

## Avastin® (bevacizumab) produktinformation

**Indikationer:** Avastin er, i kombination med kemoterapi baseret på fluoropyrimidin indiceret til behandling af voksne patienter med metastatisk karcinom i kolon eller rektum. Avastin er, i kombination med paclitaxel, indiceret til 1. linjebehandling af voksne patienter med metastatisk brystkræft. Avastin er, i kombination med capecitabin, indiceret til 1. linjebehandling af voksne patienter med metastatisk brystkræft, for hvem anden kemoterapi inklusive taxaner eller antracycliner ikke betragtes som værende hensigtsmæssig. Patienter, som har fået adjuverende behandling indeholdende taxan eller antracyclin inden for de sidste 12 måneder, bør udelukkes fra behandling med Avastin i kombination med capecitabin. Avastin er, i kombination med platinbaseret kemoterapi, indiceret til 1. linjebehandling af voksne patienter med ikke-operabel fremskreden, metastatisk eller recidiverende, ikke-småcellet lungekræft. Undtaget herfra er lungekræft med overvejende planocellulær histologi. Avastin er, i kombination med erlotinib, indiceret til 1. linjebehandling hos voksne patienter med ikke-operabel fremskreden, metastatisk eller recidiverende ikke-planocellulær, ikke-småcellet lungekræft med Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-aktiverende mutationer. Avastin er, i kombination med interferon alfa-2a, indiceret til 1. linjebehandling af voksne patienter med fremskreden og/eller metastatisk renalcellekarcinom. Avastin er, i kombination med carboplatin og paclitaxel, indiceret til frontlinjebehandling af voksne patienter med fremskreden (FIGO-stadie III B, III C og IV) epitelial ovariecancer, tubacancer og primær peritonealcancer. Avastin er, i kombination med carboplatin og gemcitabin, indiceret til behandling af voksne patienter med første recidiv af platin sensitiv epitelial ovariecancer, tubacancer og primær peritonealcancer, som ikke tidligere har fået behandling med Avastin, andre VEGF-hæmmere eller med VEGF-receptor-måltrettede lægemidler. Avastin er, i kombination med paclitaxel, topotecan eller pegyleret doxorubicin, indiceret til behandling af voksne patienter med platin-resistent recidiverende epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som ikke har gennemgået mere end to kemoterapiregimer, og som ikke tidligere har fået behandling med bevacizumab, andre VEGF-hæmmere eller med VEGF-receptor-måltrettede lægemidler, Avastin er, i kombination med paclitaxel og cisplatin eller alternativt med paclitaxel og topotecan, hos patienter, som ikke kan behandles med platin, indiceret til behandling af voksne patienter med persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer. **Dosering og administration\*:** Avastin skal administreres under supervision af en læge med erfaring i anvendelse af antineoplastiske lægemidler. *Metastatisk kolorektalkræft:* Den anbefalede dosis af Avastin gives som intravenøs infusion og administreres enten som 5 mg/kg eller 10 mg/kg legemsvægt en gang hver 2. uge eller som 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg en gang hver 3. uge. Det anbefales, at behandlingen fortsættes indtil progression af den underliggende sygdom eller indtil uacceptabel toksicitet. *Metastatisk brystkræft:* Den anbefalede dosis af Avastin er 10 mg/kg legemsvægt hver 14. dag eller 15 mg/kg legemsvægt hver 3. uge. Det anbefales, at behandlingen fortsættes indtil progression af den underliggende sygdom eller indtil uacceptabel toksicitet. 1.-linjebehandling af ikke-planocellulær NSCLC i kombination med platinbaseret kemoterapi

Avastin administreres sammen med platinbaseret kemoterapi i op til 6 behandlingsserier, efterfulgt af behandling med Avastin som monoterapi indtil sygdomsprogression. Den anbefalede dosis af Avastin er 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg legemsvægt hver 3. uge. Klinisk effekt hos patienter med NSCLC er vist ved dosering af både 7,5 mg/kg og 15 mg/kg. Det anbefales, at behandlingen fortsættes indtil progression af den underliggende sygdom eller indtil uacceptabel toksicitet. 