetuadas.

**Tabela 7 Principais resultados de eficácia na análise de superioridade (população ITT, ensaio NO16966)**

| Objetivo (meses) | FOLFOX-4 ou XELOX + placebo (n = 701) | FOLFOX-4 ou XELOX + bevacizumab (n = 699) | Valor de p |
|---|---|---|---|
| Objetivo primário | | | |
| PFS mediana** | 8,0 | 9,4 | 0,0023 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) (IC 97,5%) [a] | 0,83 (0,72 - 0,95) | | |
| Objetivos secundários | | | |
| PFS mediana (em tratamento)** | 7,9 | 10,4 | < 0,0001 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) (IC 97,5%) | 0,63 (0,52 - 0,75) | | |
| Taxa de resposta global (avaliação do invest.)** | 49,2 % | 46,5 % | |
| Sobrevivência global mediana* | 19,9 | 21,2 | 0,0769 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) (IC 97,5%) | 0,89 (0,76 - 1,03) | | |

* Análise de sobrevivência global ao *cut-off* clínico de 31 janeiro 2007
** Análise primária ao *cut-off* clínico de 31 janeiro 2006
[a] Relativamente ao braço de controlo

No subgrupo de tratamento com FOLFOX, a PFS mediana foi de 8,6 meses nos doentes a receber placebo e de 9,4 meses nos doentes tratados com bevacizumab, *Hazard Ratio* (HR) = 0,89, IC 97,5% = [0,73 ; 1,08]; valor de p = 0,1871; os resultados correspondentes no subgrupo de tratamento com XELOX foram de 7,4 vs. 9,3 meses, HR = 0,77, IC 97,5% = [0,63 ; 0,94]; valor de p = 0,0026.

No subgrupo de tratamento com FOLFOX, a mediana da sobrevivência global foi de 20,3 meses nos doentes a receber placebo e de 21,2 meses nos doentes tratados com bevacizumab, HR = 0,94, IC 97,5% = [0,75 ; 1,16]; valor de p = 0,4937; os resultados correspondentes no subgrupo de tratamento com XELOX foram de 19,2 vs. 21,4 meses, HR = 0,84, IC 97,5% = [0,68 ; 1,04]; valor de p = 0,0698.

*ECOG E3200*
Este foi um ensaio de fase III, aleatorizado, controlado por substância ativa, aberto, para investigação de Avastin 10 mg/kg em associação com folinato de cálcio e 5-fluorouracilo em bólus, seguido de perfusão de 5-fluorouracilo com oxaliplatina por via intravenosa (FOLFOX-4), administrado cada 2 semanas em doentes previamente tratados (segunda linha) com cancro do cólon ou do reto avançado. Nos braços com quimioterapia, o regime de FOLFOX-4 utilizou as mesmas doses e posologia referidas na Tabela 6 para o ensaio NO16966.

O parâmetro primário de eficácia do ensaio foi a sobrevivência global, definida como o tempo desde a aleatorização à morte por qualquer causa. Foram aleatorizados 829 doentes (292 FOLFOX-4, 293 Avastin + FOLFOX-4 e 244 para Avastin em monoterapia). A adição de Avastin a FOLFOX-4 resultou num aumento estatisticamente significativo da sobrevivência. Observaram-se também

melhorias estatisticamente significativas na sobrevivência livre de progressão e na taxa de resposta objetiva (ver Tabela 8).

**Tabela 8 Resultados de eficácia obtidos no ensaio E3200**

| | E3200 | |
|---|---|---|
| | FOLFOX-4 | FOLFOX-4 + Avastin[a] |
| Número de doentes | 292 | 293 |
| Sobrevivência global | | |
| Mediana (meses) | 10,8 | 13,0 |
| IC 95% | 10,12 – 11,86 | 12,09 – 14,03 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) [b] | 0,751 (valor de p = 0,0012) | |
| Sobrevivência livre de progressão | | |
| Mediana (meses) | 4,5 | 7,5 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) | 0,518 (valor de p < 0,0001) | |
| Taxa de resposta objetiva | | |
| Taxa | 8,6% | 22,2% |
| | (valor de p < 0,0001) | |

[a] 10 mg/kg de 2 em 2 semanas
[b] Relativamente ao braço de controlo

Não foi observada diferença significativa na duração da sobrevivência global entre doentes que receberam Avastin em monoterapia comparativamente a doentes tratados com FOLFOX-4. A sobrevivência livre de progressão e a taxa de resposta objetiva foram inferiores no braço com Avastin em monoterapia comparativamente ao braço com FOLFOX-4.

*ML18147*
Este foi um ensaio de fase III, aleatorizado, controlado, aberto, para investigação de Avastin 5,0 mg/kg administrado cada 2 semanas ou Avastin 7,5 mg/kg administrado cada 3 semanas em associação com quimioterapia contendo fluoropirimidinas versus apenas quimioterapia contendo fluoropirimidinas em doentes com carcinoma metastizado do cólon ou do reto que progrediram durante uma primeira linha com regime contendo bevacizumab.
Doentes com carcinoma metastizado do cólon ou do reto confirmado histologicamente e com progressão de doença nos 3 meses após a descontinuação de tratamento em primeira linha com bevacizumab, foram aleatorizados 1:1, para receber quimioterapia contendo fluoropirimidina/oxaliplatina ou fluoropirimidina/irinotecano com ou sem bevacizumab (quimioterapia foi substituida dependendo da quimioterapia de primeira linha). O tratamento foi administrado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O objetivo primário foi a sobrevivência global definida como o tempo desde a aleatorização até à morte por qualquer causa. Foi aleatorizado um total de 820 doentes. A adição de bevacizumab a quimioterapia contendo fluoropirimidinas resultou num prolongamento da sobrevivência, estatisticamente significativo, em doentes com carcinoma metastizado do cólon ou do reto que progrediram com um regime contendo bevacizumab, em primeira linha (ITT = 819) (ver Tabela 9).

**Tabela 9 Resultados de Eficácia do Estudo ML18147 (população ITT)**

| | ML18147 | |
|---|---|---|
| | quimioterapia contendo fluoropirimidina/irinotecano ou fluoropirimidina/oxaliplatina | quimioterapia contendo fluoropirimidina/irinotecano ou fluoropirimidina/oxaliplatina + Avastin[a] |
| Número de Doentes | 410 | 409 |
| **Sobrevivência Global** | | |
| Mediana (meses) | 9,8 | 11,2 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) (Intervalo de confiança de 95%) | 0,81 (0,69; 0,94) (valor de p = 0,0062) | |
| **Sobrevivência livre de progressão** | | |
| Mediana (meses) | 4,1 | 5,7 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) (Intervalo de confiança de 95%) | 0,68 (0,59; 0,78) (valor de p < 0,0001) | |
| **Taxa de Resposta Objetiva (ORR)** | | |
| Doentes incluídos na análise | 406 | 404 |
| Taxa | 3,9% | 5,4% |
| | (valor de p = 0,3113) | |

[a] 5,0 mg/kg de 2 em 2 semanas ou 7,5 mg/kg de 3 em 3 semanas

Também se observou melhorias estatisticamente significativas na sobrevivência livre de progressão. A taxa de resposta objetiva foi baixa em ambos os braços de tratamento e a diferença não foi significativa.

O estudo E3200 utilizou uma dose correspondente de 5 mg/kg/semana de bevacizumab em doentes sem tratamento prévio com bevacizumab (naïve), enquanto o estudo ML18147 utilizou uma dose correspondente de 2,5 mg/kg/semana de bevacizumab em doentes pré-tratados com bevacizumab. Uma comparação entre ensaios de dados de eficácia e segurança está limitada por diferenças entre estes estudos, principalmente ao nível das populações de doentes, exposição prévia a bevacizumab e regimes de quimioterapia. Ambas as doses equivalentes de 5 mg/kg/semana e 2,5 mg/kg/semana de bevacizumab determinaram um benefício estatisticamente significativo em relação à OS (HR de 0,751 no estudo E3200; HR de 0,81 no estudo ML18147) e à PFS (HR de 0,518 no estudo E3200; HR de 0,68 no estudo ML18147). Em termos de segurança houve uma maior incidência global de acontecimentos adversos de grau 3-5 no estudo E3200 do que em relação ao estudo ML18147.

*Cancro da mama metastizado (mBC)*

Dois extensos ensaios de Fase III foram desenhados para investigar o efeito do tratamento de Avastin em associação com dois agentes individuais de quimioterapia, avaliado através da PFS como objetivo primário. Em ambos os ensaios foi observada uma melhoria clinicamente importante e estatisticamente significativa da PFS.

Os resultados da PFS são resumidos abaixo para os agentes individuais de quimioterapia incluídos na indicação:

- Estudo E2100 (paclitaxel)
  - 5,6 meses de aumento da mediana da PFS, HR 0,421 (p < 0,0001, IC 95% 0,343 ; 0,516)
- Estudo AVF3694g (capecitabina)
  - 2,9 meses de aumento da mediana da PFS, HR 0,69 (p = 0,0002, IC 95% 0,56 ; 0,84)

Detalhes adicionais de cada estudo e os resultados são apresentados abaixo.

*ECOG E2100*
O ensaio E2100 foi um ensaio clínico aberto, aleatorizado, controlado por comparador ativo, multicêntrico, para avaliar o Avastin em associação com paclitaxel no cancro da mama localmente avançado ou metastizado em doentes não anteriormente tratados com quimioterapia para a doença metastática ou localmente avançada. Os doentes foram aleatoriamente distribuídos para o braço de tratamento com paclitaxel sozinho (90 mg/m$^2$ IV durante 1 hora, uma vez por semana, durante três semanas em cada quatro) ou no braço em associação com Avastin (10 mg/kg IV por perfusão, administrado de duas em duas semanas). Foi permitida terapêutica hormonal anterior, para tratamento da doença metastática. A terapêutica adjuvante com taxanos foi permitida apenas nos casos em que tivesse sido concluída, pelo menos, 12 meses antes do doente entrar para o ensaio. Dos 722 doentes do ensaio, a maioria (90%) apresentava doença HER-2 negativa e um número pequeno de doentes tinha *status* HER-2 desconhecido (8%) ou positivo confirmado (2%). Neste pequeno número de doentes, incluíam-se doentes anteriormente tratados com trastuzumab e doentes para os quais este tratamento não foi considerado adequado. Adicionalmente, 65% dos doentes tinham sido anteriormente submetidos a quimioterapia adjuvante, incluindo taxanos (19%) e antraciclinas (49%). Foram excluídos doentes com metástases do sistema nervoso central, incluindo doentes com lesões cerebrais anteriormente tratadas ou sujeitas a ressecção.

No ensaio E2100, os doentes foram tratados até progressão de doença. Em situações em que a descontinuação precoce da quimioterapia era necessária, o tratamento com Avastin em monoterapia manteve-se até progressão de doença. As características dos doentes eram semelhantes nos braços do ensaio. O objetivo primário deste ensaio clínico era a sobrevivência livre de progressão, baseada na avaliação, pelo investigador, da progressão de doença. Adicionalmente, foi também efetuada uma revisão independente do objetivo primário. Os resultados deste ensaio são apresentados na tabela 10.

**Tabela 10 Resultados de eficácia do ensaio E2100**

| Sobrevivência livre de progressão | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Avaliação do investigator* | | Avaliação independente | |
| | Paclitaxel (n = 354) | Paclitaxel/ Avastin (n = 368) | Paclitaxel (n = 354) | Paclitaxel/ Avastin (n = 368) |
| PFS Mediana (meses) | 5,8 | 11,4 | 5,8 | 11,3 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) (IC 95%) | 0,421 (0,343 ; 0,516) | | 0,483 (0,385 ; 0,607) | |
| Valor de p | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Taxas de Resposta (em doentes com doença mensurável) | | | | |
| | Avaliação do investigator | | Avaliação independente | |
| | Paclitaxel (n = 273) | Paclitaxel/ Avastin (n = 252) | Paclitaxel (n = 243) | Paclitaxel/ Avastin (n = 229) |
| % doentes com resposta objetiva | 23,4 | 48,0 | 22,2 | 49,8 |
| Valor de p | < 0,0001 | | < 0,0001 | |

* análise primária

| Sobrevivência global | | |
|---|---|---|
| | Paclitaxel (n = 354) | Paclitaxel/Avastin (n = 368) |
| OS Mediana (meses) | 24,8 | 26,5 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) (IC 95%) | 0,869 (0,722 ; 1,046) | |
| Valor de p | 0,1374 | |

O benefício clínico do Avastin, medido pela sobrevivência livre de progressão, foi observado em todos os subgrupos testados pré-especificados (incluindo intervalo livre de doença, número de locais metastizados, tratamento anterior com quimioterapia adjuvante e *status* do recetor de estrogénio).

*AVF3694g*
O estudo AVF3694g foi um ensaio de Fase III, multicêntrico, aleatorizado, controlado por placebo, desenhado para avaliar a eficácia e a segurança de Avastin em associação com quimioterapia, em comparação com placebo mais quimioterapia, como tratamento de primeira linha para doentes com cancro da mama HER2 negativo metastizado ou localmente avançado.

A quimioterapia foi escolhida de acordo com o critério do investigador antes da aleatorização num rácio de 2:1 para receber Avastin mais quimioterapia ou placebo mais quimioterapia. As escolhas da quimioterapia incluíram capecitabina, taxano (docetaxel, paclitaxel com ligação a proteína), regimes com base em antraciclina (doxorrubicina/ ciclofosfamida, epirrubicina/ ciclofosfamida, 5-fluorouracilo/ doxorrubicina/ ciclofosfamida, 5-fluorouracilo/epirrubicina/ciclofosfamida) administrada a cada 3 semanas (q3w). O Avastin ou o placebo foram administrados numa dose de 15 mg/kg q3w.

