

**AVASTIN®** 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. **COMPOSITION** : Un flacon contient respectivement 100 mg de bevacizumab dans 4 ml de solution à diluer pour perfusion et 400 mg dans 16 ml de solution à diluer pour perfusion. Bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois. Excipients : dihydrate de tréhalose, phosphate de sodium, polysorbate 20, eau pour préparation injectable. Avastin est une solution liquide limpide à légèrement opalescente, incolore à brun pâle. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Avastin (bevacizumab) est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie intraveineuse 5-fluorouracile/acide folinique avec ou sans irinotécan. Avastin est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel.

**POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Généralités** : Avastin doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents antinéoplasiques. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente. La dose initiale doit être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si la perfusion administrée en 60 minutes est bien tolérée, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes. La dose initiale doit être administrée après la chimiothérapie, toutes les doses suivantes pourront être administrées avant ou après la chimiothérapie. Ne pas administrer par voie I.V. rapide ou en bolus. Les instructions pour la préparation des perfusions de Avastin sont décrites dans le paragraphe Précautions particulières d'élimination et de manipulation. Les perfusions de Avastin ne doivent pas être administrées, ou mélangées, avec des solutions de glucose (Voir Incompatibilités).

**Cancer colorectal métastatique (CCRM)** : Avastin est recommandé à la posologie de 5 mg/kg de poids corporel, administré une fois tous les 14 jours en perfusion intraveineuse. Une réduction de dose n'est pas recommandée en cas de survenue d'effet indésirable. Dans ce cas, le traitement doit être soit suspendu de façon temporaire, soit arrêté de façon définitive, comme décrit dans le paragraphe Mises en garde et précautions d'emploi. **Cancer du sein métastatique (CSm)** : Avastin est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines ou à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.

**Populations particulières : Enfants et adolescents** : La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les enfants et chez les adolescents. L'utilisation de Avastin n'est pas recommandée dans cette population, du fait du manque de données de tolérance et d'efficacité (voir Données de sécurité précliniques). **Sujets âgés** : Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé. **Insuffisants rénaux** : La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants rénaux. **Insuffisants hépatiques** : La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants hépatiques.

**CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Hypersensibilité aux produits des cellules ovariennes de hamster Chinois (CHO) ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés. Grossesse (voir Grossesse et allaitement). Avastin est contre-indiqué chez les patients présentant des métastases non traitées du système nerveux central (SNC) (voir Mises en garde et précautions d'emploi et Effets indésirables). **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Perforations gastro-intestinales** (voir Effets indésirables) : Les patients traités par Avastin peuvent être exposés à un risque accru de perforation gastro-intestinale. Chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique, une réaction inflammatoire intra abdominale peut être un facteur de risque de perforation gastro-intestinale, de ce fait, des précautions seront prises lors du traitement de ces patients. La survenue d'une perforation gastro-intestinale impose l'arrêt définitif du traitement. **Complications de la cicatrisation des plaies** (voir Effets indésirables) : Avastin serait susceptible d'altérer le processus de cicatrisation des plaies. Le traitement ne doit pas être initié pendant au moins 28 jours après une intervention chirurgicale lourde, ou tant que la plaie chirurgicale n'est pas totalement cicatrisée. En cas de complications de la cicatrisation d'une plaie pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu jusqu'à la cicatrisation totale. Le traitement doit être suspendu lorsqu'une intervention chirurgicale est planifiée. **Hypertension artérielle** (voir Effets indésirables) : Une majoration de l'incidence de l'hypertension artérielle a été observée chez les patients traités par Avastin. Les données de tolérance clinique suggèrent que l'incidence de l'hypertension artérielle est vraisemblablement dose dépendante. Aucune information n'est disponible quant à l'effet de Avastin chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée à l'instauration du traitement. De ce fait, la prudence est recommandée avant l'instauration du traitement chez ce type de patients. La surveillance de la pression artérielle est recommandée au cours du traitement. Dans la majorité des cas, l'hypertension artérielle a été efficacement contrôlée par un traitement antihypertenseur standard, adapté à la situation individuelle du patient. Avastin doit être définitivement arrêté si l'hypertension artérielle médicalement significative ne peut pas être contrôlée efficacement par un traitement antihypertenseur ou en cas de survenue de crise hypertensive ou d'encéphalopathie hypertensive. **Syndrome de Leucoencéphalopathie Postérieure Réversible (SLPR)** (voir Effets indésirables) : Il a été rarement rapporté que des patients traités par Avastin développent des signes et symptômes compatibles avec un Syndrome de Leucoencéphalopathie Postérieure Réversible (SLPR), un trouble neurologique rare, pouvant se manifester, entre autres, par les signes et symptômes suivants : attaques, céphalées, état mental altéré, troubles de la vision, cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SLPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale. Chez les patients qui développent un SLPR, le traitement spécifique des symptômes, incluant le contrôle de l'hypertension est recommandé ainsi que l'arrêt de Avastin. Les

conséquences en terme de tolérance d'une reprise du traitement par Avastin chez les patients ayant développé un SLPR ne sont pas connues. **Protéinurie** (voir Effets indésirables) : Les patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle peuvent être exposés à un risque accru de protéinurie lorsqu'ils sont traités par Avastin. Certaines données suggèrent que l'apparition d'une protéinurie de Grade 1 [US National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0] peut être liée à la dose. La surveillance de la protéinurie par analyse d'urine à la bandelette est recommandée avant le début du traitement et au cours de celui-ci. Le traitement doit être arrêté en cas de protéinurie de Grade 4 (syndrome néphrotique). **Thromboembolies artérielles** (voir Effets indésirables) : Dans cinq études cliniques randomisées, l'incidence des événements thromboemboliques artériels, incluant des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des accidents ischémiques transitoires (AIT) et des infarctus du myocarde (IM), a été plus élevée chez les patients recevant Avastin en association à une chimiothérapie que chez les patients recevant une chimiothérapie seule. Les patients recevant Avastin plus chimiothérapie ayant des antécédents thromboemboliques ou âgés de plus de 65 ans, ont un risque majoré d'évènement thromboembolique artériel pendant le traitement. La prudence est nécessaire lors du traitement de tels patients par Avastin. La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt définitif du traitement.