1.-linjebehandling af ikke planocellulær NSCLC med EGFR-aktiverende mutationer i kombination med erlotinib: Der skal udføres EGFR-mutationstest før igangsættelse af kombinationsbehandling med Avastin og erlotinib. Det er vigtigt, at grundigt validerede og robuste metoder anvendes for at hindre falsk negative eller falsk positive resultater. Den anbefalede dosering af Avastin, når det anvendes sammen med erlotinib, er 15 mg/kg legemsvægt en gang hver 3. uge. Det anbefales, at behandling med Avastin i tillæg til erlotinib fortsættes indtil progression. *Fremskreden og/eller metastatisk renalcellekarcinom:* Den anbefalede dosis af Avastin er 10 mg/kg legemsvægt hver 2. uge. Det anbefales, at behandlingen fortsættes indtil progression af den underliggende sygdom eller indtil uacceptabel toksicitet. *Epitelial ovariecancer, tubacancer og primær peritonealcancer:* *Frontlinjebehandling:* Avastin administreres sammen med carboplatin og paclitaxel i op til 6 behandlingsserier, efterfulgt af fortsat behandling med Avastin som monoterapi indtil sygdomsprogression eller i op til 15 måneder eller indtil uacceptabel toksicitet, alt efter hvad der forekommer først. Den anbefalede dosis af Avastin er 15 mg/kg legemsvægt en gang hver 3. uge administreret som intravenøs infusion. *Platinfølsom recidiverende sygdom:* Avastin administreres sammen med carboplatin og gemcitabin eller sammen med carboplatin og paclitaxel, i 6 og op til 10 behandlingsserier, efterfulgt af fortsat behandling med Avastin som monoterapi indtil sygdomsprogression. Den anbefalede dosis af Avastin er 15 mg/kg legemsvægt en gang hver 3. uge administreret som intravenøs infusion. *Platinresistent recidiverende sygdom:* Avastin administreres i kombination med et af følgende stoffer- paclitaxel, topotecan (givet ugentlig) eller pegyleret liposomal doxorubicin. Den anbefalede Avastindosis er 10 mg/kg kropsvægt en gang hver 2. uge som intravenøs infusion. Når Avastin administreres i kombination med topotecan (givet på dag 1-5 hver 3. uge) er den anbefalede Avastindosis 15 mg/kg kropsvægt en gang hver 3. uge som intravenøs infusion. Det anbefales, at behandlingen fortsætter indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. *Cervixcancer:* Avastin administreres i kombination med et af følgende kemoterapiregimer: paclitaxel og cisplatin eller paclitaxel og topotecan. Den anbefalede dosis af Avastin er 15 mg/kg kropsvægt en gang hver 3. uge som intravenøs infusion. Det anbefales, at behandlingen fortsættes indtil progression af den underliggende sygdom eller indtil uacceptabel toksicitet. *Specielle patientgrupper:* Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre. Sikkerheden og effekten er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Avastins sikkerhed og virkning hos børn og unge er ikke klarlagt. Det er ikke relevant at anvende bevacizumab i den pædiatriske population for indikationerne behandling af cancer i kolon, rektum, bryst, lunge, ovarie, æggeleder, peritoneum, cervix og nyre. *Administration:* Initialdosis skal gives over 90 minutter som intravenøs infusion. Hvis den første infusion tolereres godt, kan den næste infusion indgives over 60 minutter. Hvis infusionen over 60 minutter tolereres godt, kan alle efterfølgende infusioner indgives over 30 minutter. Avastin bør ikke administreres som intravenøs støddosis eller som bolus. Det anbefales ikke at nedsætte dosis på grund af bivirkninger. Hvis det er påkrævet skal behandlingen enten seponeres permanent eller afbrydes midlertidigt. Infusionsvæsker med Avastin bør ikke administreres eller blandes med glukoseopløsninger. **Kontraindikationer\*:** Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af