Este estudo incluiu uma fase cega de tratamento, uma fase pós-progressão em regime aberto opcional e uma fase de acompanhamento da sobrevivência. Durante a fase cega de tratamento os doentes receberam quimioterapia e medicamento (Avastin ou placebo) a cada 3 semanas até à progressão da doença, toxicidade limitativa de tratamento ou morte. Face a progressão da doença documentada os

doentes que entraram na fase opcional aberta podiam receber Avastin em regime aberto em associação com diversas terapêuticas de segunda linha.

Foram realizadas análises estatísticas independentes para 1) os doentes que receberam capecitabina em associação com Avastin ou placebo; 2) os doentes que receberam quimioterapia baseada em taxanos ou baseada em antraciclina em combinação com Avastin ou placebo. O objetivo primário do estudo foi a PFS baseada na avaliação do investigador. Adicionalmente, foi também realizada uma avaliação do objetivo primário por um comité de avaliação independente (IRC).

Os resultados da análise final definida no protocolo deste estudo para sobrevivência livre de progressão e taxas de resposta da coorte de capecitabina do Estudo AVF3694g com poder independente são apresentados na Tabela 11. São também apresentados os resultados de uma análise exploratória da sobrevivência global, que inclui 7 meses de acompanhamento adicional (aproximadamente 46% dos doentes tinha morrido). A percentagem de doentes que recebeu Avastin na fase em regime aberto foi de 62,1% no braço capecitabina + placebo e 49,9% no braço capecitabina + Avastin.

**Tabela 11 Resultados de eficácia do estudo AVF3694g: Capecitabina[a] e Avastin/Placebo (Cap + Avastin/Pl)**

| Sobrevivência livre de progressão[b] | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Avaliação pelo investigador | | Avaliação pelo IRC | |
| | Cap + Pl (n = 206) | Cap + Avastin (n = 409) | Cap + Pl (n = 206) | Cap + Avastin (n = 409) |
| PFS Mediana (meses) | 5,7 | 8,6 | 6,2 | 9,8 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) *vs* braço placebo (IC 95%) | 0,69 (0,56; 0,84) | | 0,68 (0,54; 0,86) | |
| valor de p | 0,0002 | | 0,0011 | |
| Taxa de resposta (para doentes com doença mensurável)[b] | | | | |
| | Cap + Pl (n = 161) | | Cap + Avastin (n = 325) | |
| % doentes com resposta objetiva | 23,6 | | 35,4 | |
| valor de p | 0,0097 | | | |
| Sobrevivência global[b] | | | | |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) (IC 95%) | 0,88 (0,69; 1,13) | | | |
| valor de p (exploratório) | 0,33 | | | |

[a]1000 mg/m$^2$ oral duas vezes por dia durante 14 dias, administrados a cada 3 semanas
[b]A análise estratificada incluiu todos os acontecimentos de progressão e morte, exceto os relacionados com a terapêutica fora do protocolo (NPT) iniciada antes de progressão documentada; os dados desses doentes foram censurados durante a última avaliação do tumor anterior ao início da NPT.

Foi realizada uma análise não estratificada da PFS (efetuada pelo investigador) que não censurou a terapêutica fora do protocolo (NPT) antes da progressão da doença. Os resultados destas análises foram muito semelhantes aos resultados primários da PFS.

*Cancro do pulmão de células não pequenas (NSCLC)*

*Tratamento de primeira linha de NSCLC não escamoso em associação com quimioterapia baseada em platina*

A segurança e eficácia de Avastin em associação a quimioterapia com base em platina, no tratamento em primeira linha de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas não escamosas *(NSCLC)*, foram estudadas nos ensaios E4599 e BO17704. No estudo E4599 foi demonstrado um benefício em termos de sobrevivência global com uma dose de bevacizumab de 15 mg/kg, administrada cada 3 semanas. O ensaio BO17704 demonstrou o aumento da sobrevivência livre de progressão e da taxa de resposta com ambas as doses de bevacizumab, 7,5 mg/kg, administrada cada 3 semanas e 15 mg/kg, administrada cada 3 semanas.

*E4599*
O estudo E4599 foi um estudo aberto, aleatorizado, controlado ativamente, multicêntrico para avaliação de Avastin no tratamento de primeira linha de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas localmente avançado (estádio IIIb com derrame pleural maligno), metastizado ou recidivante, excluindo histologia com predomínio de células escamosas.

Os doentes foram aleatoriamente distribuídos para o braço de quimioterapia à base de platina (200 mg/m$^2$ de paclitaxel e carboplatina AUC = 6,0; ambos administrados por perfusão IV) (PC), administrada no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até um total de 6 ciclos ou para o braço com PC em associação com Avastin na dose de 15 mg/kg, administrado por perfusão IV, no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas. Após a conclusão dos seis ciclos de quimioterapia com carboplatina - paclitaxel ou após descontinuação prematura da quimioterapia, os doentes no braço de Avastin + carboplatina-paclitaxel continuaram a receber Avastin em monoterapia cada 3 semanas até progressão da doença. Foram randomizados para os dois braços de tratamento 878 doentes.

Durante o ensaio, dos doentes que receberam medicação de ensaio, 32,2% (136/422) receberam 7-12 administrações de Avastin e 21,1% (89/422) receberam 13 ou mais administrações de Avastin.

O objetivo primário foi a duração da sobrevivência. Os resultados são apresentados na Tabela 12.

**Tabela 12 Resultados de eficácia do ensaio E4599**

| | Braço 1<br><br>Carboplatina/ Paclitaxel | Braço 2<br><br>Carboplatina/ Paclitaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas |
|---|---|---|
| Número de doentes | 444 | 434 |
| Sobrevivência global | | |
| Mediana (meses) | 10,3 | 12,3 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) | 0,80 (p = 0,003)<br>IC 95% (0,69; 0,93) | |
| Sobrevivência livre de progressão | | |
| Mediana (meses) | 4,8 | 6,4 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) | 0,65 (p < 0,0001)<br>IC 95% (0,56; 0,76) | |
| Taxa de resposta global | | |
| Taxa (percentagem) | 12,9 | 29,0 (p < 0,0001) |

Numa análise exploratória, a magnitude do benefício de Avastin na sobrevivência global foi menos pronunciada no subgrupo de doentes que não apresentava histologia de adenocarcinoma.

*BO17704*
O ensaio BO17704 foi um ensaio de fase III, aleatorizado, duplamente cego, com Avastin em associação a cisplatina e gemcitabina *versus* placebo, cisplatina e gemcitabina, em doentes com cancro do pulmão de células não pequenas não escamosas, localmente avançado (estádio IIIb com metástases no gânglio linfático supraclavicular ou com derrame pleural ou pericárdico maligno), metastizado ou recidivante, que não foram previamente tratados com quimioterapia. O objetivo primário foi a sobrevivência livre de progressão; os objetivos secundários do ensaio incluíram a duração da sobrevivência global.

Os doentes foram aleatoriamente distribuídos para o braço de quimioterapia à base de platina, cisplatina 80 mg/m$^2$, administrada por perfusão intravenosa no dia 1 e 1250 mg/m$^2$ de gemcitabina, administrada por perfusão intravenosa, nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 3 semanas até um total de 6 ciclos (CG) com placebo ou para o braço de CG com Avastin na dose de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg, administrado por perfusão IV, no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas. Nos braços contendo Avastin, os doentes podiam receber Avastin em monoterapia cada 3 semanas até progressão de doença ou toxicidade inaceitável. Os resultados do ensaio mostram que 94% (277/296) dos doentes elegíveis continuaram a receber bevacizumab em monoterapia no ciclo 7. Uma maior proporção de doentes (aproximadamente 62%) continuou a receber uma variedade de terapêuticas anti-neoplásicas específicas fora do protocolo do ensaio, o que poderá ter afetado a análise da sobrevivência global.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 13.

**Tabela 13 Resultados de eficácia do ensaio BO17704**

| | Cisplatina/Gemcitabina + placebo | Cisplatina/Gemcitabina + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas | Cisplatina/Gemcitabina + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas |
|---|---|---|---|
| Número de doentes | 347 | 345 | 351 |
| Sobrevivência livre de progressão<br>Mediana (meses)<br>*Hazard Ratio* (taxa de risco) | 6,1 | 6,7<br>(p = 0,0026)<br>0,75<br>[0,62; 0,91] | 6,5<br>(p = 0,0301)<br>0,82<br>[0,68; 0,98] |
| Melhor taxa de resposta global [a] | 20,1% | 34,1%<br>(p < 0,0001) | 30,4%<br>(p = 0,0023) |

[a] doentes com doença mensurável na *linha de base*

| Sobrevivência global | | | |
|---|---|---|---|
| Mediana (meses)<br>*Hazard ratio* (taxa de risco) | 13,1 | 13,6<br>(p = 0,4203)<br>0,93<br>[0,78; 1,11] | 13,4<br>(p = 0,7613)<br>1,03<br>[0,86; 1,23] |

*Tratamento de primeira linha de NSCLC não escamoso com mutações ativadoras do EGFR em associação com erlotinib*

*JO25567*
O estudo JO25567 foi um estudo de fase II, aleatorizado, aberto, multicêntrico, conduzido no Japão para avaliar a eficácia e segurança de Avastin utilizado em associação a erlotinib em doentes com NSCLC não escamoso com mutações ativadoras do EGFR (deleção do exão 19 ou mutação L858R do exão 21) que não receberam terapêutica sistémica prévia no estádio IIIB/IV ou na doença recorrente. O objetivo primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) baseada na avaliação por entidade independente. Os objetivos secundários incluíram a sobrevivência global, a taxa de resposta, a taxa de controlo da doença, a duração da resposta e a segurança.
O estado da mutação EGFR foi determinado para cada doente antes do rastreio dos doentes e 154 doentes foram aleatorizados para receber ou erlotinib + Avastin (erlotinib 150 mg oral diariamente + Avastin [15 mg/kg IV a cada 3 semanas]) ou erlotinib em monoterapia (150 mg oral diariamente) até à progressão da doença (PD) ou toxicidade inaceitável. Na ausência da PD, a descontinuação de um componente do tratamento do estudo no braço de erlotinib + Avastin não conduziu à descontinuação do outro componente do tratamento do estudo, como especificado pelo protocolo do estudo.

Os resultados de eficácia do estudo são apresentados na Tabela 14.

**Tabela 14 Resultados de eficácia do estudo JO25567**

| | **Erlotinib N = 77#** | **Erlotinib + Avastin N = 75#** |
|---|---|---|
| **PFS**^ (meses) | | |
| Mediana | 9,7 | 16,0 |
| HR (taxa de risco) (IC 95%) | 0,54 (0,36; 0,79) | |
| Valor de p | 0,0015 | |
| **Taxa de Resposta Global** | | |
| Taxa (n) | 63,6% (49) | 69,3% (52) |
| Valor de p | 0,4951 | |
| **Sobrevivência global*** (meses) | | |
| Mediana | 47,4 | 47,0 |
| HR (taxa de risco) (IC 95%) | 0,81 (0,53; 1,23) | |
| Valor de p | 0,3267 | |

# Um total de 154 doentes foi aleatorizado (*Performance Status* ECOG 0 ou 1). No entanto, dois dos doentes aleatorizados descontinuaram o estudo antes de receberem qualquer tratamento do estudo.
^ Revisão cega independente (análise primária definida no protocolo)
* Análise exploratória: análise final da OS na data de *cut-off* clínico de 31 de outubro de 2017, aprox. 59% dos doentes tinham morrido
IC, intervalo de confiança; HR, Taxa de risco da análise de regressão Cox não estratificada; NR, não alcançado.

*Cancro de células renais avançado e/ou metastizado (mRCC)*

*Avastin em associação com interferão alfa-2a no tratamento de primeira linha do cancro de células renais avançado e/ou metastizado (BO17705)*

Este foi um ensaio de fase III, aleatorizado, com dupla ocultação, para avaliar a eficácia e a segurança de Avastin em associação com interferão (IFN) alfa-2a, *versus* IFN alfa-2a em monoterapia, no tratamento de primeira linha do cancro de células renais avançado e/ou metastizado. Os 649 doentes aleatorizados (641 tratados) apresentavam um *Karnofsky Performance Status* (KPS) ≥70%, não tinham metástases no SNC nem alterações funcionais dos órgãos. Os doentes foram nefrectomizados para carcinoma primário de células renais. Foi administrado Avastin 10 mg/Kg a cada 2 semanas até à progressão de doença. O INF alfa-2a foi administrado até às 52 semanas ou até à progressão de doença, numa dose inicial recomendada de 9 MUI, três vezes por semana, sendo permitida a redução de dose, em duas etapas, para 3 MUI três vezes por semana. Os doentes foram estratificados de acordo com o país e a pontuação Motzer, e os braços de tratamento demonstraram estar bem equilibrados em relação aos fatores de prognóstico.