**Hémorragies** : Le risque d'hémorragie cérébrale n'a pas pu être totalement évalué chez des patients présentant des métastases cérébrales et recevant Avastin, car ces patients étaient exclus des études cliniques. De ce fait, Avastin ne doit pas être utilisé chez ce type de patients (voir Contre-indications et Effets indésirables). Les patients traités par Avastin peuvent avoir une augmentation du risque hémorragique, notamment d'hémorragie liée à la tumeur. La survenue d'une hémorragie de Grade 3 ou 4 au cours du traitement impose l'arrêt définitif du traitement par (voir Effets indésirables). Aucune information n'est disponible quant au profil de tolérance de Avastin chez les patients présentant une prédisposition congénitale aux hémorragies, une coagulopathie acquise ou recevant un anticoagulant à pleine dose pour le traitement d'un évènement thromboembolique avant l'instauration du traitement par Avastin. En effet, ces patients étaient exclus des études cliniques. Le traitement sera donc instauré avec prudence chez de tels patients. Néanmoins, les patients qui ont développé une thrombose veineuse au cours du traitement et qui ont été traités simultanément par la warfarine à pleine dose et par Avastin n'ont pas présenté une fréquence accrue d'hémorragies graves. **Hémorragies pulmonaires/hémoptysies** : Les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules traités par Avastin peuvent être exposés à un risque d'hémorragie pulmonaire/hémoptysie grave et dans certains cas fatale. Les patients ayant récemment présenté une hémorragie pulmonaire/hémoptysie (> 2,5 ml de sang rouge) ne doivent pas être traités par Avastin. **Insuffisance cardiaque congestive (ICC)** (voir Effets indésirables) : Des événements compatibles avec une ICC ont été rapportés dans les études cliniques. Les troubles observés sont allés d'une diminution asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche à une ICC symptomatique, nécessitant un traitement ou une hospitalisation. La plupart des cas d'ICC sont survenus chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique précédemment traités par anthracyclines. La prudence est nécessaire chez les patients traités par Avastin et atteints d'une affection cardiovasculaire cliniquement significative ou d'une ICC pré-existante. **Neutropénies** (voir Effets indésirables) : Une augmentation de l'incidence de neutropénie sévère, de neutropénie fébrile ou d'infection avec neutropénie sévère (dont certaines fatales) a été observée chez des patients recevant une chimiothérapie myélotoxique associée à Avastin, comparé à ceux recevant une chimiothérapie seule. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION** : Aucune étude formelle d'interaction avec d'autres agents antinéoplasiques n'a été conduite. Toutefois, les données existantes suggèrent que le bevacizumab n'affecte pas de façon clinique significative les paramètres pharmacocinétiques du 5-fluorouracile (5-FU), du carboplatine, du paclitaxel et de la doxorubicine. Dans une étude, les concentrations en irinotécan ont été similaires chez les patients qui recevaient le protocole de chimiothérapie irinotécan/5-FU/acide folinique (IFL) seul ou en association au bevacizumab. Les concentrations en SN38, le métabolite actif de l'irinotécan, ont été analysées chez un échantillon de patients (environ 30 par bras de traitement). Les concentrations en SN38 ont été en moyenne de 33 % plus élevées chez les patients recevant IFL + bevacizumab que chez ceux recevant IFL seul. En raison d'une variabilité inter patient importante et de l'échantillonnage limité, il n'est pas certain que l'augmentation de la concentration en SN38 était due au bevacizumab. Chez les patients traités par IFL + bevacizumab, les événements indésirables à type de diarrhée et de leucopénie (effets indésirables connus de l'irinotécan) ont été légèrement plus élevés et les réductions de la posologie de l'irinotécan ont été plus nombreuses. En cas de survenue de diarrhée, de leucopénie ou de neutropénie sévères lors d'un traitement associant le bevacizumab et l'irinotécan, la dose d'irinotécan doit être modifiée conformément au résumé des caractéristiques des produits contenant de l'irinotécan.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Grossesse** : Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Avastin chez les femmes enceintes. Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction incluant des malformations (voir Données de sécurité précliniques). Il est connu que les IgG franchissent la barrière placentaire et Avastin est susceptible d'inhiber l'angiogenèse fœtale, ce qui pourrait causer de graves anomalies congénitales lors d'une administration pendant la grossesse. Avastin est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir Contre-indications). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces au cours du traitement et pendant les 6 mois qui suivent sont arrêtés. **Allaitement** : On ne sait pas si le bevacizumab est excrété dans le lait humain. Puisque les IgG maternelles passent dans le lait et que le bevacizumab pourrait compromettre la croissance et le développement du nourrisson (voir Données de sécurité précliniques), les