indholdsstofferne. Overfølsomhed over for præparater fremstillet i ovarieceller (CHO) fra kinesisk hamster eller andre rekombinante eller humaniserede antistoffer. Graviditet. **Bivirkninger\*:** Meget almindelig: Febril neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni. Anoreksi. Perifer sensorisk neuropati, dysartri, hovedpine, dysgeusi. Øjengener, tåreflåd. Hypertension. Tromboemboli (venøs). Dyspnø, rinitis. Rektal blødning, stomatitis, obstruktion, abdominal smerte, diarré, kvalme, opkastning. Sårhelingskomplikationer. Eksfoliativ dermatitis, tør hud, misfarvet hud. Artralgi. Proteinuri. Ovariesvigt. Asteni, træthed, vægttab, pyreksi, smerte, slimhindeinflammation. Almindelig: Sepsis, Cellulitis, absces, infektion, urinvejsinfektion. Anæmi, Lymfopeni. Overfølsomhed, infusionsreaktion. Dehydrering. Cerebrovaskulære hændelse, synkope, søvnighed. Kongestivt hjertesvigt, supraventrikulær takykardi. Tromboemboli (arteriel). Blødning. Dyb venetrombose. Pulmonal blødning/hæmoptyse. Lungeemboli, epistaxis, hypoksi, dysfoni. Gastrointestinal og intestinal perforation. Ileus. Intestinal obstruktion, gastrointestinale forstyrrelser, Proktalgi. Rygsmerter, Bækkensmerter. Palmoplantar erythrodysestesisyndrom, Fistler, Rektovaginale fistler, myalgi, muskelsvaghed. Letargi. Sjælden: Nekrotiserende fasciitis. Posterior reversibelt encefalopati syndrom (PRES). Meget sjælden: Hypertensiv encefalopati. Hyppighed ikke kendt: Renal trombotisk mikroangiopati. Pulmonal hypertension. Næsesetumperforation. Gastrointestinalt ulcus. Galdeblæreperforation. Osteonekrose af kæben., Føtale anomaliteter. Ikke-mandibulær osteonekrose hos patienter under 18 år. I kliniske studier er set en stigning i hyppigheden af flg. laboratorieanomaliteter: Hyperglykæmi, nedsat hæmoglobin, hypokalæmi, hyponatriæmi, nedsat antal hvide blodceller, stigning i international normaliseret ratio (INR) samt midlertidige stigninger i serumkreatinin, både med og uden proteinuri. Den observerede stigning i serum-kreatinin var ikke forbundet med højere forekomst af kliniske manifestationer af nedsat nyrefunktion hos patienter, som var behandlet med Avastin.

**Forsigtighedsregler\*:** *Gastrointestinal perforation:* Patienter kan have en øget risiko for udvikling af gastrointestinal perforation, når de behandles med Avastin. En intra-abdominal inflammatorisk proces kan være en risikofaktor ved gastrointestinale perforationer hos patienter med metastatisk karcinom i kolon eller rektum, og der skal derfor iagttages forsigtighed, når disse patienter behandles. Behandlingen skal seponeres permanent hos patienter, som udvikler gastrointestinal perforation. *Fistler:* Patienter kan have en øget risiko for udvikling af fistler, når de behandles med Avastin. Behandling med Avastin skal seponeres permanent hos patienter med trakeo-øsofageale fistler eller med andre fistler af grad 4. Der er kun begrænset information om den fortsatte brug af Avastin hos patienter med andre fistler. Seponering af Avastin skal overvejes hos patienter med interne fistler, som ikke dannes i mave-tarmkanalen. Hos patienter, behandlet med Avastin for persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer, er tidligere strålebehandling en risikofaktor for gastrointestinal perforation og alle patienter, som fik gastrointestinal perforation, havde tidligere fået strålebehandling. Patienter, behandlet med Avastin for persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer, har en øget risiko for dannelse af fistler mellem vagina og alle dele af mave-tarmkanalen (gastrointestinale-vaginale fistler). Tidligere strålebehandling er en væsentlig risikofaktor for udvikling af gastrointestinale-vaginale fistler, og alle patienter, som fik gastrointestinale-vaginale fistler, havde tidligere fået strålebehandling. Recidiv af kræft indenfor strålefeltet af den tidligere strålebehandling er yderligere en risikofaktor