O objetivo primário foi a sobrevivência global e os objetivos secundários do ensaio incluíram a sobrevivência livre de progressão. A adição de Avastin a INF alfa-2a aumentou significativamente a PFS e a taxa de resposta objetiva do tumor. Estes resultados foram confirmados através de uma revisão radiológica independente. No entanto, o aumento de 2 meses do objetivo primário sobrevivência global não foi significativo (HR = 0,91). Após o ensaio uma elevada proporção de doentes (aproximadamente 63% IFN/placebo; 55% Avastin/IFN) recebeu uma variedade de terapêuticas anticancerígenas não específicas, incluindo agentes antineoplásicos, o que pode ter tido impacto na análise da sobrevivência global.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 15.

**Tabela 15 Resultados de eficácia do ensaio BO17705**

| | BO17705 | |
|---|---|---|
| | Placebo + IFN[a] | Bv[b] + IFN[a] |
| Número de doentes | 322 | 327 |
| Sobrevivência livre de progressão | | |
| Mediana (meses) | 5,4 | 10,2 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) | 0,63 | |
| IC 95% | 0,52; 0,75 (valor de p < 0,0001) | |
| Taxa de resposta objetiva (%) em doentes com doença mensurável | | |
| n | 289 | 306 |
| Taxa de resposta | 12,8% | 31,4% |
| | (valor de p < 0,0001) | |

[a] Interferão alfa-2a, 9 MUI 3x/semana

[b] Bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas

| | | |
|---|---|---|
| Sobrevivência global | | |
| Mediana (meses) | 21,3 | 23,3 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) | 0,91 | |
| IC 95% | 0,76; 1,10 (valor de p 0,3360) | |

Um modelo exploratório de regressão de Cox multivariada, utilizando uma selecão retrospetiva, indicou que os seguintes fatores de prognóstico iniciais estavam fortemente associados a sobrevivência independente do tratamento: género, contagem de glóbulos brancos, plaquetas, perda de peso corporal nos 6 meses antes da entrada no ensaio, número de locais metastizados, soma do maior diâmetro das lesões alvo, pontuação de Motzer. O ajuste para estes fatores iniciais resultou num hazard ratio para o tratamento de 0,78 (IC 95% [0,63;0,96], p = 0,0219), indicando uma redução de 22% no risco de morte dos doentes no braço Avastin + IFN alfa-2a comparativamente ao braço IFN alfa-2a.

Noventa e sete (97) doentes no braço IFN alfa-2a e 131 doentes no braço Avastin reduziram a dose de IFN alfa-2a, administrado três vezes por semana, de 9 MUI para 6 ou 3 MUI tal como pré-especificado no protocolo. Com base nas taxas de PFS livre de acontecimentos ao longo do tempo, a redução de dose de IFN alfa-2a não pareceu afetar a eficácia da associação de Avastin e IFN alfa-2a, tal como demonstrado por análise de sub-grupo. Os 131 doentes no braço Avastin + IFN alfa-2a que reduziram a dose de IFN alfa-2a e a mantiveram em 6 ou 3 MUI durante o ensaio exibiram taxas de PFS livre de acontecimentos, aos 6, 12 e 18 meses, de 73, 52 e 21% respetivamente, quando comparado com 61, 43 e 17% na população total de doentes tratados com Avastin + IFN alfa-2a.

*AVF2938*
Este foi um ensaio clínico de fase II, aleatorizado, com dupla ocultação, para investigação de Avastin 10 mg/kg, administrado cada 2 semanas, com a mesma dose de Avastin em associação com 150 mg por dia de erlotinib, em doentes com cancro renal de células claras metastizado. Neste ensaio, um total de 104 doentes foi aleatorizado para tratamento, 53 para o braço de Avastin 10 mg/kg cada 2 semanas e placebo, e 51 para o braço de Avastin 10 mg/kg cada 2 semanas e erlotinib 150 mg por dia. A análise do objetivo primário mostrou não haver diferença entre os braços de Avastin + placebo e Avastin + erlotinib (mediana da PFS de 8,5 *versus* 9,9 meses). Sete doentes em cada braço apresentaram resposta objetiva. A adição de erlotinib ao bevacizumab não resultou na melhoria da Sobrevivência Global

(*Hazard Ratio* = 1,764; p = 0,1789), duração da resposta objetiva (6,7 *versus* 9,1 meses) ou tempo até à progressão de sintomas (*Hazard Ratio* = 1,172; p = 0,5076).

*AVF0890*
Este foi um estudo clínico de fase II, aleatorizado, para comparação da eficácia e segurança de bevacizumab *versus* placebo. Um total de 116 doentes foi aleatorizado para tratamento com 3 mg/kg de bevacizumab cada 2 semanas (n = 39), 10 mg/kg cada 2 semanas (n = 37) ou placebo (n = 40). Uma análise interina demonstrou um prolongamento significativo do tempo até à progressão da doença no grupo a receber 10 mg/kg comparativamente ao grupo placebo (*Hazard Ratio* de 2,55; p < 0,001). Houve uma pequena diferença, de significância marginal, entre o tempo até à progressão da doença no grupo tratado com 3 mg/kg e no grupo placebo (*Hazard Ratio* = 1,26; p = 0,053). Quatro doentes tiveram resposta objetiva (parcial) e todos tinham recebido a dose de 10 mg/kg de bevacizumab; a taxa de resposta global (ORR) da dose de 10 mg/kg foi de 10%.

*Cancro epitelial do ovário, da trompa de falópio e cancro peritoneal primário*

*Tratamento de primeira linha do cancro do ovário*

A segurança e a eficácia de Avastin no tratamento de primeira linha de doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário foram estudadas em dois ensaios clínicos de fase III (GOG-0218 e BO17707) que avaliaram o efeito da adição de Avastin a carboplatina e paclitaxel em comparação com o regime de quimioterapia apenas.

*GOG-0218*
O estudo GOG-0218 foi um ensaio clínico de fase III multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com três braços, para avaliar o efeito da adição de Avastin a um regime de quimioterapia aprovado (carboplatina e paclitaxel) em doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançados (estadios III B, III C e IV de acordo com a versão de estadiamento FIGO datada de 1988).

Foram excluídos do estudo os doentes que receberam terapêutica prévia com bevacizumab, tratamento sistémico antineoplásico prévio para o cancro do ovário (ex: quimioterapia, terapêutica com anticorpos monoclonais, inibidores da tirosina cinase ou terapêutica hormonal) ou que foram previamente sujeitos a radioterapia no abdomén ou pélvis.

Um total de 1873 doentes foi aleatorizado em proporções iguais nos três braços seguintes:

- Braço CPP: Cinco ciclos de placebo (iniciado no 2º ciclo) em associação com carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m$^2$) durante 6 ciclos seguido de placebo em monoterapia, durante um total de 15 meses de terapêutica
- Braço CPB15: Cinco ciclos de Avastin (15 mg/kg a cada 3 semanas iniciado no 2º ciclo) em associação com carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m$^2$) durante 6 ciclos, seguido de placebo em monoterapia durante um total de 15 meses de terapêutica
- Braço CPB15+: Cinco ciclos de Avastin (15 mg/kg a cada 3 semanas iniciado no 2º ciclo) em associação com carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m$^2$) durante 6 ciclos, seguido do uso continuado de Avastin (15 mg/kg a cada 3 semanas) como agente único durante um total de 15 meses de terapêutica.

A maioria dos doentes incluídos no ensaio era de raça branca (87% nos três braços); a mediana da idade era de 60 anos nos braços CPP e CPB15 e de 59 anos no braço CPB15+; 29% dos doentes no braço CPP e CPB15 e 26% no CPB15+ tinham mais de 65 anos. De uma forma geral, aproximadamente 50% dos doentes tinham um *performance status* (PS) GOG inicial de 0, 43% tinham PS GOG de 1, e 7% tinham PS GOG de 2. A maioria dos doentes tinha cancro epitelial do ovário (82% no CPP e CPB15, 85% no CPB15+), seguido do cancro peritoneal primário (16% no CPP, 15% no CPB15 e 13% no CPB15+) e do cancro da trompa de Falópio (1% no CPP, 3% no CPB15 e 2% no CPB15+). A maioria dos doentes tinha adenocarcinoma histológico do tipo seroso (85% no CPP e

CPB15, 86% no CPB15+). Aproximadamente 34% dos doentes estavam no estadio FIGO III otimamente citoreduzido e com doença residual visível, 40% no estadio III com citoredução sub-ótima, e 26% eram doentes de estadio IV.

O objetivo primário foi a PFS baseada na avaliação do investigador da progressão da doença, com base nos *scans* radiológicos e nos níveis CA-125, ou na deterioração sintomática por protocolo. Adicionalmente, foi também realizada uma análise pré-especificada dos dados censurados para os acontecimentos de progressão CA-125, bem como uma revisão independente da PFS determinada pelos *scans* radiológicos.

O ensaio atingiu o objetivo primário de aumento da PFS. Comparativamente com os doentes tratados apenas com quimioterapia em primeira linha (carboplatina e paclitaxel), os doentes que receberam bevacizumab numa dose de 15 mg/kg a cada 3 semanas em associação com quimioterapia e continuaram a receber bevacizumab em monoterapia (CPB15+), tiveram um aumento da PFS clinicamente importante e estatisticamente significativo.

Em doentes que apenas receberam bevacizumab em associação com quimioterapia e que não continuaram a receber bevacizumab em monoterapia (CPB15), não foi observado benefício clinicamente significativo na PFS.

Os resultados deste estudo são resumidos na Tabela 16.

**Tabela 16 Resultados de eficácia do estudo GOG-0218**

| Sobrevivência livre de progressão[1] | | | |
|---|---|---|---|
| | CPP (n = 625) | CPB15 (n = 625) | CPB15+ (n = 623) |
| PFS Mediana (meses) | 10,6 | 11,6 | 14,7 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) (IC 95%) [2] | | 0,89 (0,78; 1,02) | 0,70 (0,61; 0,81) |
| valor de p [3, 4] | | 0,0437 | < 0,0001 |
| Taxa de resposta objetiva [5] | | | |
| | CPP (n = 396) | CPB15 (n = 393) | CPB15+ (n = 403) |
| % doentes com resposta objetiva | 63,4 | 66,2 | 66,0 |
| valor de p | | 0,2341 | 0,2041 |
| Sobrevivência global [6] | | | |
| | CPP (n = 625) | CPB15 (n = 625) | CPB15+ (n = 623) |
| OS mediana (meses) | 40,6 | 38,8 | 43,8 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) (IC 95%) [2] | | 1,07 (0,91; 1,25) | 0,88 (0,75; 1,04) |
| valor de p [3] | | 0,2197 | 0,0641 |

[1] Análise PFS GOG protocolo-específica avaliada pelo investigador (não censurada para progressões CA-125 ou terapia não-protocolo (NPT) anterior a progressão da doença) com data *cut-off* de dados a 25 fevereiro 2010.
[2] Relativo ao braço controlo; *Hazard ratio* (taxa de risco) estratificado
[3] valor de p no teste log-rank unilateral
[4] Sujeito a um limite de valor de p 0,0116
[5] Doentes com doença mensurável à entrada no estudo
[6] Análise final da sobrevivência global realizada quando tinham falecido aproximadamente 46,9% dos doentes

Foram realizadas análises pré-especificadas da PFS, todas com data de *cut-off* 29 setembro de 2009. Os resultados destas análises pré-especificadas são os seguintes:

- A análise especificada por protocolo da PFS avaliada pelo investigador (sem censura para progressão CA-125 ou terapia não-protocolo [NPT]) mostra uma taxa de risco estratificada de 0,71 (IC 95%: 0,61-0,83, valor de p no teste log-rank unilateral < 0,0001) quando CPB15+ é comparado com CPP, com uma PFS mediana de 10,4 meses no braço CPP e 14,1 meses no braço CPB15+.

- A análise primária da PFS avaliada pelo investigador (censurada para progressão CA-125 e NPT) mostra uma taxa de risco estratificada de 0,62 (IC 95%: 0,52-0,75, valor de p no teste log-rank unilateral < 0,0001) quando CPB15+ é comparado com CPP, com uma PFS mediana de 12,0 meses no braço CPP e 18,2 meses no braço CPB15+.

- A análise da PFS conforme determinada pelo comité de revisão independente (censurada para NPT) mostra uma taxa de risco estratificada de 0,62 (IC 95%: 0,50-0,77, valor de p no teste log-rank unilateral < 0,0001) quando CPB15+ é com com uma PFS mediana de 13,1 no braço CPP e 19,1 no braço CPP15+.

Na Tabela 17 estão resumidas as análises da PFS por subgrupos tendo em conta o estadio da doença e o estadio após citoredução. Estes resultados demonstram a robustez das análises da PFS apresentada na Tabela 16.

**Tabela 17 Resultados da PFS[1] do ensaio GOG-0218 por estadio da doença e estadio após citoredução**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Doentes aleatorizados de estadio III com citoredução ótima [2,3] | | | |
| | CPP (n = 219) | CPB15 (n = 204) | CPB15+ (n = 216) |
| PFS mediana (meses) | 12,4 | 14,3 | 17,5 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) (IC 95%)[4] | | 0,81 (0,62; 1,05) | 0,66 (0,50; 0,86) |
| Doentes aleatorizados de estadio III com citoredução sub-ótima[3] | | | |
| | CPP (n = 253) | CPB15 (n = 256) | CPB15+ (n = 242) |
| PFS mediana (meses) | 10,1 | 10,9 | 13,9 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) (IC 95%)[4] | | 0,93 (0,77; 1,14) | 0,78 (0,63; 0,96) |
| Doentes aleatorizados de estadio IV | | | |
| | CPP (n = 153) | CPB15 (n = 165) | CPB15+ (n = 165) |
| PFS mediana (meses) | 9,5 | 10,4 | 12,8 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) (IC 95%)[4] | | 0,90 (0,70; 1,16) | 0,64 (0,49; 0,82) |

[1] Análise PFS GOG protocolo-específica avaliada pelo investigador (não censurada para progressões CA-125 ou terapia não-protocolo (NPT) anterior a progressão da doença) com data *cut-off* de dados a 25 fevereiro 2010.
[2] Com doença residual vísivel.
[3] 3,7% da população global dos doentes aleatorizados tinha doença de estadio IIIB.
[4] Em relação ao braço controlo.