femmes doivent interrompre l'allaitement pendant le traitement et ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose de Avastin. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES** : Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, aucun argument n'indique que le traitement par Avastin augmenterait l'incidence des événements indésirables pouvant affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines ou susceptibles d'altérer les capacités mentales. **EFFETS INDÉSIRABLES** : Le profil de tolérance de Avastin est basé sur des données recueillies, au cours d'études cliniques, menées chez plus de 1000 patients atteints de différents types de tumeurs malignes qui ont été traités, pour la plupart, par Avastin associé à une chimiothérapie. Les effets indésirables les plus graves étaient : • des perforations gastro-intestinales (voir Mises en garde et précautions d'emploi), • des hémorragies, dont des hémorragies pulmonaires/hémoptysies, plus fréquentes chez les patients atteints d'un cancer bronchique ou à petites cellules (voir Mises en garde et précautions d'emploi), • des thromboembolies artérielles (voir Mises en garde et précautions d'emploi). Dans l'ensemble des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant Avastin étaient : hypertension artérielle, fatigue ou asthénie, diarrhée, et douleur abdominale. Les analyses des données cliniques de tolérance suggèrent que la survenue d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie lors du traitement par Avastin sont probablement dose dépendante. Le tableau 1 présente les effets indésirables associés à l'utilisation de Avastin en association à différents protocoles de chimiothérapie dans diverses indications. Ces effets sont survenus soit avec une incidence supérieure d'au moins 2 % par rapport au groupe témoin (réactions de Grade 3-5 NCI-CTC) soit avec une incidence supérieure d'au moins 10 % par rapport au groupe témoin (réactions de Grade 1-5 NCI-CTC), dans au moins l'une des principales études cliniques. Les effets indésirables mentionnés dans ce tableau font partis des groupes suivants : très fréquents ( $\geq 10\%$ ) et fréquents ( $\geq 1\% - < 10\%$ ). Les effets indésirables sont classés dans le groupe approprié, en fonction de l'incidence la plus élevée observée au cours d'une des principales études cliniques, quelle qu'elle soit. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité. Certains des effets indésirables sont des réactions fréquemment observées avec une chimiothérapie, toutefois leur exacerbation par Avastin ne peut être exclue.

**Tableau 1 : Effets indésirables très fréquents et fréquents**

Système organe-classe	Effets de Grade 3-5 NCI-CTC (différence $\geq 2\%$ entre les bras de traitement dans au moins une étude clinique)		Effets de tous Grade (différence $\geq 10\%$ entre les bras de traitement dans au moins une étude clinique)
	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent
Infections et infestations		Sepsis Abscess Infection	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie	Neutropénie fébrile Anémie Thrombopénie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Déshydratation	Anorexie
Affections du système nerveux	Neuropathie sensorielle périphérique	Ischémie cérébrale Syncope Somnolence Céphalées	Dysgueusie
Affections oculaires			Affection oculaire
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque congestive Tachycardie supra-ventriculaire	
Affections vasculaires	Hypertension	Thromboembolie (artérielle)* Thrombose veineuse profonde	Rectorragie Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée Hypoxie	Dyspnée Épistaxis Rhinite
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Iléus Occlusion intestinale Douleur abdominale Troubles gastro-intestinaux	Constipation Stomatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Dermatite exfoliante Sécheresse cutanée Décoloration de la peau
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Faiblesse musculaire	
Affections du rein et des voies urinaires		Protéinurie Infection urinaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie Fatigue	Douleur	Fièvre Asthénie Douleur

\* Événements thromboemboliques artériels poolés incluant : les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les accidents ischémiques transitoires et les autres événements thromboemboliques artériels.

Données non ajustées pour les différentes durées de traitement. **Informations supplémentaires sur certains des effets indésirables graves : Perforations gastro-intestinales** (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Avastin a été associé à des cas graves de perforations gastro-intestinales ou de fistules. Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées dans les études cliniques avec une incidence inférieure à 1 % dans le cancer du sein métastatique et le cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, et jusqu'à 2,0 % dans le cancer colorectal métastatique. Dans environ un tiers des cas de perforations gastro-intestinales graves, l'évolution a été fatale, ce qui représente entre 0,2 et 1 % de l'ensemble des patients traités par Avastin. Le tableau clinique de ces événements variait en nature et en sévérité, allant de la présence d'air libre observée à la radiographie abdominale sans préparation (ASP), avec résolution spontanée sans traitement, à la perforation intestinale avec abcès abdominal et issue fatale. Dans certains cas, une inflammation intra-abdominale sous-jacente était présente, en raison d'un ulcère gastrique, d'une nécrose tumorale, d'une diverticulite ou d'une colite associée à une chimiothérapie. **Cicatrisation des plaies** (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Avastin pouvant altérer la cicatrisation des plaies, les patients qui avaient subi une intervention chirurgicale majeure dans les 28 derniers jours étaient exclus de la participation aux études cliniques de phase III. Au cours des essais cliniques dans le cancer colorectal métastatique, il n'a pas été observé d'augmentation du risque hémorragique post-opératoire ou de complications de la cicatrisation des plaies, chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale majeure 28 à 60 jours avant l'initiation du traitement par Avastin. Une augmentation de l'incidence des saignements post-opératoires ou des complications de la cicatrisation des plaies a été observée dans les 60 jours suivant une intervention chirurgicale majeure chez les patients traités par Avastin au moment de l'intervention chirurgicale. L'incidence variait de 10 % (4/40) à 20 % (3/15). Dans le cancer du sein métastatique ou en rechute locale, des complications de la cicatrisation des plaies de Grade 3-5 ont été observées chez 1,1 % des patients traités par Avastin + paclitaxel, et chez aucun des patients traités par paclitaxel seul. **Perforations de la cloison nasale** : De très rares cas de perforations de la cloison nasale ont été rapportés chez les patients traités par Avastin. **Hypertension artérielle** (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Dans les études cliniques, une augmentation de l'incidence de l'hypertension artérielle a été observée jusqu'à 34 % des patients traités par Avastin comparé à 14 % des patients du groupe témoin. Une hypertension artérielle de Grade 3 et 4 (nécessitant un traitement anti-hypertenseur oral) est survenue chez 8 à 16 % des patients recevant Avastin. Une hypertension artérielle de Grade 4 (crise hypertensive) est survenue jusqu'à 0,5 % des patients traités par Avastin + chimiothérapie comparé à jusqu'à 0,2 % des patients traités par la même chimiothérapie seule. Lors des études cliniques dans le cancer colorectal métastatique, dans les groupes traités par Avastin, l'augmentation moyenne de la pression artérielle diastolique et systolique observée à la 24<sup>ème</sup> semaine par rapport à l'évaluation initiale, allait de + 4,1 mmHg à + 5,4 mmHg (pour la diastolique) et de + 5,5 mmHg à + 8,4 mmHg (pour la systolique). L'hypertension artérielle a généralement été bien contrôlée avec des anti-hypertenseurs oraux comme des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des diurétiques et des inhibiteurs calciques. Elle a rarement conduit à un arrêt du traitement par Avastin ou à une hospitalisation. De très rares cas d'encéphalopathie hypertensive ont été rapportés, dont certains ont été fatals. Il n'y a pas eu de corrélation entre le risque d'hypertension artérielle lié à l'utilisation de Avastin et les caractéristiques des patients à l'inclusion, une maladie sous-jacente ou un traitement concomitant. **Syndrome de Leucoencéphalopathie Postérieure Réversible (SLPR)** (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Il a été rarement rapporté que des patients traités par Avastin développent des signes et symptômes compatibles avec un Syndrome de Leucoencéphalopathie Postérieure Réversible (SLPR), un trouble neurologique rare, pouvant se manifester, entre autres, par les signes et symptômes suivants : attaques, céphalées, état mental altéré, troubles de la vision, cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. **Protéinurie** (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Dans les essais cliniques, une protéinurie a été rapportée jusqu'à 38 % des patients traités par Avastin. La protéinurie a varié en termes de sévérité, de cliniquement asymptomatique, transitoire, à l'état de traces jusqu'à un syndrome néphrotique,