for udvikling af gastrointestinale-vaginale fistler. *Sårhelingskomplikationer:* Avastin kan påvirke sårhelingen negativt. Der har været rapporteret alvorlige sårhelingskomplikationer, herunder anatomiske komplikationer, med dødelig udgang. Behandlingen bør tidligst påbegyndes 28 dage efter større operationer, eller efter såret er fuldstændig helet. Hos patienter, som udvikler problemer med sårheling under behandlingen, bør behandlingen seponeres indtil såret er fuldstændig helet. Behandlingen bør midlertidigt stoppes før elektiv kirurgi. Der er i sjældne tilfælde rapporteret nekrotiserende fasciitis, inklusive dødelige tilfælde, hos patienter behandlet med Avastin; dette har som regel været sekundært til sårhelingskomplikationer, gastrointestinal perforation eller fisteldannelse. Avastin bør seponeres hos patienter, der udvikler nekrotiserende fasciitis, og relevant behandling straks påbegyndes. *Hypertension:* Der er observeret øget forekomst af hypertension hos Avastin-behandlede patienter. Kliniske sikkerhedsdata tyder på, at hyppigheden af hypertension sandsynligvis er dosisafhængig. Allerede eksisterende hypertension skal være tilstrækkelig kontrolleret, inden Avastinbehandling påbegyndes. Der foreligger ingen information om effekten af Avastin hos patienter, der har ukontrolleret hypertension ved behandlingens påbegyndelse. Det anbefales at kontrollere blodtrykket under behandlingen. I de fleste tilfælde kunne hypertensionen kontrolleres tilstrækkeligt ved anvendelse af standard antihypertensiv behandling. Diuretika bør ikke anvendes til behandling af hypertension hos patienter, som får cisplatin-baseret kemoterapi. Avastin skal seponeres permanent, hvis en klinisk signifikant hypertension ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med standard antihypertensiv behandling, eller hvis patienten udvikler hypertensiv krise eller hypertensiv encefalopati. *Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES):* Der har været sjældne tilfælde af Avastinbehandlede patienter, som har udviklet symptomer, der stemmer overens med PRES, en sjælden neurologisk forstyrrelse, som kan optræde med blandt andre følgende tegn og symptomer: kramper, hovedpine, forandret mental status, visuelle forstyrrelser eller kortikal blindhed, med eller uden tilknyttet hypertension. PRES-diagnosen kræver bekræftelse ved en hjernescanning. For patienter, der udvikler PRES, anbefales behandling af symptomerne samt kontrol af hypertensionen samtidig med, at Avastinbehandlingen afbrydes. Sikkerheden ved at genoptage behandlingen med Avastin hos patienter, der tidligere har udviklet PRES, er ikke kendt. *Proteinuri:* Patienter, som tidligere har haft hypertension, kan have øget risiko for at udvikle proteinuri, når de behandles med Avastin. Der er evidens for at alle grader af proteinuri (NCI-CTCAE

v.3.0) kan være relateret til dosis. Det anbefales at teste proteinuri med en urinixtix før og under behandlingen. Behandlingen skal seponeres hos patienter, som udvikler proteinuri grad 4 (nefrotisk syndrom). **Arteriel tromboemboli:** I kliniske studier var forekomsten af arterielle tromboemboliske bivirkninger, inklusive cerebrovaskulære tilfælde, transitorisk iskæmisk attack og myokardieinfarkter højere hos patienter, som fik Avastin i kombination med kemoterapi. Patienter, som behandles med Avastin samt kemoterapi, og som har en anamnese med arterielle tromboemboliske hændelser eller, diabetes eller er over 65 år, har en øget risiko for at udvikle arterielle tromboemboliske bivirkninger under behandlingen. Der skal iagttages forsigtighed, når disse patienter behandles med Avastin. Behandlingen skal seponeres permanent hos patienter, som udvikler arterielle tromboemboliske bivirkninger. **Venøs tromboemboli:** Patienter i Avastinbehandling kan have risiko for at udvikle venøse tromboemboliske bivirkninger, herunder