*BO17707 (ICON7)*
BO17707 foi um estudo de fase III, com dois braços, multicêntrico, aleatorizado, controlado, aberto, para comparação dos efeitos da adição de Avastin a carboplatina e paclitaxel em doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de falópio ou peritoneal primário após cirurgia de estadio FIGO I ou IIA (Grau 3 ou histologia de células claras apenas; n=142), ou estadio FIGO IIB – IV (todos os Graus e

todos os tipos histológicos; n = 1386) (NCI-CTCAE v.3). Neste ensaio foi utilizada a versão de estadiamento FIGO datada de 1988.

Foram excluídos do estudo os doentes que receberam terapêutica prévia com bevacizumab, tratamento sistémico antineoplásico prévio para o cancro do ovário (ex: quimioterapia, terapêutica com anticorpos monoclonais, inibidores da tirosina cinase ou terapêutica hormonal) ou que foram previamente sujeitos a radioterapia no abdomén ou pélvis.

Um total de 1528 doentes foi aleatorizado em proporções iguais para os seguintes dois braços:

- Braço CP: Carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m$^2$) durante 6 ciclos de 3 semanas de duração
- Braço CPB7,5+: Carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m$^2$) durante 6 ciclos de 3 semanas mais Avastin (7,5 mg/kg a cada 3 semanas) durante até 12 meses (Avastin foi iniciado no 2º ciclo de quimioterapia se o tratamento tivesse sido iniciado a menos de 4 semanas da cirurgia ou ao 1º ciclo se o tratamento tivesse sido iniciado a mais de 4 semanas após a cirurgia).

A maioria dos doentes incluídos no ensaio era de raça branca (96%), a mediana da idade era de 57 anos em ambos os braços de tratamento, 25% dos doentes em cada braço tinha idade igual ou superior a 65 anos, e aproximadamente 50% dos doentes tinha PS ECOG de 1; 7% dos doentes em cada braço de tratamento tinha PS ECOG de 2. A maioria dos doentes tinha cancro epitelial do ovário (87,7%) seguido do cancro peritoneal primário (6,9%) e do cancro da trompa de Falópio (3,7%) ou uma mistura das três origens (1,7%). A maioria dos doentes estavam no estadio FIGO III (ambos 68%), seguido do estadio FIGO IV (13% e 14%), estadio FIGO II (10% e 11%) e estadio FIGO I (9% e 7%). A maioria dos doentes em cada braço de tratamento (74% e 71%) tinha tumores primários pouco diferenciados (Grau 3) à entrada no ensaio. A incidência de cada sub-tipo histológico EOC era semelhante entre os braços de tratamento; 69% dos doentes em cada braço tinha adenocarcinoma histológico do tipo seroso.

O objetivo primário foi a PFS avaliada pelo investigador usando os RECIST.

O ensaio atingiu o objetivo primário de aumento da PFS. Comparativamente com os doentes tratados apenas com quimioterapia em primeira linha (carboplatina e paclitaxel), os doentes que receberam bevacizumab numa dose de 7,5 mg/kg a cada 3 semanas em associação com quimioterapia e continuaram a receber bevacizumab durante até 18 ciclos tiveram um aumento estatisticamente significativo da PFS.

Os resultados deste estudo são resumidos na Tabela 18.

**Tabela 18 Resultados de eficácia do estudo BO17707 (ICON7)**

| Sobrevivência livre de progressão *(PFS)* | | |
|---|---|---|
| | CP<br>(n = 764) | CPB7,5+<br>(n = 764) |
| PFS mediana (meses) [2] | 16,9 | 19,3 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco)<br>[IC 95%] [2] | 0,86 [0,75; 0,98]<br>(valor de p = 0,0185) | |
| Taxa de resposta objetiva [1] | | |
| | CP<br>(n = 277) | CPB7,5+<br>(n = 272) |
| Taxa de resposta | 54,9% | 64,7% |
| | (valor de p = 0,0188) | |
| Sobrevivência Global [3] | | |
| | CP<br>(n = 764) | CPB7,5+<br>(n = 764) |
| Mediana (meses) | 58,0 | 57,4 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco)<br>[IC 95%] | 0,99 [0,85; 1,15]<br>(valor de p = 0,8910) | |

[1] Em doentes com doença mensurável à entrada no estudo
[2] Análise da PFS avaliada pelo investigador com data *cut-off* de dados a 30 novembro 2010
[3] Análise final da sobrevivência global realizada quando tinham morrido 46,7% dos doentes com data *cut-off* de dados a 31 março 2013.

A análise primária da PFS avaliada pelo investigador com uma data de *cut-off* a 28 de fevereiro de 2010, mostra uma taxa de risco estratificada de 0,79 (IC 95%: 0,68-0,91, valor de p no teste log-rank bilateral <0,0010) com uma PFS mediana de 16,0 meses no braço CP e 18,3 meses no braço CPB7,5+.

Na Tabela 19 está resumida a análise da PFS por subgrupos tendo em conta o estadio da doença e o estadio após citoredução. Estes resultados demonstram a robustez da análise primária da PFS apresentada na Tabela 18.

**Tabela 19 Resultados da PFS[1] do ensaio BO17707 (ICON7) por estadio da doença e estadio após citoredução**

| Doentes aleatorizados de estadio III com citoredução ótima [2,3] | | |
|---|---|---|
| | CP<br>(n = 368) | CPB7,5+<br>(n = 383) |
| PFS mediana (meses) | 17,7 | 19,3 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco)<br>(IC 95%)[4] | | 0,89<br>(0,74; 1,07) |
| Doentes aleatorizados de estadio III com citoredução sub-ótima[3] | | |
| | CP<br>(n = 154) | CPB7,5+<br>(n = 140) |
| PFS mediana (meses) | 10,1 | 16,9 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco)<br>(IC 95%)[4] | | 0,67<br>(0,52; 0,87) |
| Doentes aleatorizados de estadio IV | | |
| | CP<br>(n = 97) | CPB7,5+<br>(n = 104) |
| PFS mediana (meses) | 10,1 | 13,5 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco)<br>(IC 95%)[4] | | 0,74<br>(0,55; 1,01) |

[1] Análise PFS avaliada pelo investigador com data *cut-off* de dados a 30 novembro 2010.
[2] Com ou sem doença residual visível.
[3] 5,8% da população de doentes global aleatorizada tinha doença de estadio IIIB.
[4] Em relação ao braço controlo.

*Cancro do ovário recorrente*

A segurança e eficácia de Avastin no tratamento de cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, recorrentes, foi estudada em três ensaios de fase III (AVF4095g, MO22224 e GOG-0213) com diferentes populações de doentes e regimes de quimioterapia.

- AVF4095g avaliou a eficácia e segurança de bevacizumab em associação com carboplatina e gemcitabina, seguido de bevacizumab como agente único em doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, recorrentes, sensíveis a platina.
- GOG-0213 avaliou a eficácia e a segurança de bevacizumab em associação com carboplatina e paclitaxel, seguido de bevacizumab como agente único em doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, recorrentes, sensíveis a platina.
- MO22224 avaliou a segurança e eficácia de bevacizumab em associação com paclitaxel, topotecano, ou doxorrubicina lipossómica peguilada em doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, recorrentes, resistentes a platina.

*AVF4095g*
A segurança e eficácia de Avastin no tratamento de doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário, sensíveis a platina, que não receberam quimioterapia anterior no contexto recorrente, ou tratamento prévio com bevacizumab, foram estudadas num ensaio de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo (AVF4095g). O estudo comparou o efeito da adição de Avastin à quimioterapia com carboplatina e gemcitabina com continuação de Avastin como agente único até à progressão, a carboplatina e gemcitabina isoladamente.

Apenas foram incluídos no estudo doentes com cancro do ovário, peritoneal primário ou carcinoma da trompa de falópio, histologicamente documentados, que tenham recorrido há mais de 6 meses após quimioterapia com base em platina, que não tinham recebido quimioterapia no contexto recorrente e que não tinham recebido tratamento prévio com bevacizumab ou outros inibidores do VEGF ou agentes dirigidos ao recetor do VEGF.

Um total de 484 doentes com doença mensurável foram aleatorizados 1:1 para:

- Carboplatina (AUC4, Dia 1) e gemcitabina (1000 mg/m$^2$ nos Dias 1 e 8) e placebo concomitante a cada 3 semanas durante 6 e até 10 ciclos, seguido de placebo (a cada 3 semanas) isoladamente até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- Carboplatina (AUC4, Dia 1) e gemcitabina (1000 mg/m$^2$ nos Dias 1 e 8) e Avastin concomitante (15 mg/kg Dia 1) a cada 3 semanas durante 6 e até 10 ciclos, seguido de Avastin (15 mg/kg a cada 3 semanas) como agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O objetivo primário foi a sobrevivência livre de progressão, com base na avaliação do investigador, usando os RECIST 1.0 modificados. Objetivos adicionais incluíram a resposta objetiva, duração da resposta, sobrevivência global e segurança. Foi também realizada uma revisão independente do objetivo primário.

Os resultados deste estudo são resumidos na Tabela 20.

**Tabela 20 Resultados de eficácia do estudo AVF4095g**

| Sobrevivência livre de progressão | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Avaliação do Investigador | | Avaliação do IRC | |
| | Placebo+ C/G (n = 242) | Avastin + C/G (n = 242) | Placebo+ C/G (n = 242) | Avastin + C/G (n = 242) |
| *Não censurada para TNP* | | | | |
| PFS Mediana (meses) | 8,4 | 12,4 | 8,6 | 12,3 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) (IC 95%) | 0,524 [0,425; 0,645] | | 0,480 [0,377; 0,613] | |
| Valor de p | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| *Censurada para TNP* | | | | |
| PFS Mediana (meses) | 8,4 | 12,4 | 8,6 | 12,3 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) (IC 95%) | 0,484 [0,388; 0,605] | | 0,451 [0,351; 0,580] | |
| Valor de p | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Taxa de resposta objetiva | | | | |
| | Avaliação do Investigador | | Avaliação do IRC | |
| | Placebo+ C/G (n = 242) | Avastin + C/G (n = 242) | Placebo+ C/G (n = 242) | Avastin + C/G (n = 242) |
| % doentes com resposta objetiva | 57,4% | 78,5% | 53,7% | 74,8% |
| Valor de p | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Sobrevivência global | | | | |
| | Placebo+ C/G (n = 242) | | Avastin + C/G (n = 242) | |
| OS mediana (meses) | 32,9 | | 33,6 | |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) (IC 95%) | 0,952 [0,771; 1,176] | | | |
| Valor de p | 0,6479 | | | |

A análise de subgrupo da PFS dependendo da recorrência desde a última terapêutica com platino é resumida na Tabela 21.

**Tabela 21 Sobrevivência livre de progressão por tempo desde a última terapêutica com platino até à recorrência**

| | Avaliação do Investigador | |
|---|---|---|
| Tempo desde a última terapêutica com platino até à recorrência | Placebo + C/G (n = 242) | Avastin + C/G (n = 242) |
| **6 – 12 meses (n = 202)** | | |
| **Mediana** | 8,0 | 11,9 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) (IC 95%) | 0,41 (0,29 - 0,58) | |
| **> 12 meses (n = 282)** | | |
| **Mediana** | 9,7 | 12,4 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) (IC 95%) | 0,55 (0,41 – 0,73) | |

*GOG-0213*
O GOG-0213, um ensaio de fase III aberto, aleatorizado, controlado, estudou a segurança e a eficácia de Avastin no tratamento de doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, recorrente, sensível a platina, que não receberam quimioterapia anterior no contexto da recorrência. Não houve critério de exclusão para terapêutica prévia com antiangiogénicos. O estudo avaliou o efeito de associar Avastin a carboplatina + paclitaxel e continuar Avastin como agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, comparativamente a apenas carboplatina + paclitaxel.

Um total de 673 doentes foram aleatorizadas em proporções iguais nos dois braços de tratamento seguintes:

- Braço CP: Carboplatina (AUC5) e paclitaxel (175 mg/m$^2$ IV) a cada 3 semanas durante 6 e até 8 ciclos.
- Braço CPB: Carboplatina (AUC5) e paclitaxel (175 mg/m$^2$ IV) e Avastin concomitante (15 mg/kg) a cada 3 semanas durante 6 e até 8 ciclos, seguido de Avastin (15 mg/kg a cada 3 semanas) isoladamente até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A maioria das doentes em ambos os braços, braço CP (80,4%) e braço CPB (78,9%), eram caucasianas. A idade mediana foi de 60,0 anos no braço CP e 59,0 anos no braço CPB. A maioria das doentes (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) estavam na categoria de idade < 65 anos. Na linha de base, a maioria das doentes tinha uma PS GOG de 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) ou de 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%), nos dois braços de tratamento. Na linha de base, foi notificada uma PS GOG de 2 em 0,9% das doentes no braço CP e em 1,2% das doentes no braço CPB.