cette protéinurie étant de Grade 1 dans la majorité des cas. Une protéinurie de Grade 3 a été rapportée moins fréquemment (< 3 % des patients traités). Une protéinurie de Grade 4 (syndrome néphrotique) a été observée jusqu'à 1,4 % des patients traités. La protéinurie observée dans les essais cliniques n'a pas été associée à une dysfonctionnement rénal et a rarement justifié un arrêt définitif du traitement. **Hémorragies** (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, l'incidence globale des événements hémorragiques de Grade 3-5 selon les critères NCI-CTC a été de 0,4 à 5 % des patients traités par Avastin comparé à un maximum de 2,9 % dans le groupe témoin sous chimiothérapie. Les événements hémorragiques qui ont été observés au cours des essais cliniques étaient essentiellement des hémorragies associées à la tumeur (voir ci-dessous) et des saignements cutanéomuqueux mineurs (ex : épistaxis). **Une hémorragie associée à la tumeur** a été observée au cours des études Avastin. Des hémorragies pulmonaires/hémoptysies majeures ou massives, de survenue brutale, ont été observées de manière soudaine chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules. Parmi les éventuels facteurs de risque évalués (dont l'histologie de type épidermoïde, un traitement par produit antirhumatismal/anti-inflammatoire, un traitement anticoagulant, une radiothérapie préalable, un traitement par Avastin, des antécédents d'athérosclérose, une localisation centrale de la tumeur et une cavitation de la tumeur au cours du traitement), les seules variables ayant été corrélées de façon statistiquement significatives à ces hémorragies ont été le traitement par Avastin et une histologie de type épidermoïde. Les patients atteints d'un CBNPC d'histologie épidermoïde connue ou mixte à prédominance épidermoïde, ont été exclus des études ultérieures, alors que les patients atteints d'une tumeur de type histologique inconnu étaient inclus. Des hémorragies pulmonaires/hémoptysies de Grade 3-5 ont été observées jusqu'à 2,3 % des patients atteints d'un CBNPC traités par Avastin + carboplatine-paclitaxel comparé à < 1 % de ceux traités par carboplatine-paclitaxel seuls. Deux tiers des hémorragies pulmonaires graves ont été fatales. A la suite d'une hémorragie pulmonaire d'évolution fatale chez l'un des 56 premiers patients traités par Avastin lors d'une étude clinique menée dans le CBNPC, les patients ayant des antécédents d'hémorragie pulmonaire ou d'hémoptysie macroscopique ont été exclus. Des cas d'hémorragie gastro-intestinale, notamment rectorragies et méléna, ont été rapportés chez des patients atteints d'un cancer colorectal et ont été considérés comme des hémorragies associées à la tumeur. Dans de rares cas, une hémorragie associée à la tumeur a également été observée dans d'autres types de tumeurs et dans d'autres localisations y compris un cas d'hémorragie du système nerveux central (SNC) chez un patient atteint d'un hépatome avec métastases occultes du SNC (voir Contre-indications) et un autre cas de patient ayant développé un suintement sanguin continu provenant d'un sarcome de la cuisse avec nécrose. Dans tous les essais cliniques, une hémorragie cutanéomuqueuse a été notée chez 20 % à 40 % des patients traités par Avastin. Il s'agissait la plupart du temps d'épistaxis de Grade 1 selon les critères du NCI-CTC d'une durée de moins de 5 minutes, disparaissant sans traitement et qui ne justifiait pas de modifications du traitement par Avastin. Des événements moins fréquents à type de saignements mineurs cutanéomuqueux ont également été rapportés dans d'autres localisations telles que des saignements gingivaux ou vaginaux. **Thromboembolies** (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : **Thromboembolies artérielles** : Une augmentation de l'incidence des événements thromboemboliques artériels a été observée chez les patients traités par Avastin, toutes indications confondues, incluant les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les accidents ischémiques transitoires et les autres événements thromboemboliques artériels. Dans des essais cliniques, l'incidence globale des événements thromboemboliques artériels était de 0,8 % à 3,6 % dans les groupes contenant Avastin comparé à 1,4 % maximum dans les groupes témoins avec chimiothérapie. L'issue de ces événements a été fatale chez 0,8 % des patients recevant Avastin comparé à 0,5 % de ceux recevant une chimiothérapie seule. Les accidents vasculaires cérébraux (dont les accidents ischémiques transitoires) ont été rapportés jusqu'à 2,3 % des patients traités par Avastin associé à une chimiothérapie comparé à 0,5 % des patients traités par une chimiothérapie seule. Des infarctus du myocarde ont été rapportés chez 1,4 % des patients traités par Avastin associé à une chimiothérapie comparé à 0,7 % des patients traités par une chimiothérapie seule. Les patients atteints d'un cancer colorectal chez lesquels un traitement par irinotécan n'était pas indiqué ont été inclus dans l'essai clinique AVF2192g. Dans cette étude, des événements thromboemboliques artériels ont été observés chez 10 % (10/100) des patients du groupe Avastin comparé à 5,8 % (6/104) des patients du groupe chimiothérapie seule. **Thromboembolies veineuses** : L'incidence des événements thromboemboliques veineux lors des essais cliniques a été comparable entre les patients recevant Avastin en association à une chimiothérapie et ceux du groupe témoin recevant la même chimiothérapie seule. Ces événements ont inclus des cas de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire et de thrombophlébite. Au cours des essais cliniques toutes indications confondues, l'incidence globale des événements thromboemboliques veineux était de 2,8 % à 17,3 % des patients traités par Avastin comparé à 3,2 % à 15,6 % des patients des groupes témoins. Dans les essais du CBNPC, une augmentation de l'incidence globale des événements thromboemboliques veineux de Grade 3-5 a été observée jusqu'à 5,6 % dans le groupe avec Avastin comparé à 3,2 % dans le groupe contrôle avec la chimiothérapie. Un de ces événements (0,2 %) a été fatal dans le groupe avec Avastin, comparé à aucun dans le groupe carboplatine-paclitaxel seuls. Les patients ayant des antécédents d'événements thromboemboliques veineux peuvent être exposés à un risque plus élevé de récurrence s'ils reçoivent Avastin en association à une chimiothérapie comparé à la chimiothérapie seule. **Insuffisance cardiaque congestive (ICC)** : Dans les essais cliniques conduits avec Avastin, une insuffisance cardiaque congestive (ICC) a été observée, dans

toutes les indications étudiées à ce jour, mais principalement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Lors d'une étude de phase III (AVF2119g) dans le cancer du sein métastatique, une augmentation de l'incidence d'ICC a été observée avec Avastin (3,5 % versus 1 %). Ces ICC variaient en termes de sévérité allant d'une baisse asymptomatique de la fraction d'éjection du ventricule gauche à une ICC symptomatique justifiant un traitement ou une hospitalisation. La plupart des patients ayant présenté une ICC avaient reçu auparavant des anthracyclines, une radiothérapie de la paroi thoracique gauche, ou avaient d'autres facteurs de risque de survenue d'ICC (par exemple une cardiopathie préexistante ou un traitement cardiotoxique concomitant). La plupart de ces patients ont bénéficié d'une amélioration de leurs symptômes et/ou de la fonction ventriculaire gauche suite à un traitement médical approprié. Dans la majorité des études avec Avastin, les patients ayant une ICC préexistante (grades II à IV de la classification du New York Heart Association (NYHA)) étaient exclus. De ce fait, aucune information n'est disponible quant au risque de manifestations d'ICC dans cette population. Des antécédents de traitement par anthracycline et/ou de radiothérapie de la paroi thoracique gauche peuvent être des facteurs de risque de survenue d'une ICC. **Patients âgés** : Dans les essais cliniques randomisés, un âge > 65 ans était associé à un risque accru de développement d'événements thromboemboliques artériels incluant les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les accidents ischémiques transitoires (AIT), les infarctus du myocarde, les leucopénies de Grade 3-4, les neutropénies, les diarrhées et la fatigue, par rapport à un âge < 65 ans lors d'un traitement par Avastin (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, et Effets indésirables dans Thromboembolies). Aucune augmentation de l'incidence des autres effets, dont les perforations gastro-intestinales, les complications de la cicatrisation des plaies, l'hypertension artérielle, la protéinurie, l'insuffisance cardiaque congestive et les hémorragies, n'a été observée chez les patients âgés (> 65 ans) par rapport à ceux ≤ 65 ans traités par Avastin. **Anomalies des paramètres biologiques** : Une diminution du nombre des neutrophiles, une diminution du nombre des globules blancs et la présence d'une protéinurie peuvent être associées à une exposition à Avastin. Dans l'ensemble des essais cliniques l'incidence des anomalies des paramètres biologiques de Grade 3 et 4 a été plus fréquemment observée (≥ 2 %) chez les patients traités par Avastin associé à une chimiothérapie comparativement à ceux du groupe témoin ombre des neutrophiles, diminution du nombre des globules blancs, diminution de l'hémoglobine, présence de protéines dans les urines, diminution de la kaliémie, augmentation de la kaliémie, allongement du temps de prothrombine, diminution de la phosphorémie, augmentation de la glycémie et des phosphatases alcalines sanguines. **SURDOSAGE** : L'administration de la plus forte dose étudiée chez l'homme (20 mg/kg de poids corporel, voie intraveineuse) s'est accompagnée d'une migraine sévère chez plusieurs patients. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES** : Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonal, code ATC : L01XC07. **Mécanisme d'action** : Le bevacizumab se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF réduit la vascularisation des tumeurs, inhibant ainsi la croissance tumorale. **Effets pharmacodynamiques** : L'administration de bevacizumab ou de son anticorps murin parent dans des modèles de cancers réalisés chez des souris nues porteuses de xénogreffes a résulté en une importante activité antitumorale sur des cancers humains, dont les cancers du côlon, du sein, du pancréas et de la prostate. La progression de la maladie métastatique a été inhibée et la perméabilité microvasculaire réduite. **Efficacité clinique : Cancer Colorectal métastatique (CCRm)** : La tolérance et l'efficacité à la posologie recommandée (5 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines) dans le cancer colorectal métastatique ont été évaluées dans trois études cliniques randomisées, contrôlées, associant Avastin à une chimiothérapie de première ligne à base de fluoropyrimidine. Avastin était associé à deux protocoles de chimiothérapie : • **AVF2107g** : Administration hebdomadaire d'irinotécan/5-fluorouracile en bolus/acide folinique (IFL) pendant 4 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 6 semaines (protocole Saltz). • **AVF0780g** : Administration hebdomadaire de 5-fluorouracile en bolus/ acide folinique (5-FU/AF) pendant 6 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 8 semaines (protocole Roswell Park). • **AVF2192g** : Administration hebdomadaire de 5-FU/ AF pendant 6 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 8 semaines (protocole Roswell Park) chez des patients pour lesquels un traitement de première ligne par irinotécan n'était pas indiqué de façon optimale. Les trois études ont évalué Avastin administré à la posologie de 5 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines chez des patients présentant un cancer colorectal métastatique non traité auparavant. **Avastin associé à une chimiothérapie IFL pour le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique (AVF2107g)** : Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée, évaluant Avastin en association à une chimiothérapie IFL en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. Huit cent treize patients ont été randomisés pour recevoir soit IFL + placebo (groupe 1), soit IFL + Avastin (5 mg/kg toutes les 2 semaines, groupe 2) (voir tableau 5). Un troisième groupe de 110 patients a reçu une chimiothérapie 5-FU en bolus/AF + Avastin (groupe 3). L'inclusion dans le groupe 3 a été interrompue, comme le prévoyait le protocole, lorsque la tolérance de Avastin associé au schéma IFL a été établie et jugée acceptable. Tous les traitements ont été poursuivis jusqu'à progression de la maladie. L'âge moyen des patients était de 59,4 ans et l'indice de performance ECOG était de 0 chez 56,6 %, de 1 chez 43 % et de 2 chez 0,4 % des patients. 15,5 % des patients avaient reçu précédemment une radiothérapie et 28,4 % une chimiothérapie.

**Tableau 2 : Schémas thérapeutiques de l'étude AVF2107g**

	Traitement	Dose initiale	Calendrier
Groupe 1	Irinotécan	125 mg/m <sup>2</sup> I.V.	Une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives, toutes les 6 semaines
	5-Fluorouracile	500 mg/m <sup>2</sup> I.V.	
	Acide folinique	20 mg/m <sup>2</sup> I.V.	
	Placebo	I.V.	Toutes les 2 semaines
Groupe 2	Irinotécan	125 mg/m <sup>2</sup> I.V.	Une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives, toutes les 6 semaines
	5-Fluorouracile	500 mg/m <sup>2</sup> I.V.	
	Acide folinique	20 mg/m <sup>2</sup> I.V.	
	Avastin	5 mg/kg I.V.	Toutes les 2 semaines
Groupe 3	5-Fluorouracile	500 mg/m <sup>2</sup> I.V.	Une fois par semaine pendant 6 semaines consécutives, toutes les 8 semaines
	Acide folinique	500 mg/m <sup>2</sup> I.V.	
	Avastin	5 mg/kg I.V.	Toutes les 2 semaines

5-Fluorouracile : injection I.V. en bolus immédiatement après l'acide folinique  
Acide folinique : injection I.V. en bolus (en 1 à 2 minutes) immédiatement après chaque dose d'irinotécan.

Le critère principal d'efficacité de l'étude était la durée de survie. L'association Avastin + IFL a conduit à une augmentation statistiquement significative de la survie globale (voir tableau 3). Le bénéfice clinique, évalué par la survie globale, a été constaté dans toutes les sous populations de patients pré-définies en fonction de l'âge, du sexe, de l'indice de performance, de la localisation de la tumeur primitive, du nombre d'organes atteints et de la durée de la maladie métastatique. Les résultats d'efficacité de Avastin en association à la chimiothérapie IFL sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Etude AVF2107g : résultats d'efficacité**

	AVF2107g	
	Groupe 1 IFL + placebo	Groupe 2 IFL + Avastin <sup>a</sup>
Nombre de patients	411	402
<b>Survie globale</b>		
Temps médian (mois)	15,6	20,3
Intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %)	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Risque relatif <sup>b</sup>		0,660
p		0,00004
<b>Survie sans progression</b>		
Temps médian (mois)	6,2	10,6
Risque relatif		0,54
p		< 0,0001
<b>Taux de réponse global</b>		
Taux (%)	34,8	44,8
IC 95 %	30,2 - 39,6	39,9 - 49,8
p		0,0036
<b>Durée de réponse</b>		
Temps médian (mois)	7,1	10,4
25 <sup>e</sup> -75 <sup>e</sup> percentile (mois)	4,7 - 11,8	6,7 - 15,0

<sup>a</sup> 5 mg/kg toutes les 2 semaines.  
<sup>b</sup> Par rapport au groupe témoin.

Chez les 110 patients randomisés dans le groupe 3 (5-FU/AF + Avastin), la médiane de survie globale a été de 18,3 mois, la médiane de survie sans progression de 8,8 mois, le taux de réponse global de 39 % et la durée médiane de réponse de 8,5 mois. **Avastin en association à la chimiothérapie 5-FU/AF en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique chez des patients pour lesquels un traitement de première ligne par irinotécan n'était pas indiqué de façon optimale (AVF2192g)** : Cette étude clinique de phase II randomisée, contrôlée et en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance de Avastin en association à la chimiothérapie 5-FU/AF en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique chez des patients pour lesquels un traitement de première ligne par l'irinotécan n'était pas indiqué de façon optimale. Les patients éligibles étaient soit plus sensibles à la toxicité de l'irinotécan (âge ≥ 65 ans, antécédents de radiothérapie du bassin ou de l'abdomen) soit susceptibles de moins bénéficier d'un traitement par l'irinotécan (PS ≥ 1, albuminémie initiale < 3,5 g/dl). Cent cinq patients ont été randomisés dans le groupe 5-FU/AF + placebo et 104 dans le groupe 5-FU/AF + Avastin (5 mg/kg toutes les 2 semaines). Tous les traitements ont été poursuivis jusqu'à progression de la maladie. L'âge moyen des patients était de 71 ans ; l'indice de performance ECOG était de 0 chez 28,2 %, de 1 chez 65,1 % et de 2 chez 6,7 % des patients. L'association de Avastin (5 mg/kg toutes les 2 semaines) à la chimiothérapie 5-FU/AF a conduit à des taux de réponse objective plus élevés, à une prolongation significative de la survie sans progression et à une tendance à une survie plus longue comparativement à la chimiothérapie 5-FU/AF seule (voir tableau 4). Ces données d'efficacité sont en adéquation avec les résultats des études AVF2107g et AVF0780g. **Avastin associé à une chimiothérapie 5-FU/AF pour le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique (AVF0780g)** : Il s'agissait d'une étude clinique de phase II, randomisée, contrôlée, ouverte, évaluant Avastin en association à une chimiothérapie 5-FU/AF comme traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. L'âge médian était 64 ans. 19 % des patients avaient reçu précédemment une chimiothérapie et 14 % une radiothérapie. Soixante et onze patients ont été randomisés pour recevoir 5-FU en bolus/AF ou 5-FU en bolus/AF + Avastin (5 mg/kg toutes les 2 semaines). Un troisième groupe de 33 patients a reçu 5-FU en bolus/AF + Avastin (10 mg/kg toutes les 2 semaines).

Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie. Les critères principaux de l'étude étaient le taux de réponse objective et la survie sans progression de la maladie. L'association de Avastin (5 mg/kg toutes les deux semaines) à la chimiothérapie 5-FU/AF, a conduit, par comparaison à la chimiothérapie 5-FU/AF seule, à l'augmentation du taux de réponse objective, à l'allongement de la survie sans progression, ainsi qu'à une tendance à la prolongation de la survie (voir tableau 4). Ces résultats d'efficacité sont en adéquation avec ceux de l'étude AVF2107g. Les données d'efficacité des études AVF0780g et AVF2192g évaluant Avastin en association à la chimiothérapie 5-FU/AF sont résumées dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Résultats d'efficacité des études AVF0780g et AVF2192g**

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/AF	5-FU/AF + Avastin <sup>a</sup>	5-FU/AF + Avastin <sup>b</sup>	5-FU/AF + placebo	5-FU/AF + Avastin
Nombre de patients	36	35	33	105	104
Survie globale					
Temps médian (mois)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
IC 95 %				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Risque relatif <sup>c</sup>	-	0,52	1,01		0,79
p		0,073	0,978		0,16
Survie sans progression					
Temps médian (mois)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Risque relatif		0,44	0,69		0,5
p		0,0049	0,217		0,0002
Réponse globale					
Taux (%)	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
p		0,029	0,43		0,055
Durée de réponse					
Temps médian (mois)	NA	9,3	5,0	6,8	9,2
25 <sup>e</sup> -75 <sup>e</sup> percentile (mois)	5,5 - NA	6,1 - NA	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

<sup>a</sup> 5 mg/kg toutes les 2 semaines - <sup>b</sup> 10 mg/kg toutes les 2 semaines - <sup>c</sup> Par rapport au groupe témoin - NA = non atteint

**Cancer du sein métastatique (CSm)** : L'étude E2100 était une étude ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique, évaluant Avastin en association au paclitaxel en première ligne de traitement des patients atteints de cancers du sein métastatique ou en rechute locale. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du paclitaxel seul (90 mg/m<sup>2</sup> en perfusion I.V. d'1 heure une fois par semaine 3 semaines sur 4) soit du paclitaxel en association à Avastin (10 mg/kg en perfusion I.V. toutes les 2 semaines). Un traitement antérieur de la maladie métastatique par hormonothérapie était autorisé. Un traitement adjuvant antérieur par taxane était autorisé, uniquement s'il avait été terminé au moins 12 mois avant l'entrée dans l'étude. Parmi les 722 patients de l'étude, la majorité (90 %) avait un statut HER2-négatif. Un petit nombre de patients avait un statut inconnu (8 %) ou un statut HER2-positif confirmé (2 %) et avait été précédemment traité par trastuzumab ou considéré comme non éligible au trastuzumab. Par ailleurs, 65 % des patients avaient reçu une chimiothérapie adjuvante comportant des taxanes (19 %) et des anthracyclines (49 %). Les patients avec des métastases du système nerveux central, y compris celles antérieurement traitées ou opérées étaient exclus. Dans l'étude E2100, les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie. Dans les cas où un arrêt prématuré de la chimiothérapie était nécessaire, le traitement par Avastin en monothérapie était poursuivi jusqu'à progression de la maladie. Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux bras de traitement. L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression (PFS), selon une évaluation de la progression de la maladie faite par les investigateurs de l'étude. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Résultats d'efficacité dans l'étude E2100 :**

	Paclitaxel (n = 354)	Avastin (n = 368)
Survie Sans Progression (PFS) (mois) <sup>a,b</sup>		
Médiane	6,7	13,3
Risque relatif		0,48
IC 95 %		(0,39 - 0,59)
Valeur du p (log-rank test)		p < 0,0001
Survie Globale (mois) <sup>c</sup>		
Médiane	23,8	25,7
Risque relatif		0,82
IC 95 %		(0,66 - 1,03)
Valeur du p (log-rank test)		0,082

IC = Intervalle de confiance  
<sup>a</sup> En intention de traiter  
<sup>b</sup> Telle qu'évaluée par les investigateurs de l'étude  
<sup>c</sup> basée sur une analyse exploratoire des données intermédiaires de survie globale, avec 70 % des événements requis pour l'analyse finale

Le bénéfice clinique de Avastin évalué par la PFS a été retrouvé dans tous les sous-groupes testés prévus au protocole (y compris l'intervalle libre sans récurrence, le nombre de sites métastatiques, un traitement antérieur par chimiothérapie adjuvante et le statut des récepteurs aux estrogènes). Dans une analyse exploratoire, le bénéfice de Avastin était moins prononcé dans le sous-groupe

des patients âgés de plus de 65 ans. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES :** Les données pharmacocinétiques disponibles pour le bevacizumab proviennent de huit études cliniques réalisées chez des patients atteints de tumeurs solides. Dans toutes les études cliniques, le bevacizumab était administré par perfusion I.V. La vitesse de perfusion était ajustée en fonction de la tolérance, la durée de la perfusion initiale étant de 90 minutes. La pharmacocinétique du bevacizumab était linéaire aux doses allant de 1 à 10 mg/kg. **Absorption :** Sans objet. **Distribution :** Lors d'une étude de pharmacocinétique de population réalisée chez 491 sujets recevant Avastin toutes les semaines, toutes les 2 semaines ou toutes les 3 semaines à des doses comprises entre 1 et 20 mg/kg, le volume du compartiment central ( $V_c$ ) a été de 2,92 litres. Les résultats obtenus ont également indiqué qu'après correction selon le poids corporel, le  $V_c$  était plus important (+ 22 %) chez les hommes que chez les femmes. **Métabolisme :** L'évaluation du métabolisme du bevacizumab chez le lapin après administration I.V. unique de  $^{125}$ I-bevacizumab indiquait que le profil métabolique était similaire à celui attendu pour une molécule d'IgG native ne se liant pas au VEGF. **Élimination :** La clairance du bevacizumab était de 0,231 l/jour. Le volume du compartiment central ( $V_c$ ) et la clairance correspondent à une demi-vie initiale de 1,4 jours et à une demi-vie terminale d'environ 20 jours. Cette demi-vie coïncide avec la demi-vie d'élimination terminale des IgG endogènes humaines, qui est comprise entre 18 et 23 jours. Chez les patients dont l'albuminémie était basse ( $\leq 29$  g/l) et les phosphatases alcalines élevées ( $\geq 484$  U/l) (deux indicateurs de sévérité de la maladie), la clairance était environ 20 % plus élevée que chez les patients ayant des valeurs biologiques médianes. **Pharmacocinétique dans des populations particulières :** La pharmacocinétique de population a été analysée afin d'évaluer les effets de caractéristiques démographiques. Les résultats obtenus n'ont révélé aucune différence significative des paramètres pharmacocinétiques du bevacizumab en fonction de l'âge. **Enfants et adolescents :** La pharmacocinétique du bevacizumab n'a pas été étudiée chez l'enfant et l'adolescent. **Insuffisants rénaux :** La pharmacocinétique du bevacizumab n'a pas été étudiée chez l'insuffisant rénal. **Insuffisants hépatiques :** La pharmacocinétique du bevacizumab n'a pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique. **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUES :** Lors d'études d'une durée atteignant 26 semaines chez le singe cynomolgus, à des concentrations sériques moyennes en bevacizumab inférieures aux concentrations thérapeutiques moyennes attendues en clinique, une dysplasie physique a été observée chez les jeunes animaux dont les cartilages de conjugaison n'étaient pas soudés. Chez les lapins, le bevacizumab a inhibé la cicatrisation de plaies à des doses inférieures à celles proposées en clinique. Ces effets sur la cicatrisation des plaies se sont avérés totalement réversibles. Aucune étude n'a été réalisée afin d'évaluer le potentiel mutagène et carcinogène du bevacizumab. Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez l'animal afin d'évaluer l'effet sur la fertilité. Un effet indésirable sur la fécondité féminine est cependant prévisible, car des études de la toxicité par administration répétée chez l'animal ont révélé une inhibition de la maturation des follicules ovariens, une raréfaction ou absence des corps jaunes et une diminution associée du poids des ovaires et de l'utérus ainsi qu'une réduction du nombre de cycles menstruels. Le bevacizumab s'est révélé embryotoxique et tératogène après administration chez le lapin. Les effets observés incluaient des diminutions du

poids corporel maternel et fœtal, un nombre accru de résorptions fœtales et une majoration de l'incidence d'altérations fœtales squelettiques et macroscopiques spécifiques. Une issue fœtale défavorable a été observée à toutes les doses examinées, dont la plus basse a résulté en des concentrations sériques moyennes près de 3 fois plus élevées que chez des patients recevant 5 mg/kg toutes les 2 semaines. **INCOMPATIBILITÉS :** Un profil de dégradation concentration dépendant a été observé pour bevacizumab après dilution dans des solutions de glucose (5 %). **CONSERVATION :** 2 ans. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures entre 2°C et 30°C dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). D'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement après reconstitution, les délais et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées. À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. **PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET MANIPULATION :** Avastin ne contient aucun conservateur antimicrobien, de ce fait il faut veiller à préserver la stérilité de la solution préparée. Avastin doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les précautions d'asepsie. Prélever le volume de bevacizumab nécessaire à la préparation et le diluer avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) jusqu'à un volume total de 100 ml. Pour les patients plus corpulents, recevant une dose supérieure à 10 ou 15 mg/kg, la dose peut être diluée avec une solution de chlorure de sodium (0,9 %) jusqu'à un volume total de 200 à 250 ml. Jeter toute fraction inutilisée restant dans le flacon, car le produit ne contient pas de conservateur. Les médicaments destinés à la voie parentérale doivent être examinés visuellement à la recherche de particules et d'anomalies de coloration avant leur administration. Aucune incompatibilité entre Avastin et les poches ou les dispositifs de perfusion en chlorure de polyvinyle ou en polyoléfine n'a été observée. **CONDITIONS DE DELIVRANCE :** Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie. Agréé aux collectivités à l'exception du traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A. **NUMÉRO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS :** Avastin 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, 1 flacon (verre) de 4 ml : EU/1/04/300/001, CIP 566 200-7 - 1 flacon (verre) de 16 ml : EU/1/04/300/002, CIP 566 201-3. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Roche Registration Limited - 6 Falcon Way - Shire Park - Welwyn Garden City AL7 1TW - Royaume-Uni. **REPRESENTANT LOCAL :** ROCHE - 52, Boulevard du Parc - 92521 Neuilly sur Seine Cedex - Tél. 01 46 40 50 00. **DATE D'APPROBATION/REVISION :** Avril 2007. V05/07.

*Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès de la Direction juridique de notre laboratoire.*

**Roche**

52, boulevard du Parc  
92521 Neuilly-sur-Seine cedex

Tél. : 01 46 40 50 00  
Fax : 01 46 40 52 83  
[www.roche.fr](http://www.roche.fr)