lungeemboli. Patienter, behandlet med Avastin for persistierende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer i kombination med paclitaxel og cisplatin, kan have en øget risiko for venøse tromboemboliske bivirkninger. Avastin skal seponeres hos patienter med livstruende (grad 4) tromboemboliske bivirkninger, herunder lungeemboli (NCI-CTCAE v.3.0). Patienter med tromboemboliske bivirkninger  $\leq$  grad 3 skal monitoreres nøje. **Blødninger:** Patienter, som behandles med Avastin, har en øget risiko for at udvikle blødning, særligt tumorassocieret blødning. Avastin bør seponeres permanent hos patienter, som får grad 3 eller 4 blødninger (NCI-CTCAE v.3.0) under behandlingen med Avastin. Patienter skal overvåges for tegn og symptomer på CNS-blødning og behandling med Avastin skal seponeres i tilfælde af intrakranial blødning. Der findes ingen informationer om sikkerhedsprofilen af Avastin hos patienter med kongenit hæmorrhagisk diatese, erhvervet koagulationsdefekt eller hos patienter, som får fuld dosis af antikoagulantia for behandling af tromboemboli før behandlingen med Avastin påbegyndes. Der skal derfor iagttages forsigtighed, før behandlingen påbegyndes hos disse patienter. Patienter, som udviklede venøs trombose under behandlingen, så dog ikke ud til at have en øget risiko for udvikling af blødning af grad 3 eller derover, når de blev behandlet med fuld warfarin-dosis og Avastin samtidigt. **Pulmonal blødning/hæmoptyse:** Patienter med ikke små-cellet lungekæft, som behandles med Avastin, kan have risiko for svære og i visse tilfælde fatale pulmonale blødninger/hæmoptyse. Patienter med nylig pulmonal blødning/hæmoptyse (> 2,5 ml rødt blod) bør ikke behandles med Avastin. **Kongestiv hjertesygdom (CHF):** Bivirkninger, som er forenelige med CHF, er rapporteret i kliniske studier. Fundne spændte fra asymptomatisk fald i venstre ventrikels uddrivningsfraktion til symptomatisk CHF, der krævede behandling eller indlæggelse. Der bør udvises forsigtighed, når patienter med klinisk signifikant hjertesygdom, såsom hjertekarsygdom eller kongestiv hjerteinsufficiens, behandles med Avastin. De fleste patienter, som fik CHF, havde metastatisk brystkræft og var tidligere behandlet med antracycliner, havde fået strålebehandling af venstre brystvæg eller havde andre risikofaktorer for CHF. **Neutropeni og infektioner:** Der er observeret en øget hyppighed af alvorlig neutropeni, febril neutropeni eller infektion med eller uden alvorlig neutropeni (herunder nogle dødsfald) hos patienter, som blev behandlet med visse myelotoksiske kemoterapiregimer plus Avastin ift. kemoterapi alene. **Overfølsomhedsreaktioner/infusionsreaktioner:** Der er risiko for, at patienterne udvikler infusions-/overfølsomhedsreaktioner. Omhyggelig monitorering af patienten anbefales under og efter administration af Avastin, som det forventes ved enhver infusion af et terapeutisk humaniseret monoklonalt antistof. Hvis der opstår en reaktion, skal infusionen ophøre og passende medicinsk behandling iværksættes. En systematisk præmedicinering anbefales ikke. **Osteonekrose af kæben:** Tilfælde af osteonekrose af kæben er blevet rapporteret hos kræftpatienter behandlet med Avastin. De fleste havde tidligere eller samtidigt fået behandling med intravenøse bisfosfonater, hvor osteonekrose af kæben er en kendt risiko. Der bør udvises forsigtighed, når Avastin og intravenøse bisfosfonater administreres samtidigt eller sekventielt. Invasive tandprocedurer er også kendt risikofaktor. Tandundersøgelse og passende forebyggende tandbehandling bør overvejes før behandling med Avastin. **Intravitreal anvendelse:** Avastin er ikke formuleret til intravitreal anvendelse. **Øjensygdomme:** Individuelle tilfælde og samling af tilfælde med alvorlige okulære bivirkninger er rapporteret efter ikke-godkendt intravitreal anvendelse af Avastin i hætteglas godkendt til intravenøs administration til kræftpatienter. Nogle af disse bivirkninger resulterede i varierende grader af synstab, herunder permanent blindhed. **Systemiske bivirkninger efter intravitreal anvendelse:** Der er påvist nedsat koncentration af cirkulerende VEGF efter intravitreal anti-VEGF behandling. Systemiske bivirkninger, herunder ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske bivirkninger, er rapporteret efter intravitreal injektion af VEGF-hæmmere. **Ovariesvigt/fertilitet:** Avastin kan nedsætte fertiliteten hos kvinder. Fertilitetsbevarende strategier bør drøftes med kvinder i den fertile alder før igangsættelse af Avastin-behandling. **Fertilitet, graviditet og amning\*:** Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv kontraception under og i op til 6 mdr. efter behandling. Avastin er kontraindiceret under graviditet. Kvinden skal stoppe med at amme under behandling og i mindst 6 mdr. efter sidste Avastin-dosis. I et klinisk studie er vist en højere hyppighed af nye tilfælde af ovariesvigt i Avastin-gruppen. Efter markedsføring er der observeret tilfælde af anomaliteter hos fostre, hvor moderen er blevet behandlet med bevacizumab alene eller i kombination med kemoterapeutika med kendt embryotoksicitet. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner:** Avastin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Alligevel er søvnighed og synkope blevet rapporteret ved anvendelse af Avastin. Hvis patienter oplever symptomer, som påvirker deres syn eller koncentration eller deres reaktionsevne, bør de frarådes at køre bil eller betjene maskiner indtil symptomerne aftager. **Interaktioner\*:** Der er ikke observeret klinisk relevante interaktioner på Avastin farmakokinetik af samtidig administration af kemoterapi. Der er hverken statistisk signifikant eller klinisk relevant forskel på clearance af Avastin hos patienter, som fik Avastin monoterapi, i.f.t. patienter, som fik Avastin i kombination med interferon-alfa-2a eller andre kemoterapiregimer (IFL5-FU/LV, carboplatin/paclitaxel, capecitabin, doxorubicin eller cisplatin/gemcitabin). I to kliniske studier omhandlende metastatisk renalcellecarcinom, blev mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi rapporteret hos 7 ud af 19 patienter behandlet med Avastin og sunitinibmaleat i kombination. Alle symptomer var reversible efter afbrydelse af behandlingen med Avastin og sunitinibmaleat. Øget hyppighed af alvorlig neutropeni, febril neutropeni eller infektion med eller uden alvorlig neutropeni (herunder nogle dødsfald) er observeret hos patienter behandlet med platin- eller taxanbaserede terapier i behandlingen af NSCLC, mBC og i kombination med paclitaxel og topotecan i behandlingen af persistierende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer. Sikkerheden og effekten af samtidigt administreret strålebehandling og Avastin er ikke fastlagt. EGFR-monoklonale antistoffer bør ikke anvendes til behandling af metastatisk kolorektalkræft i kombination med Avastin. Resultater fra fase III studier hos patienter med metastatisk kolorektalkræft behandlet med EGFR-monoklonale antistoffer, henholdsvis panitumumab og cetuximab, i kombination med Avastin og kemoterapi er forbundet med nedsat effekt (PFS og OS) samt øget toksicitet sammenlignet med Avastin og kemoterapi alene

**Udleveringsgruppe BEGR** Pakninger og priser: Koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholdende: Avastin (bevacizumab) 100 mg V.nr. 019445 hætteglas á 4 ml; Avastin (bevacizumab) 400 mg V.nr. 019781 hætteglas á 16 ml. For dagsaktuelle priser se [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk).

\*Disse afsnit er forkortet i forhold til det af Lægemiddelstyrelsen godkendte produktresumé. Produktresumét kan vederlagsfrit rekvireres hos Roche a/s, Industriholmen 59, 2650 Hvidovre, tlf. 36 39 99 99.

Dato for opdatering: 25.06. 2018 SmPC dato: 16.03. 2018