O objetivo primário de eficácia foi a sobrevivência global (OS). O principal objectivo secundário de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão (PFS). Os resultados são apresentados na Tabela 22.

**Tabela 22 Resultados de eficácia[1,2] do estudo GOG-0213**

| **Objetivo primário** | | |
|---|---|---|
| **Sobrevivência global (OS)** | CP (n=336) | CPB (n=337) |
| OS mediana (meses) | 37,3 | 42,6 |
| *Hazard ratio* (IC 95%) (eCRF)[a] | 0,823 [IC: 0,680; 0,996] | |
| Valor de p | 0,0447 | |
| *Hazard ratio* (IC 95%) (caderno de registo)[b] | 0,838 [IC: 0,693; 1,014] | |
| Valor de p | 0,0683 | |
| **Objetivo secundário** | | |
| **Sobrevivência livre de progressão (PFS)** | CP (n=336) | CPB (n=337) |
| PFS Mediana (meses) | 10,2 | 13,8 |
| *Hazard ratio* (IC 95%) | 0,613 [IC: 0,521; 0,721] | |
| Valor de p | <0,0001 | |

[1] Análise final [2] As avaliações dos tumores e das respostas foram determinadas pelos investigadores utilizando os critérios GOG RECIST (orientações RECIST revistas (versão 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

[a] O *Hazard ratio* foi estimado a partir de modelos de risco proporcional Cox estratificados pela duração do intervalo livre de platina antes da inclusão neste estudo por eCRF (caderno de registo de dados electrónico), e *status* de cirurgia de citoredução secundária Sim/Não (Sim= aleatorizadas para serem submetidas a citoredução ou aleatorizadas para não serem submetidas a citorredução; Não= não é uma candidata ou não autorizou a citorredução). [b] Estratificados pela duração do intervalo livre de tratamento antes da inclusão neste estudo por caderno de registo, e *status* de cirurgia de citorredução secundária Sim/Não.

O ensaio atingiu o seu objetivo primário de melhoria da OS. O tratamento com Avastin a 15 mg/kg a cada 3 semanas em associação com quimioterapia (carboplatina e paclitaxel) durante 6 e até 8 ciclos, seguido de Avastin até progressão da doença ou toxicidade inaceitável resultou, quando os dados tiveram origem no eCRF, numa melhoria clinicamente importante e estatisticamente significativa da OS comparativamente ao tratamento com apenas carboplatina e paclitaxel.

*MO22224*
O estudo MO22224 avaliou a eficácia e segurança de bevacizumab em associação com quimioterapia no cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, recorrentes, resistentes a platina. Este estudo foi desenhado como aberto, aleatorizado, de Fase III de dois braços para avaliação de bevacizumab mais quimioterapia (QT+BV) *versus* quimioterapia isolada (QT). Para este estudo, foi recrutado um total de 361 doentes e foi-lhes administrada quimioterapia isolada (paclitaxel, topotecano, ou doxorrubicina lipossómica peguilada (PLD)) ou em associação com bevacizumab:

- Braço de QT (quimioterapia isolada):
  - Paclitaxel 80 mg/m$^2$ como perfusão IV de 1 hora nos Dias 1, 8, l5 e 22 a cada 4 semanas.
  - Topotecano 4 mg/m$^2$ como perfusão IV de 30 minutos nos Dias 1, 8 e l5 a cada 4 semanas. Como alternativa, uma dose de 1,25 mg/m$^2$ poderia ser administrada durante 30 minutos nos Dias 1-5 a cada 3 semanas.

- PLD 40 mg/m$^2$ como perfusão IV a 1 mg/min apenas no Dia 1 a cada 4 semanas. Após o Ciclo 1, o fármaco poderia ser administrado como perfusão de 1 hora.

- Braço de QT+BV (quimioterapia mais bevacizumab):
  - A quimioterapia selecionada foi associada com bevacizumab IV a 10 mg/kg a cada 2 semanas (ou bevacizumab a 15 mg/kg a cada 3 semanas, se usado em associação com o topotecano a 1,25 mg/m$^2$ nos Dias 1-5, a cada 3 semanas).

Os doentes elegíveis tinham cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário que progrediram em <6 meses com a terapêutica prévia de platina que consistia, no mínimo, em 4 ciclos de terapêutica com platina. Os doentes devem ter uma esperança de vida de ≥ 12 semanas e sem radioterapia prévia à pélvis ou abdómen. A maioria dos doentes encontrava-se no estadio FIGO IIIC ou no estadio IV. A maioria dos doentes em ambos os braços apresentavam uma *performance status* ECOG (PS) de 0 (QT: 56,4% *vs.* QT + BV: 61,2%). A percentagem de doentes com um ECOG PS de 1 ou ≥ 2 foi de 38,7% e de 5,0% no braço de QT, e de 29,8% e de 9,0% no braço de QT+BV. A informação sobre a raça existe para 29,3% dos doentes e quase todos os doentes eram brancos. A idade mediana dos doentes foi de 61,0 anos (intervalo: 25-84). Um total de 16 doentes (4,4%) tinham > 75 anos de idade. As taxas globais de descontinuação devido a acontecimentos adversos foi de 8,8% no braço de QT e de 43,6% no braço de QT+BV (a maioria devido a acontecimentos adversos de Grau 2-3) e o tempo mediano de descontinuação no braço de QT+BV foi de 5,2 meses comparativamente a 2,4 meses no braço de QT. As taxas de descontinuação devido a acontecimentos adversos no subgrupo de doentes > 65 anos de idade foi de 8,8% no braço de QT e de 50,0% no braço de QT + BV. A taxa de risco (HR) da PFS foi de 0,47 (IC 95%: 0,35; 0,62) e de 0,45 (IC 95%: 0,31; 0,67) para os subgrupos < 65 e ≥ 65, respetivamente.
O objetivo primário foi a sobrevivência livre de progressão, e os objetivos secundários incluíam a taxa de resposta objetiva e a sobrevivência global. Os resultados estão apresentados na Tabela 23.

**Tabela 23 Resultados de Eficácia do Estudo MO22224**

| Objetivo Primário | | |
|---|---|---|
| Sobrevivência Livre de Progressão* | | |
| | QT (n = 182) | QT+BV (n = 179) |
| Mediana (meses) | 3,4 | 6,7 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) (IC 95%) | 0,379 [0,296; 0,485] | |
| Valor de p | <0,0001 | |
| Objetivos Secundários | | |
| Taxa de Resposta Objetiva** | | |
| | QT (n = 144) | QT+BV (n = 142) |
| % de doentes com resposta objetiva | 18 (12,5%) | 40 (28,2%) |
| valor de p | 0,0007 | |
| Sobrevivência Global (análise final)*** | | |
| | QT (n = 182) | QT+BV (n = 179) |
| OS mediana (meses) | 13,3 | 16,6 |
| *Hazard Ratio* (taxa de risco) (IC 95%) | 0,870 [0,678; 1,116] | |
| Valor de p | 0,2711 | |

Todas as análises apresentadas nesta tabela são análises estratificadas.
* A análise primária foi realizada com cut-off de dados a 14 novembro 2011.
** Doentes aleatorizados com Doença Mensurável à entrada no estudo.
***A análise final da sobrevivência global foi realizada quando tinham sido observadas 266 mortes, que representavam 73,7% dos doentes recrutados.

O ensaio atingiu o objetivo primário de melhoria da PFS. Em comparação com os doentes tratados apenas com quimioterapia (paclitaxel, topotecano ou PLD), no contexto de doença recorrente resistente a platina, as doentes que receberam bevacizumab numa dose de 10 mg/kg a cada 2 semanas (ou de 15 mg/kg a cada 3 semanas, se usado em associação com o topotecano a 1,25 mg/m$^2$, nos Dias 1 – 5, a cada 3 semanas) em associação com quimioterapia e que continuaram a receber bevacizumab até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável, tiveram uma melhoria estatisticamente significativa da PFS. As análises exploratórias da PFS e da OS por coorte de quimioterapia (paclitaxel, topotecano e PLD) estão resumidos na tabela 24.

**Tabela 24: Análises exploratórias da PFS e da OS por coorte de quimioterapia**

| | QT | QT+BV |
|---|---|---|
| **Paclitaxel** | n = 115 | |
| PFS mediana (meses) | 3,9 | 9,2 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) (IC 95%) | 0,47 [0,31; 0,72] | |
| OS mediana (meses) | 13,2 | 22,4 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) (IC 95%) | 0,64 [0,41; 0,99] | |
| **Topotecano** | n = 120 | |
| PFS mediana (meses) | 2,1 | 6,2 |
| Hazard ratio (95% IC) | 0,28 [0,18; 0,44] | |
| OS mediana (meses) | 13,3 | 13,8 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) (IC 95%) | 1,07 [0,70; 1,63] | |
| **PLD** | n = 126 | |
| PFS mediana (meses) | 3,5 | 5,1 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) (IC 95%) | 0,53 [0,36; 0,77] | |
| OS mediana (meses) | 14,1 | 13,7 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) (IC 95%) | 0,91 [0,61; 1,35] | |

*Cancro do colo do útero*

*GOG-0240*
No estudo GOG-0240, um ensaio clínico de fase III aleatorizado, de quatro braços, aberto e multicêntrico, foram avaliadas a eficácia e segurança de Avastin em associação com quimioterapia (paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e topotecano) no tratamento de doentes com cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada.

Foram aleatorizadas um total de 452 doentes c para receber:

- Paclitaxel 135 mg/m$^2$ IV durante 24 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m$^2$ IV no Dia 2, a cada 3 semanas (q3w); ou
  Paclitaxel 175 mg/m$^2$ IV durante 3 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m$^2$ IV no Dia 2 (q3w); ou
  Paclitaxel 175 mg/m$^2$ IV durante 3 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m$^2$ IV no Dia 1 (q3w)

- Paclitaxel 135 mg/m$^2$ IV durante 24 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m$^2$ IV no Dia 2 mais bevacizumab 15 mg/kg IV no Dia 2 (q3w); ou
  Paclitaxel 175 mg/m$^2$ IV durante 3 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m$^2$ IV no Dia 2 mais bevacizumab 15 mg/kg IV no Dia 2 (q3w); ou
  Paclitaxel 175 mg/m$^2$ IV durante 3 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m$^2$ IV no Dia 1 mais bevacizumab 15 mg/kg IV no Dia 1 (q3w)

- Paclitaxel 175 mg/m$^2$ IV durante 3 horas no Dia 1 e topotecano 0,75 mg/m$^2$ IV durante 30 minutos no dias 1-3 (q3w)

- Paclitaxel 175 mg/m$^2$ IV durante 3 horas no Dia 1 e topotecano 0,75 mg/m$^2$ IV durante 30 minutos no Dias 1-3 mais bevacizumab 15 mg/kg IV no Dia 1 (q3w)

As doentes elegíveis tinham carcinoma pavimentocelular persistente, recorrente ou metastizado, carcinoma adenoescamoso, ou adenocarcinoma do colo do útero não passível de tratamento com cirurgia e/ou radioterapia e que não tivessem recebido terapêutica prévia com bevacizumab ou outros inibidores do VEGF ou agentes dirigidos ao recetor do VEGF.

A idade mediana era 46,0 anos (intervalo: 20-83) no grupo da quimioterapia e 48,0 anos (intervalo 22-85) no grupo quimioterapia+Avastin; com 9,3% das doentes do grupo da quimioterapia e 7,5% das doentes no grupo quimioterapia+Avastin com idade superior a 65 anos.
Das 452 doentes aleatorizadas na linha de base, a maioria das doentes eram de raça branca (80,0% no grupo da quimioterapia e 75,3% no grupo quimioterapia+Avastin), tinham carcinoma pavimentocelular (67,1 % no grupo da quimioterapia e 69,6% no grupo quimioterapia+Avastin), tinham doença persistente/recorrente (83,6% no grupo da quimioterapia e 82,8% no grupo quimioterapia+Avastin), tinham 1-2 locais metastáticos (72,0% no grupo da quimioterapia e 76,2 % no grupo quimioterapia+Avastin), tinham envolvimento dos nódulos linfáticos (50,2% no grupo da quimioterapia e 56,4 % no grupo quimioterapia+Avastin) e tinham um intervalo livre de platina ≥ 6 meses (72,5% no grupo da quimioterapia e 64,4% no grupo quimioterapia+Avastin).

O objetivo primário de eficácia foi a sobrevivência global. Os objetivos secundários de eficácia incluíram a sobrevivência livre de progressão e a taxa de resposta objetiva. Os resultados da análise primária e da análise de *follw-up* são apresentados por Tratamento com Avastin e por Tratamento do Ensaio na Tabela 25 e Tabela 26, respetivamente.

**Tabela 25 Resultados de eficácia no estudo GOG-0240 por Tratamento com Avastin**

| | Quimioterapia (n = 225) | Quimioterapia + Avastin (n = 227) |
|---|---|---|
| **Objetivo Primário** | | |
| **Sobrevivência Global – Análise primária[6]** | | |
| Mediana (meses)[1] | 12,9 | 16,8 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) [IC 95%] | 0,74 [0,58; 0,94] (valor de p[5] = 0,0132) | |
| **Sobrevivência Global – Análise de *follow-up*[7]** | | |
| Mediana (meses)[1] | 13,3 | 16,8 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) [IC 95%] | 0,76 [0,62; 0,94] (valor de p[5,8] = 0,0126) | |
| **Objetivos Secundários** | | |
| **Sobrevivência livre de progressão - Análise primária[6]** | | |
| Mediana PFS (meses)[1] | 6,0 | 8,3 |
| *Hazard ratio* (taxa de risco) [IC 95%] | 0,66 [0,54; 0,81] (valor de p[5] <0,0001) | |
| **Melhor Resposta Global - Análise primária6** | | |
| Respondedores (Taxa de resposta[2]) | 76 (33,8 %) | 103 (45,4 %) |
| IC 95% para Taxas de Resposta[3] | [27,6%; 40,4%] | [38,8%; 52,1%] |
| Diferença nas Taxas de Resposta | 11,60% | |
| IC 95% para Diferença nas Taxas de Resposta[4] | [2,4%; 20,8%] | |
| Valor de p (Teste Qui-quadrado) | 0,0117 | |

[1] Estimativas Kaplan-Meier
[2] Doentes e percentagem de doentes com melhor resposta global das respostas completa ou parcial confirmadas; percentagem calculada em doentes com doença mensurável na linha de base
[3] IC 95% para uma amostra binomial utilizando o método de Pearson-Clopper
[4] IC de aproximadamente 95% para a diferença entre as duas taxas utilizando o método de Hauck-Anderson
[5] teste log-rank (estratificado)
[6] A análise primária foi efetuada com uma data de *cut-off* de 12 de dezembro de 2012 e é considerada a análise final
[7] A análise de *follow-up* foi efetuada com uma data de *cut-off* de 07 de março de 2014
[8] Valor de p exibido apenas para fins descritivos

**Tabela 26 Resultados de sobrevivência global no estudo GOG-0240 por Tratamento do Ensaio**

| Tratamento comparação | Outro fator | Sobrevivência Global – Análise primária[1] *Hazard Ratio* (taxa de risco) (IC 95%) | Sobrevivência Global – Análise de *follow-up*[2] *Hazard Ratio* (taxa de risco) (IC 95%) |
|---|---|---|---|
| Avastin vs. Sem Avastin | Cisplatina+ Paclitaxel | 0,72 (0,51; 1,02) (17,5 vs.14,3 meses; p = 0,0609) | 0,75 (0,55, 1,01) (17,5 vs.15,0 meses; p=0,0584) |
| | Topotecano+Paclitaxel | 0,76 (0,55; 1,06) (14,9 vs. 11,9 meses; p = 0,1061) | 0,79 (0,59, 1,07) (16,2 vs. 12,0 meses; p=0,1342) |
| Topotecano + Paclitaxel vs. Cisplatina + Paclitaxel | Avastin | 1,15 (0,82; 1,61) (14,9 vs. 17,5 meses; p = 0,4146) | 1,15 (0,85, 1,56) (16,2 vs. 17,5 meses; p= 0,3769) |
| | Sem Avastin | 1,13 (0,81; 1,57) (11,9 vs.14,3 meses; p = 0,4825) | 1,08 (0,80, 1,45) (12,0 vs. 15,0 meses; p=0,6267) |

[1] A análise primária foi efetuada com uma data de *cut-off* de 12 de dezembro de 2012 e é considerada a análise final

[2] A análise de *follow-up* foi efetuada com uma data de *cut-off* de 07 de março de 2014; todos os valores de p são exibidos apenas para fins descritivos

*População pediátrica*

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com bevacizumab, em todos os sub-grupos da população pediátrica, em carcinoma da mama, adenocarcinoma do cólon e do reto, carcinoma do pulmão (carcinoma de pequenas células e carcinoma de células não pequenas), carcinoma do rim e do bacinete renal (excluindo nefroblastoma, nefroblastomatose, sarcoma de células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma medular do rim e tumor rabdóide do rim), carcinoma do ovário (excluindo rabdomiossarcoma e tumor das células germinativas), carcinoma da trompa de Falópio (excluindo rabdomiossarcoma e tumor das células germinativas), carcinoma peritoneal (excluindo blastomas e sarcomas) e carcinoma do colo e do corpo do útero.

*Gliomas de alto grau*

Não foi observada atividade antitumoral em dois estudos anteriores num total de 30 crianças com idade > 3 anos com glioma de alto grau recorrente ou progressivo quando tratados com bevacizumab e irinotecano (CPT-11). A informação existente é insuficiente para determinar a segurança e eficácia de bevacizumab em crianças com glioma de alto grau recém-diagnosticado.

- Num estudo de braço único (PBTC-022), 18 crianças com glioma de alto grau não pôntico recorrente ou progressivo (incluindo 8 com glioblastoma [grau IV OMS], 9 com astrocitoma anaplásico [grau III] e 1 com oligodendroglioma anaplásico [grau III]) foram tratados com bevacizumab (10 mg/kg) com duas semanas de intervalo e depois com bevacizumab em associação com CPT-11 (125-350 mg/m²) uma vez a cada duas semanas até à progressão. Não houve respostas radiológicas (critério MacDonald) objetivas (parciais ou completas). A toxicidade e reações adversas incluíram hipertensão arterial e fadiga, bem como isquémia do SNS com défice neurológico agudo.

- Numa série retrospetiva de uma única instituição 12 crianças consecutivas (2005 a 2008) com glioma de alto grau recorrente ou progressivo (3 com grau IV OMS, 9 com grau III) foram tratados com bevacizumab (10 mg/kg) e irinotecano (125 mg/m²) a cada 2 semanas. Houve 2 respostas parciais e não houve respostas completas (critério MacDonald).

Num estudo de fase II aleatorizado (BO25041), um total de 121 doentes com idades ≥ 3 anos até <18 anos com gliomas de alto grau (GAG) supratentoriais, infratentoriais, cerebelosos ou pedunculares,

recentemente diagnosticados, foram tratados com radioterapia (RT) pós-operatória e temozolomida (T) adjuvante, com e sem bevacizumab: 10 mg/kg IV de duas em duas semanas.
O estudo não atingiu o seu *endpoint* primário em demonstrar uma melhoria significativa da EFS (avaliado pela Comissão Central de Radiologia de Revisão (CCRR)) quando bevacizumab foi associado ao braço RT/T em comparação com RT/T (HR=1,44; 95% IC: 0.90, 2.30). Estes resultados foram consistentes com os resultados de várias análises de sensibilidade e em subgrupos clinicamente relevantes. Os resultados para todos os *endpoints* secundários (EFS avaliada pelo investigador, ORR e OS) foram coerentes ao demonstar que não houve melhoria associada à associação de bevacizumab ao braço RT/T em comparação com o braço de RT/T.

A associação de Avastin à RT/T não demonstrou benefício clínico no estudo BO25041, em 60 doentes pediátricos avaliáveis com gliomas de alto grau (GAG), supratentoriais, infratentoriais, cerebelosos ou pedunculares, recentemente diagnosticados (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

*Sarcoma dos tecidos moles*
Num estudo de fase II aleatorizado (BO20924), um total de 154 doentes com idades ≥ 6 meses até <18 anos, com rabdomiossarcoma e sarcoma dos tecidos moles não-rabdomiossarcoma metastizados, recentemente diagnosticado, foram tratados com o tratamento padrão (terapêutica de indução IVADO/IVA+/- terapêutica local, seguida de manutenção com vinorelbina e ciclofosfamida) com ou sem bevacizumab (2,5mg/kg/semana) durante um período total de tratamento de aproximadamente 18 meses. À data da análise primária final, o *endpoint* primário de EFS (sobrevivência livre de eventos) por revisão central independente não mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois braços de tratamento, com HR de 0,93% (95% IC: 0.61, 1.41; valor de p = 0,72). A diferença na taxa de resposta global por revisão central independente entre os dois braços de tratamento nos poucos doentes que tinham tumores avaliáveis na linha de base e que tinham uma resposta confirmada antes de receberem qualquer terapêutica local foi de 18% (IC: 0.6%, 35.3%): 27/75 doentes (36.0%, 95% IC: 25.2%, 47.9%) no braço de quimioterapia e 34/63 doentes (54.0%, 95% IC: 40.9%, 66.6%) no braço de quimioterapia + bevacizumab. O *endpoint* secundário de sobrevivência global (OS) não foi maduro. Não pode ser tirada qualquer conclusão definitiva sobre o balanço benefício/risco.

A associação de Avastin ao tratamento padrão não demonstrou benefício clínico no ensaio BO20924, em 71 doentes pediátricos avaliáveis (com idades entre os 6 meses e inferior a 18 anos) com rabdomiossarcoma e sarcoma dos tecidos moles não-rabdomiossarcoma metastizados (ver secção 4.2 para informações na utilização pediátrica).

A incidência de acontecimentos adversos, incluindo acontecimentos adversos de grau ≥ 3 e acontecimentos adversos graves, foi semelhante entre os dois braços de tratamento. Não ocorreram acontecimentos adversos que levassem à morte em nenhum dos braços de tratamento; todas as mortes foram associadas à progressão da doença. A adição de bevacizumab ao tratamento padrão multimodal pareceu ser tolerada nesta população pediátrica.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os dados farmacocinéticos do bevacizumab foram obtidos em dez ensaios clínicos realizados em doentes com tumores sólidos. Em todos os ensaios clínicos, o bevacizumab foi administrado sob a forma de perfusão intravenosa. A velocidade de perfusão foi determinada pela tolerabilidade tendo a perfusão inicial durado 90 minutos. A farmacocinética do bevacizumab revelou ser linear para doses entre 1 e 10 mg/kg.

Distribuição
O valor usual de volume central ($V_c$) foi de 2,73 L e 3,28 L para doentes do sexo feminino e masculino respetivamente, o qual se situa dentro do intervalo descrito para IgGs e outros anticorpos monoclonais. O valor usual de volume periférico ($V_p$) foi de 1,69 L e 2,35 L para doentes do sexo feminino e masculino respetivamente, quando bevacizumab é coadministrado com agentes anti-neoplásicos. Após correção para o peso corporal, os doentes do sexo masculino apresentaram um maior $V_c$ (+ 20%) que os doentes do sexo feminino.

Biotransformação
A avaliação do metabolismo do bevacizumab em coelhos, após administração de uma dose única intravenosa de $^{125}$I-bevacizumab, indicou que o perfil metabólico era similar ao esperado para uma molécula de IgG nativa que não se ligue ao VEGF. O metabolismo e a eliminação do bevacizumab é semelhante ao da IgG endógena, isto é, primariamente catabolismo via proteolítica em todo o organismo, incluindo células endoteliais, e não assenta primariamente na eliminação através dos rins ou do fígado. A ligação da IgG ao recetor FcRN resulta na proteção do metabolismo celular e na semi-vida terminal longa.

Eliminação
O valor de depuração é, em média, igual a 0,188 e 0,220 L/dia para doentes do sexo feminino e masculino respetivamente. Após correção para o peso corporal, os doentes do sexo masculino apresentaram uma maior depuração (+ 17%) que os doentes do sexo feminino. De acordo com o modelo bi-compartimental, a semi-vida de eliminação é de 18 dias para um doente típico do sexo feminino e de 20 dias para um doente típico do sexo masculino.

A baixa albumina e a elevada carga tumoral são geralmente indicativas da gravidade da doença. A depuração do bevacizumab foi aproximadamente 30% maior em doentes com baixos níveis de albumina sérica e 7% maior em indivíduos com maior carga tumoral, quando comparado com um doente típico com valores medianos de albumina e carga tumoral.

Farmacocinética em populações especiais
Os parâmetros farmacocinéticos populacionais foram analisados em adultos e doentes pediátricos de forma a avaliar os efeitos das características demográficas. Nos adultos, os resultados mostraram não haver diferenças significativas na farmacocinética do bevacizumab relativamente à idade.

*Compromisso renal*
Não se realizaram ensaios para determinar a farmacocinética do bevacizumab em doentes com compromisso renal, uma vez que os rins não são um órgão principal para metabolização ou eliminação do bevacizumab.

*Compromisso hepático*
Não se realizaram ensaios para determinar a farmacocinética do bevacizumab em doentes com compromisso hepático, uma vez que o fígado não é um órgão principal para metabolização ou eliminação do bevacizumab.

*População pediátrica*
A farmacocinética do bevacizumab foi avaliada em 152 crianças, adolescentes e adultos jovens (dos 7 meses aos 21 anos; de 5,9 a 125kg) através de 4 estudos clínicos utilizando um modelo farmacocinético populacional. Os resultados farmacocinéticos mostram que a depuração e o volume de distribuição de bevacizumab foram comparáveis entre os doentes pediátricos e os doentes adultos jovens quando normalizados pelo peso corporal, com exposição tendencialmente menor à medida que o peso corporal diminuiu. A idade não foi associada à farmacocinética de bevacizumab quando o peso corporal foi tido em consideração.

A farmacocinética de bevacizumab foi bem caracterizada pelo modelo farmacocinético para a população pediátrica em 70 doentes no estudo BO20924 (dos 1,4 aos 17,6 anos; de 11,6 a 77,5 kg), e em 59 doentes no estudo BO25041 (dos 1 aos 17 anos; de 11,2 a 82,3 kg). No estudo BO20924, a exposição a bevacizumab foi geralmente inferior em comparação com um doente adulto típico na mesma dose. No estudo BO25041, a exposição a bevacizumab foi semelhante em comparação com um doente adulto típico na mesma dose. Nos dois estudos, a exposição a bevacizumab foi tendencialmente menor à medida que o peso corporal diminuiu.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos com duração até 26 semanas, realizados no macaco cynomolgus, observou-se displasia fiseal em animais jovens, com cartilagens epifisárias não encerradas, para concentrações séricas médias de bevacizumab inferiores ao valor médio das concentrações séricas terapêuticas no ser humano. No coelho, o bevacizumab revelou inibir a cicatrização de feridas com doses inferiores à dose clínica proposta. Os efeitos na cicatrização das feridas revelaram ser completamente reversíveis.

Não se realizaram estudos de avaliação do potencial mutagénico e carcinogénico do bevacizumab.

Não se realizaram estudos específicos em animais para avaliação do efeito na fertilidade. No entanto, podem ser esperados efeitos adversos na fertilidade feminina uma vez que os estudos de toxicidade de dose repetida, realizados em animais, mostraram a inibição da maturação dos folículos do ovário e uma diminuição/ausência de corpos lúteos, com a correspondente diminuição do peso dos ovários e útero, bem como da diminuição no número de ciclos menstruais.

O bevacizumab mostrou ser embriotóxico e teratogénico quando administrado em coelhos. Os efeitos observados incluíram diminuição do peso corporal materno e fetal, aumento do número de reabsorções fetais e aumento da incidência de malformações fetais específicas, macroscópicas e a nível do esqueleto. Observaram-se efeitos adversos nos fetos com qualquer uma das doses testadas. A dose mais baixa testada resultou num valor médio das concentrações séricas aproximadamente 3 vezes maior do que o observado em indivíduos tratados com 5 mg/kg de 2 em 2 semanas. Nas secções 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento e 4.8 Efeitos indesejáveis, é dada informação sobre malformações fetais observadas durante a pós-comercialização.

# 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

## 6.1 Lista dos excipientes

Trealose di-hidratada
Fosfato de sódio
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis

## 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Observou-se um perfil de degradação do bevacizumab, dependente da concentração, quando este foi diluído com soluções de glucose (5%).

## 6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis (fechado)

2 anos.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 30 dias a 2°C-8°C, mais um período adicional de 48 horas a 2°C-30°C, em solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, a duração e as condições de conservação após a preparação são da responsabilidade do utilizador, não devendo ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C, exceto se a diluição ocorrer em condições de assepsia, controladas e validadas.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C)
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

4 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com tampa (borracha butílica), contendo 100 mg de bevacizumab. 16 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com tampa (borracha butílica), contendo 400 mg de bevacizumab.

Embalagens de 1 frasco para injetáveis.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Avastin deve ser preparado por um profissional de saúde, por meio de técnica asséptica, para assegurar a esterilidade da solução preparada.

A quantidade necessária de bevacizumab deve ser retirada e diluída até ao volume de administração necessário com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). A concentração final da solução de bevacizumab deve ser mantida dentro do intervalo 1,4 mg/ml a16,5 mg/ml. Na maioria dos casos, a quantidade necessária de Avastin pode ser diluída com solução de cloreto de sódio a 0,9% para injeção num volume total de 100 ml.

Antes da administração, os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas ou coloração.

Não foram observadas incompatibilidades entre Avastin e sacos ou dispositivos de perfusão de cloreto de polivinilo ou poliolefine.

Avastin é para utilização única, dado que o medicamento não contém conservantes. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/300/001 – frasco para injetáveis de 100 mg/4 ml
EU/1/04/300/002 – frasco para injetáveis de 400 mg/16 ml

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de janeiro de 2005
Data da última renovação: 14 de janeiro de 2015

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.

# ANEXO II

**A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

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

F. Hoffmann-La Roche Ltd
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basel
Suiça

Roche Singapore Technical Operations, Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
Singapore 637394
Singapura

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ser tido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

# ANEXO III

# ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

# A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Avastin 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão
bevacizumab

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de bevacizumab.

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Trealose dihidratada, fosfato de sódio, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis de 4 ml
100 mg/4 ml

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após diluição
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Este medicamento não contém conservantes

## 8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Consultar o prazo de validade do medicamento diluído no folheto informativo

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2ºC-8ºC)
Não congelar

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/300/001

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

<Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille>

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Avastin 25 mg/ml, concentrado para solução para perfusão
bevacizumab
IV

## 2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após diluição

## 3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lot

## 5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg/4 ml

## 6. OUTRAS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Avastin 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão
bevacizumab

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 400 mg de bevacizumab.

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Trealose dihidratada, fosfato de sódio, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis de 16 ml
400 mg/16 ml

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após diluição
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Este medicamento não contém conservantes

## 8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Consultar o prazo de validade do medicamento diluído no folheto informativo

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2ºC-8ºC)
Não congelar

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/300/002

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

<Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille>

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Avastin 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão
bevacizumab
IV

## 2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após diluição

## 3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lot

## 5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

400 mg/16 ml

## 6. OUTRAS

# B. FOLHETO INFORMATIVO

**Folheto informativo: Informação para o utilizador**

**Avastin 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão**
bevacizumab

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

**O que contém este folheto:**


1. O que é Avastin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Avastin
3. Como utilizar Avastin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Avastin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações


## 1. O que é Avastin e para que é utilizado

Avastin contém a substância ativa bevacizumab, que é um anticorpo monoclonal humanizado (um tipo de proteína que é normalmente produzido pelo sistema imunitário para ajudar a defender o organismo de infeção e cancro). O bevacizumab liga-se seletivamente a uma proteína designada por fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF), que se encontra no revestimento dos vasos sanguíneos e linfáticos do organismo. A proteína VEGF causa o crescimento dos vasos sanguíneos nos tumores, estes vasos sanguíneos abastecem o tumor de nutrientes e oxigénio. Quando o bevacizumab se liga ao VEGF, impede o crescimento do tumor através do bloqueio do crescimento dos vasos sanguíneos que fornecem nutrientes e oxigénio ao tumor.

Avastin é um medicamento utilizado para o tratamento de doentes adultos com cancro avançado do intestino grosso, isto é, do cólon ou reto. Avastin será administrado juntamente com quimioterapia que contém medicamentos com fluoropirimidinas.

Avastin também é utilizado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama metastizado. Quando utilizado em doentes com cancro da mama, será administrado com um medicamento para quimioterapia denominado paclitaxel ou capecitabina.

Avastin também é utilizado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas avançado. Avastin será administrado em associação com um regime de quimioterapia contendo platina.

Avastin também é utilizado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas avançado quando as células cancerígenas têm mutações específicas de uma proteína chamada recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Avastin será administrado em associação com erlotinib.

Avastin também é utilizado para o tratamento de doentes adultos com cancro renal avançado. Quando utilizado em doentes com cancro renal, será administrado com outro tipo de medicamento denominado interferão.

Avastin é também usado no tratamento de doentes adultos com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, avançados. Quando usado em doentes com cancro epitelial

do ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário, será administrado em associação com carboplatina e paclitaxel.

Quando usado nos doentes adultos com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, avançados, em que a doença reapareceu pelo menos 6 meses após a última vez que foram tratados com um regime de quimioterapia contendo um agente de platino, o Avastin será administrado em associação com carboplatina e gemcitabina ou com carboplatina e paclitaxel.

Quando usado nos doentes adultos com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, avançados, em que a doença reapareceu até 6 meses após a última vez que foram tratados com um regime de quimioterapia contendo um agente de platino, o Avastin será administrado em associação com paclitaxel, ou topotecano, ou doxorrubicina lipossómica peguilada.

Avastin também é utilizado no tratamento de doentes adultos com cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada. Avastin será administrado em associação com paclitaxel e cisplatina, ou, alternativamente, paclitaxel e topotecano em doentes que não podem receber tratamento com platina.

## 2. O que precisa de saber antes de utilizar Avastin

**Não utilize Avastin se**

- tem alergia (hipersensibilidade) ao bevacizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- tem alergia (hipersensibilidade) a derivados de células de ovário de hamster Chinês (CHO) ou a outros anticorpos recombinantes humanos ou humanizados.
- está grávida.

**Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Avastin

- É possível que Avastin aumente o risco de desenvolvimento de orifícios na parede do intestino. Se tiver doenças que causem inflamação no interior do abdómen (ex. diverticulite, úlceras no estômago, colite associada à quimioterapia), fale com o seu médico sobre o assunto.

- Avastin pode aumentar o risco de desenvolvimento de uma ligação anormal ou passagem entre dois órgãos ou vasos. O risco de desenvolvimento de ligações entre a vagina e quaisquer partes do intestino pode aumentar caso tenha cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada.

- Este medicamento pode aumentar o risco de hemorragia ou aumentar o risco de problemas com a cicatrização após cirurgia. Se vai ser submetido a uma operação cirúrgica, se tiver sido submetido a uma grande intervenção cirúrgica nos 28 dias anteriores ou se tiver uma ferida cirúrgica não cicatrizada, não deve ser tratado com este medicamento.

- Avastin pode aumentar o risco de desenvolvimento de infeções graves da pele ou em camadas profundas debaixo da pele, especialmente se teve perfurações na parede do intestino ou problemas com a cicatrização de feridas.

- Avastin pode aumentar a incidência de tensão arterial elevada. Se tem tensão arterial elevada que não é controlada com anti-hipertensores, por favor contacte o seu médico dado que é importante certificar que a sua tensão arterial está controlada antes de iniciar o tratamento com Avastin.

- Se tiver ou tiver tido um aneurisma (dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) ou uma rotura na parede de um vaso sanguíneo.

- Este medicamento aumenta o risco de ter proteínas na sua urina, em especial se já tem tensão arterial elevada.

- O risco de desenvolver coágulos sanguíneos nas suas artérias (um tipo de vaso sanguíneo) pode aumentar se tem mais de 65 anos de idade, se tem diabetes, ou se teve uma situação prévia de coágulos sanguíneos nas suas artérias. Por favor fale com o seu médico dado que os coágulos sanguíneos podem resultar em enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) e acidente vascular cerebral.

- Avastin pode também aumentar o risco de desenvolver coágulos sanguíneos nas suas veias (um tipo de vaso sanguíneo).

- Este medicamento pode causar hemorragia, especialmente hemorragia relacionada com o tumor. Por favor consulte o seu médico se tiver, ou alguém da sua família tiver tendência para ter problemas de hemorragias ou se, por qualquer razão, estiver a tomar medicamentos que tornam o sangue menos espesso.

- É possível que Avastin cause hemorragia dentro ou à volta do seu cérebro. Por favor discuta o assunto com o seu médico se tiver cancro metastizado que afete o seu cérebro.

- É possível que Avastin aumente o risco de hemorragia nos seus pulmões, incluindo tosse ou expetoração com sangue. Por favor discuta o assunto com o seu médico se tiver notado esta situação antes.

- Avastin pode aumentar o risco de desenvolvimento de problemas de coração. É importante que o seu médico saiba se foi alguma vez submetido a tratamento com antraciclinas (por exemplo doxorrubicina, um tipo específico de quimioterapia utilizada para o tratamento de alguns cancros) ou foi submetido a radioterapia no tórax ou se tem alguma doença de coração.

- Este medicamento pode causar infeções e uma diminuição do número de neutrófilos (um tipo de célula sanguínea importante na sua proteção contra bactérias).

- É possível que Avastin possa causar reações de hipersensibilidade e/ou à perfusão (reações relacionadas com a injeção do medicamento). Por favor informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver tido problemas após injeções, tais como tonturas/sensação de desmaio, falta de ar, inchaço (edema) ou erupção da pele.

- Foi associado ao tratamento com Avastin um efeito secundário neurológico raro denominado síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR). Se tiver dor de cabeça, alterações na visão, confusão ou convulsão, com ou sem aumento da tensão arterial, por favor contacte o seu médico.

Não deixe de informar o médico, mesmo que algum dos problemas descritos acima tenha ocorrido no passado.

Antes de ser tratado com Avastin ou enquanto estiver a ser tratado com Avastin:
- se tiver ou tiver tido dor na boca, dentes e/ou maxilar, inchaço ou feridas no interior da boca, adormecimento ou sensação de peso no maxilar ou desprendimento de um dente, informe o seu médico e o dentista imediatamente.
- se precisar de ser submetido a um tratamento dentário invasivo ou cirurgia dentária, informe o seu dentista de que está a ser tratado com Avastin, particularmente quando está também a receber ou se recebeu uma injeção de bifosfonato no seu sangue.

Poderá ser aconselhado a fazer uma consulta de revisão do estado dentário antes de iniciar o tratamento com Avastin.

**Crianças e adolescentes**
O uso de Avastin em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não é recomendado porque a segurança e o benefício não foram estabelecidos nestas populações de doentes.

Foi notificada, em doentes com idade inferior a 18 anos quando tratados com Avastin, a morte do tecido do osso (osteonecrose) em ossos que não a mandíbula.

**Outros medicamentos e Avastin**
Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

A combinação de Avastin com outro medicamento chamado malato de sunitinib (prescrito para o cancro renal e gastrointestinal) pode causar graves efeitos secundários. Fale com o seu médico para se certificar que não há combinação destes medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a usar terapêuticas com base em platina ou taxanos para o cancro do pulmão ou o cancro da mama metastizado. Estas terapêuticas em combinação com Avastin podem aumentar o risco de efeitos secundários graves.

Informe o seu médico se fez recentemente ou está a fazer radioterapia.

**Gravidez, amamentação e fertilidade**
Não pode usar este medicamento se estiver grávida. Avastin pode afetar o bebé que se está a desenvolver no útero uma vez que pode parar a formação de novos vasos sanguíneos. O seu médico deve aconselhá-la a utilizar contraceção durante o tratamento com Avastin e durante pelo menos 6 meses após a última dose de Avastin.

Informe de imediato o seu médico se estiver grávida, se engravidar durante o tratamento com este medicamento ou se pretende engravidar num futuro próximo.

Não pode amamentar o seu filho durante o tratamento com Avastin e durante pelo menos 6 meses após a última dose de Avastin, uma vez que este pode interferir com o crescimento e desenvolvimento do seu bebé.

O Avastin pode prejudicar a fertilidade feminina. Para mais informação, por favor consulte o seu médico.

Consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar qualquer medicamento.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**
Avastin não mostrou reduzir os efeitos na sua capacidade de conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas. No entanto, foram notificados sonolência e desmaios com o uso de Avastin. Se teve sintomas que afetam a sua visão ou de concentração, ou a sua capacidade de reagir, não conduza ou utilize máquinas até que os sintomas desapareçam.

**Informação importante sobre alguns dos components de Avastin**
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## 3. Como utilizar Avastin

**Dose e frequência de administração**
A dose necessária de Avastin depende do seu peso corporal e do tipo de cancro que está a ser tratado. A dose recomendada é de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg ou 15 mg por quilograma do seu peso corporal. O seu médico vai prescrever a dose de Avastin adequada ao seu caso. A administração de Avastin vai ser feita 1 vez, de 2 em 2 ou de 3 em 3 semanas. O número de perfusões vai depender da forma como

responder ao tratamento; deve prosseguir o tratamento até o Avastin deixar de conseguir impedir o crescimento do tumor. O seu médico irá discutir este assunto consigo.

**Modo e via de administração**
Avastin é um concentrado para solução para perfusão. Antes da utilização, uma parte ou a totalidade, consoante a dose que lhe foi prescrita, do conteúdo do frasco para injetáveis de Avastin será diluída com uma solução de cloreto de sódio. Um médico ou enfermeiro irá administrar-lhe a solução diluída de Avastin por meio de perfusão intravenosa (um gotejamento para a sua veia). A primeira perfusão ser-lhe-á administrada durante 90 minutos. Se esta for bem tolerada, a segunda perfusão pode ser administrada durante 60 minutos. As perfusões seguintes podem ser administradas durante 30 minutos.

**A administração de Avastin deve ser temporariamente interrompida**
- se desenvolver tensão arterial elevada grave, que necessite de tratamento com anti-hipertensores,
- se tiver problemas de cicatrização depois de uma cirurgia,
- se for submetido a uma cirurgia.

**A administração de Avastin deve ser permanentemente interrompida se tiver**
- tensão arterial elevada grave não controlada pelos medicamentos anti-hipertensores; ou uma subida grave, súbita, da tensão arterial,
- presença de proteínas na urina, acompanhada por inchaço no seu corpo,
- um orifício na parede do seu intestino,
- uma ligação ou passagem anormal, em forma de tubo, entre a traqueia e o esófago, entre órgãos internos e a pele, entre a vagina e quaisquer partes do intestino ou entre outros tecidos que não são normalmente conectados (fístula), e que seja considerada grave pelo seu médico,
- infeção grave da pele ou em camadas profundas debaixo da pele,
- um coágulo de sangue nas suas artérias,
- um coágulo nos vasos sanguíneos dos pulmões,
- uma hemorragia grave.

**Se for administrada uma quantidade excessiva de Avastin**
- pode ter uma enxaqueca muito forte. Se isto acontecer contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

**Se não for administrada uma dose de Avastin**
- o seu médico decidirá quando deve receber a próxima dose de Avastin. Deve falar disso com o seu médico.

**Se parar de tomar Avastin**
Interromper o tratamento com Avastin pode parar o seu efeito no crescimento do tumor. Não pare o tratamento com Avastin exceto se o assunto tiver sido discutido com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver quaisquer efeitos secundários incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Os efeitos secundários abaixo descritos foram observados quando Avastin foi administrado juntamente com quimioterapia. Isto não significa necessariamente que estes efeitos secundários tenham sido causados unicamente pelo Avastin.

**Reações alérgicas**
Se tiver uma reação alérgica, informe de imediato o seu médico ou um elemento da equipa médica. Os sinais podem incluir: dificuldade em respirar ou dor no peito. Poderá também ter vermelhidão ou rubor da pele ou erupção cutânea, arrepios e calafrios, mau estar (náuseas) ou má disposição (vómitos).

**Deve procurar ajuda imediatamente se tiver algum dos efeitos secundários abaixo descritos.**

Efeitos secundários graves, que podem ser **muito frequentes** (afetam mais de 1 utilizador em cada 10), incluem:
- tensão arterial elevada,
- sensação de adormecimento ou formigueiro das mãos ou pés,
- diminuição do número de células sanguíneas, incluindo glóbulos brancos, que ajudam a combater infeções (pode ser acompanhado de febre), e células que ajudam na coagulação do sangue,
- sentir-se fraco ou sem energia,
- cansaço,
- diarreia, náusea, vómito e dor abdominal.

Efeitos secundários graves, que podem ser **frequentes** (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100), incluem:
- perfuração intestinal,
- hemorragia, incluindo hemorragia dos pulmões em doentes com cancro do pulmão de células não pequenas,
- bloqueio de artérias por um coágulo sanguíneo,
- bloqueio das veias por um coágulo sanguíneo,
- bloqueio dos vasos sanguíneos dos pulmões por um coágulo sanguíneo,
- bloqueio das veias das pernas por um coágulo sanguíneo,
- insuficiência cardíaca,
- problemas de cicatrização de feridas após cirurgia,
- vermelhidão, descamação, sensibilidade ao toque, dor ou formação de bolhas nos dedos ou pés,
- diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue,
- falta de energia,
- afeções intestinais e do estômago,
- dor muscular e nas articulações, fraqueza muscular,
- boca seca associada a sede e/ou diminuição do volume ou escurecimento da urina,
- inflamação do revestimento húmido interior da boca e do intestino, pulmões e passagens de ar, tratos reprodutor e urinário,
- feridas na boca e no tubo da boca até ao estômago, que poderão ser dolorosas e causar dificuldade em engolir,
- dor, incluindo dor de cabeça, dor de costas e dor na pélvis e região anal,
- acumulação localizada de pus,
- infeção, em particular infeção no sangue ou na bexiga,
- redução da circulação de sangue no cérebro ou acidente vascular cerebral,
- sonolência,
- hemorragia nasal,
- aumento do ritmo cardíaco (pulso),
- obstrução no intestino,
- resultados anormais no teste da urina (proteínas na urina),
- dificuldades respiratórias ou baixos níveis de oxigénio no sangue,
- infeções da pele ou camadas mais profundas debaixo da pele,

- fístula: uma ligação anormal, em forma de tubo, entre órgãos internos e a pele ou outros tecidos que não estão normalmente ligados, incluindo ligações entre a vagina e o intestino em doentes com cancro do colo do útero.

Efeitos secundários graves de frequência **desconhecida** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) incluem:
- infeções graves da pele ou em camadas profundas debaixo da pele, especialmente se tinha perfurações na parede do intestino ou problemas de cicatrização de feridas,
- reações alérgicas (os sinais podem incluir dificuldade em respirar, vermelhidão da face, erupção da pele, tensão arterial baixa ou tensão arterial elevada, baixo oxigénio no seu sangue, dor no peito, ou náusea/vómitos),
- um efeito negativo na capacidade das mulheres em ter filhos (ver nos parágrafos abaixo a lista de recomendações adicionais),
- uma condição no cérebro com sintomas que incluem convulsões (ataques), dor de cabeça, confusão e alterações na visão (Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível ou SEPR),
- sintomas que sugerem alterações na função normal do cérebro (dores de cabeça, alterações da visão, confusão, ou convulsões) e tensão arterial elevada,
- uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias).
- bloqueio de vasos sanguíneos muito pequenos no rim,
- tensão arterial anormalmente elevada nos vasos sanguíneos dos pulmões que faz com que o lado direito do coração trabalhe mais do que o normal,
- uma perfuração na parede de cartilagem que separa as narinas,
- uma perfuração no estômago ou nos intestinos,
- uma ferida aberta ou perfuração no revestimento do estômago ou intestino delgado (os sinais podem incluir dor abdominal, sensação de enfartamento, fezes negras cor de alcatrão ou sangue nas fezes ou sangue no seu vómito),
- hemorragia na parte inferior do intestino grosso,
- lesões nas gengivas com exposição do osso da mandíbula que não cicatrizam e podem estar associadas a dor e inflamação do tecido circundante (ver nos parágrafos abaixo a lista de efeitos secundários para recomendações adicionais),
- perfuração na vesícula biliar (os sintomas e sinais podem incluir dor abdominal, febre, e náusea/vómitos).

**Deve procurar ajuda logo que possível se tiver algum dos efeitos secundários abaixo descritos.**

Efeitos secundários **muito frequentes** (afetam mais de 1 utilizador em cada 10), que não foram graves incluem:
- obstipação,
- perda do apetite,
- febre,
- problemas nos olhos (incluindo aumento da produção de lágrimas),
- distúrbios na fala,
- alteração do paladar,
- corrimento nasal,
- pele seca, descamação e inflamação da pele, alteração da cor da pele,
- perda de peso,
- hemorragias nasais.

Efeitos secundários **frequentes** (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100), que não foram graves incluem:
- alterações da voz e rouquidão.

Doentes com mais de 65 anos têm um risco aumentado de sofrerem dos seguintes efeitos secundários:

- coágulos sanguíneos nas artérias, que podem levar a um AVC (acidente vascular cerebral) ou a um enfarte do miocárdio (ataque cardíaco),
- diminuição no número de glóbulos brancos no sangue e de células que ajudam na coagulação do sangue,
- diarreia,
- enjoo,
- dor de cabeça,
- fadiga,
- tensão arterial elevada.

Avastin pode ainda causar alterações nas análises pedidas pelo seu médico. Estas incluem a diminuição do número de glóbulos brancos, em particular de neutrófilos (um tipo de glóbulo branco que ajuda na proteção contra infeções) no sangue; presença de proteínas na urina; diminuição dos níveis de potássio, sódio ou fósforo (um mineral) no sangue; aumento do nível de açúcar no sangue; aumento do nível de fosfatase alcalina (uma enzima) no sangue; aumento da creatinina sérica (uma proteína medida por um teste de sangue para ver se os seus rins estão a funcionar); e diminuição do nível da hemoglobina (presente nos glóbulos vermelhos, que transportam oxigénio), que pode ser grave.

Dor na boca, dentes e/ou maxilar, inchaço ou feridas no interior da boca, adormecimento ou sensação de peso no maxilar ou desprendimento de um dente. Estes podem ser sinais e sintomas de lesão no osso do maxilar (osteonecrose). Se apresentar qualquer um deles informe imediatamente o seu médico e o dentista.

Mulheres pré-menopausicas (mulheres que têm ciclo menstrual) podem notar que a menstruação se torna irregular ou que têm faltas, e podem ter problemas de fertilidade. Se está a considerar ter filhos deverá discuti-lo com o seu médico antes do início do tratamento.

Avastin tem sido desenvolvido e produzido para tratar o cancro através de injeção na corrente sanguínea. Não foi desenvolvido nem produzido para ser injetado no olho. Como tal, não está autorizado para ser utilizado deste modo. Quando Avastin é injetado diretamente no olho (utilização não aprovada), podem ocorrer os seguintes efeitos secundários:

- Infeção ou inflamação do globo ocular,
- Vermelhidão do olho, pequenas partículas ou manchas na sua visão (moscas volantes), dor no olho,
- Ver raios de luz com moscas volantes, progredindo para alguma perda da sua visão,
- Pressão ocular aumentada,
- Hemorragia no olho.

**Comunicação de efeitos secundários**
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Avastin

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após VAL. e EXP, respetivamente. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.
Conservar o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

As soluções para perfusão devem ser utilizadas imediatamente após a diluição. Se não forem utilizadas imediatamente, a duração e as condições de conservação após a preparação são da responsabilidade do utilizador, não devendo ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C, exceto se as soluções para perfusão tenham sido preparadas num ambiente estéril. Quando a diluição é efetuada num ambiente estéril, Avastim é estável durante 30 dias a 2°C-8°C, mais um período adicional de 48 horas a 2°C-30°C.

Não utilize Avastin se notar qualquer partícula sólida ou descoloração antes da administração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**Qual a composição de Avastin**

- A substância ativa é bevacizumab. Cada ml de concentrado contém 25 mg de bevacizumab, correspondendo a 1,4 a 16,5 mg/ml quando diluído conforme recomendado.
  Cada frasco para injetáveis de 4 ml contém 100 mg de bevacizumab correspondendo a 1,4 mg/ml quando diluído conforme recomendado.
  Cada frasco para injetáveis de 16 ml contém 400 mg de bevacizumab correspondendo a 16,5 mg/ml quando diluído conforme recomendado.
- Os outros componentes são a trealose dihidratada, o fosfato de sódio, o polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

**Qual o aspeto de Avastin e conteúdo da embalagem**
Avastin é um concentrado para solução para perfusão. O concentrado é um líquido transparente, incolor a castanho claro num frasco para injetáveis de vidro, com uma tampa de borracha. Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de bevacizumab em 4 ml de solução ou 400 mg de bevacizumab em 16 ml de solução. Cada embalagem de Avastin contém um frasco para injetáveis.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

**Fabricante**
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

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

**България**
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

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

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

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

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

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

**France**
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

**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 - 6 7039831

**Luxembourg/Luxemburg**
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

**Malta**
(See Ireland)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu