

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Avastin 25 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' konċentrat fih 25 mg ta' bevacizumab\*.

Kull kunjett ta' 4 ml fih 100 mg ta' bevacizumab.

Kull kunjett ta' 16 ml fih 400 mg ta' bevacizumab. Għad-dilwizzjoni u rakkomandazzjonijiet oħra dwar l-immaniġġar, ara sezzjoni 6.6.

\*Bovacizumab huwa antikorp monoklonali rikombinant umanizzat, prodott permezz ta' teknoloġija ta' DNA f'ċelluli tal-Ovarji tal-HamstSer Ċiniz.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni.

Likwidu ċar għal kemm xejn ikaŋgi, bla kulur għal kannella ċar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bovacizumab f'taħlita flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'karċinoma tal-kolon jew tar-rektum li mmetastatizza.

Bovacizumab flimkien ma' paclitaxel huwa ndikat għall-kura primarja ta' pazjenti adulti b'kanċer tas-sider li mmetastatizza. Għall-aktar tagħrif dwar l-istat tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir epidermali uman 2 (HER2), jekk joghġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

Bovacizumab flimkien ma' Capecitabine huwa indikat għall-kura primarja ta' pazjenti adulti b'kanċer metastatiku tas-sider li għalihom kura b'għażliet kimoterapewtiċi oħra inkluz taxanes jew anthracyclines mhux ikkunsidrati xierqa. Pazjenti li rċevew korsijiet li fihom taxane u anthracycline f'ambjent awżiljarju fl-aħħar 12-il xahar għandhom jiġu esklużi minn kura b'Avastin flimkien ma' capecitabine. Għall-aktar tagħrif dwar l-istat ta' HER2, jekk joghġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

Bovacizumab, flimkien ma' kimoterapija ibbażata fuq platinum, huwa ndikat għall-kura primarja ta' pazjenti adulti b'kanċer fil-pulmun taċ-ċelluli mhux zġhar, li ma jistgħax jitneħħa, avanzat, li mmetastatizza jew rikorrenti, minbarra istoloġija taċ-ċellula fil-biċċa l-kbira skwamuza.

Bovacizumab, flimkien ma' erlotinib, huwa indikat għat-trattament primarju ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-pulmun taċ-ċelluli mhux zġhir u mhux skwamuzi, li ma jistgħax jitneħħa, avanzat, metastatiku jew rikorrenti b' mutazzjonijiet li jattivaw ir-Riċettur tal-Fattur tat-Tkabbir tal-Epidermide (EGFR - *Epidermal Growth Factor Receptor*) (ara Sezzjoni 5.1).

Bovacizumab flimkien ma' interferon alfa-2a huwa indikat għall-kura primarja ta' pazjenti adulti b'kanċer taċ-ċelluli renali avanzat u/jew metastatiku.

Bovacizumab, flimkien ma' carboplatin u paclitaxel huwa ndikat bħala kura preferita ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat (Federazzjoni Internazzjonali tal-Ginekoloġija u l-Obstetrija (FIGO) istadji III

B, III C u IV) tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew kanċer primarju tal-peritonew. (Ara sezzjoni 5.1).

Bevacizumab, flimkien ma' carboplatin u gemcitabine jew flimkien ma' carboplatin u paclitaxel, huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti bl-ewwel rikorrenza ta' kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew sensitiv għall-platinu, li ma' hadux terapija qabel b' bevacizumab jew b' inibituri oħra ta' VEGF jew sustanzi mmirati għar-riċettur ta' VEGF.

Bevacizumab flimkien ma' paclitaxel, topotecan, jew doxorubicin liposomal pegilat huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b' kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew rezistenti għall-platinu li rċevew mhux aktar minn żewġ korsijiet ta' kimoterapija qabel u li ma' rċevewx terapija b' bevacizumab jew b' inibituri ta' VEGF oħra jew sustanzi li jimmiraw riċettur ta' VEGF qabel (ara Sezzjoni 5.1).

Bevacizumab, flimkien ma' paclitaxel u cisplatin jew, b' mod alternattiv, paclitaxel u topotecan f' pazjenti li ma' jistgħux jirċievu terapija bi platinu, huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b' karċinoma persistenti, rikorrenti, jew metastatika tal-ghonq tal-utru (ara Sezzjoni 5.1).

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata**

Avastin għandu jinghata taħt sorveljanza ta' tabib b' esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali antineoplastiċi.

### Pożoloġija

#### Karċinoma tal-kolon jew tar-rektum li mmetastatizza (mCRC)

Id-doża rrakkomandata ta' Avastin, mogħtija bħala infużjoni fil-vini, hija 5 mg/kg jew 10 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull ġimagħtejn jew 7.5 mg/kg jew 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat.

Huwa rrakkomandat li l-kura titkompla sal-progressjoni tal-marda eżistenti jew sa tossiċità mhux aċċettabbli.

#### Kanċer tas-sider li mmetastatizza (mBC)

Id-doża rrakkomandata ta' Avastin hija 10 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull ġimagħtejn jew 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini.

Huwa rrakkomandat li l-kura titkompla sal-progressjoni tal-marda eżistenti jew sa tossiċità inaċċettabbli.

#### Kanċer fil-pulmun taċ-ċelluli mhux żgħar (NSCLC)

#### Kura primarja ta' NSCLC mhux skwamuż f' kombinazzjoni ma' kimoterapija ibbażata fuq platinum

Avastin jinghata flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq platinum sa 6 ċikli ta' kura segwit minn Avastin bħala sustanza wahedha sal-progressjoni tal-marda.

Id-doża rrakkomandata ta' Avastin hija 7.5 mg/kg jew 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni ġol-vini.

Benefiċċju kliniku f' pazjenti b' NSCLC intwera kemm b' doża ta' 7.5 mg/kg kif ukoll b' 15 mg/kg (ara sezzjoni 5.1).

Huwa rrakkomandat li l-kura titkompla sal-progressjoni tal-marda eżistenti jew sa tossiċità inaċċettabbli.

*Kura primarja ta' NSCLC mhux skwamuż b' mutazzjonijiet li jattivaw EGFR f' kombinazzjoni ma' erlotinib*

Ittestjar għall-mutazzjoni ta' EGFR għandu jsir qabel ma jinbeda t-trattament bil-kombinazzjoni ta' Avastin u erlotinib. Huwa importanti li tintgħazel metodoloġija validata tajjeb u robusta biex jiġu evitati riżultati negattivi foloz jew pożittivi foloz.

Id-doża rakkomandata ta' Avastin meta jintuża flimkien ma' erlotinib hija 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat bhala infużjoni fil-vini.

Huwa rakkomandat li t-trattament b' Avastin flimkien ma' erlotinib jitkompla sal-progressjoni tal-marda.

Għall-pożoloġija u l-metodu ta' kif għandu jingħata erlotinib, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni shiħa għal minn jippreskrivi ta' erlotinib.

*Kanċer taċ-ċelluli renali avanzat u/jew matastatiku (mRCC)*

Id-doża rakkomandata ta' Avastin hija 10 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħti darba kull ġimagħtejn bhala infużjoni ġol-vini.

Huwa rakkomandat li l-kura titkompla sal-progressjoni tal-marda eżistenti jew sa tossiċità inaċċettabbli.

*Kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopan, u kanċer primarju tal-peritoneu*

*Kura primarja:* Avastin jingħata flimkien ma' carboplatin u paclitaxel sa 6 ċikli ta' kura segwit mill-użu kontinwu ta' Avastin bhala sustanza waħedha sal-progressjoni tal-marda jew għal massimu ta' 15-il xahar jew sa tossiċità inaċċettabbli, skont liema tiġi l-ewwel.

Id-doża rakkomandata ta' Avastin hija ta' 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat bhala infużjoni fil-vini.

*Kura ta' marda rikorrenti sensittiva għall-platinu:* Avastin jingħata flimkien ma' carboplatin u gemcitabine għal 6 ċikli u sa 10 ċikli jew flimkien ma' carboplatin u paclitaxel għal 6 ċikli u sa 8 ċikli, segwit minn użu kontinwu ta' Avastin bhala sustanza waħedha sal-progressjoni tal-marda. Id-doża rakkomandata ta' Avastin hija ta' 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat bhala infużjoni fil-vini.

*Kura ta' marda rikorrenti rezistenti għall-platinu:* Avastin jingħata flimkien ma' wiehed mis-sustanzi li ġejjin - paclitaxel, topotecan (mogħti kull ġimgħa) jew doxorubicin liposomal pegilat. Id-doża rakkomandata ta' Avastin hija 10 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull ġimagħtejn bhala infużjoni fil-vini. Meta Avastin jingħata flimkien ma' topotecan (mogħti fi ġranet 1-5, kull 3 ġimgħat), id-doża rakkomandata ta' Avastin hija ta' 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat bhala infużjoni fil-vini. Huwa rakkomandat li l-kura titkompla sa progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli (ara sezzjoni 5.1, studju MO22224).

*Kanċer tal-ghonq tal-utru*

Avastin jingħata flimkien ma' wiehed mill-korsijiet ta' kimoterapija li ġejjin: paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u topotecan.

Id-doża rakkomandata ta' Avastin hija 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat bhala infużjoni fil-vini.

Huwa rakkomandat li l-kura titkompla sal-progressjoni tal-marda eżistenti jew sa tossiċità inaċċettabbli (ara sezzjoni 5.1).

*Popolazzjonijiet speċjali*

*Pazjenti anzjani:* M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża fl-anzjani.

*Pazjenti b'indeboliment renali:* Is-sigurtà u l-effikaċja f' pazjenti b' indeboliment renali ma ġewx studjati (ara sezzjoni 5.2).

*Pazjenti b'indeboliment tal-fwied:* Is-sigurtà u l-effikaċja f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied ma ġewx studjati (ara sezzjoni 5.2).

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fit-tfal ta' età inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. Avastin mhux approvat għall-użu f' pazjenti b' età inqas minn 18-il sena. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' bevacizumab fil-popolazzjoni pedjatrika u ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pozoloġija. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 4.8, 5.1, 5.2 u 5.3.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża tal-bidu għandha tingħata fuq medda ta' 90 minuta bħala infużjoni fil-vini. Jekk l-ewwel infużjoni hija ttollerata sew, it-tieni infużjoni tista' tingħata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk l-infużjoni ta' 60 minuta hija ttollerata sew, kull infużjoni sussegwenti tista' tingħata fuq medda ta' 30 minuta.

M'għandux jingħata bħala push jew bolus fil-vini.

Tnaqqis fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi mhuwiex rakkomandat. Jekk indikat, it-terapija għandha titwaqqaf b' mod permanenti jew temporanjament kif deskritt fis-sezzjoni 4.4.

### Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel taġhti l-prodott mediċinali

Għal istruzzjonijiet fuq dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6. Infużjonijiet ta' Avastin m'għandhomx jingħataw jew jithalltu ma' soluzzjonijiet ta' glucose. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra minbarra daw k insemija f' sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Sensittività eċċessiva għall-prodotti taċ-ċelluli tal-Ovarji tal-Hamster Ċiniz (CHO) jew għall-antikorpi oħra umani rikombinanti jew umanizzati.
- Tqala (ara sezzjoni 4.6).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Sabiex ittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem kummerċjali u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandu jkun irreġistrat b' mod ċar (jew iddikjarat) fil-fajl tal-pazjent.

#### *Perforazzjonijiet gastro-intestinali (GI - gastrointestinal) u Fistuli (ara sezzjoni 4.8)*

Il-pazjenti jistgħu jkunu f' risku akbar li jiżviluppaw perforazzjoni gastro-intestinali u perforazzjoni tal-marrara meta kkurati b' Avastin. Proċess ta' infjammazzjoni intra-addominali jista' jkun fattur ta' riskju għall-perforazzjoni gastro-intestinali f' pazjenti b' karċinoma tal-kolon jew tar-rektum li mmetastatizzat, għalhekk, irid ikun hemm kawtela meta dawn il-pazjenti jiġu kkurati. Radjazzjoni minn qabel hija fattur ta' riskju għall-perforazzjoni GI f' pazjenti kkurati b' Avastin għall-kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru u l-pazjenti kollha b' perforazzjoni GI kellhom passat ta' radjazzjoni minn qabel. Il-kura trid titwaqqaf għal kollox f' pazjenti li żviluppaw perforazzjoni gastro-intestinali.

### *Fistuli GI-vaġinali fi studju GOG-0240*

Pazjenti kkurati b' Avastin għall-kanċer persistenti, rikorrenti, jew metastatiku tal-għonq tal-utru huma f'riskju akbar ta' fisutli bejn il-vaġina u kwalunkwe parti tal-apparat GI (Fistuli gastrointestinali-vaġinali). Radjazzjoni minn qabel hija fattur ta' riskju maġġuri għall-iżvilupp ta' fistuli GI-vaġinali u l-pazjenti kollha b' fistuli GI-vaġinali kellhom passat ta' radjazzjoni minn qabel. Rikorrenza ta' kanċer fl-ambjent ta' radjazzjoni minn qabel huwa fattur ta' riskju addizzjonali importanti għall-iżvilupp ta' fistuli GI-vaġinali.

### *Fistuli mhux GI (ara sezzjoni 4.8)*

Pazjenti jistgħu jkunu f'riskju akbar għall-iżvilupp ta' fistuli meta kkurati b' Avastin. Waqqaf Avastin b' mod permanenti f' pazjenti b' fistula trakeoesofagali (TE) jew kull fistula ta' Grad 4 [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria għall-Avvenimenti Avversi (NCI-CTCAE v.3)]. Hemm tagħrif limitat dwar it-tkomplija ta' l-użu ta' Avastin f' pazjenti b' fistuli oħra. F'kazijiet ta' fistuli fil-ġew wieni b' oriġini mhux fl-apparat gastro-intestinali, għandu jiġi kkunsidrat il-waqfien ta' Avastin.

### *Komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti (ara sezzjoni 4.8)*

Avastin jista' jaffettwa b' mod avvers il-proċess ta' fejqan tal-feriti. Kienu rrapportati komplikazzjonijiet serji fil-fejqan tal-feriti, inkluż komplikazzjonijiet anastomiċi, b' riżultat fatali. Terapija m'għandiex tinbeda qabel ta' l-inqas 28 ġurnata wara operazzjoni maġġura jew qabel il-ferita ta' l-operazzjoni tfieq għal kollox. F' pazjenti li kellhom komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-ferita waqt terapija, il-kura għandha titwaqqaf sakemm il-ferita tfieq għal kollox. It-terapija għandha titwaqqaf għall-operazzjoni mehtieġa.

Faxxite b' nekrosi, inkluż kazijiet fatali, kienet irrappurtata b' mod rari f' pazjenti kkurati b' Avastin. Din il-kondizzjoni normalment hija sekondarja għall-komplikazzjonijiet fil-fejqan ta' feriti, perforazzjoni gastro-intestinali jew formazzjoni ta' fistula. Terapija b' Avastin għandha titwaqqaf f' pazjenti li jiżviluppaw faxxite b' nekrosi, u għandha tinbeda kura xieraq minnufih.

### *Pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.8)*

Ġiet osservata żjieda fl-inċidenza ta' pressjoni għolja f' pazjenti kkurati b' Avastin. Tagħrif kliniku ta' sigurtà jissuġġerixxi li l-inċidenza ta' pressjoni għolja probabbli hija dipendenti mid-doża. Pressjoni għolja eżistenti minn qabel għandha tiġi kkontrollata b' mod xieraq qabel tinbeda kura b' Avastin. M'hemmx tagħrif dwar l-effett ta' Avastin f' pazjenti bi pressjoni għolja mhux kontrollata fil-bidu tal-kura. Sorveljanza tal-pressjoni tad-demem ġeneralment hija rakkomandata waqt il-kura.

Fil-biċċa l-kbira tal-kazijiet, il-pressjoni għolja kienet ikkontrollata b' mod adegwat permezz ta' kura anti-ipertensiva standard, xierqa għas-sitwazzjoni individwali tal-pazjent involut. L-użu ta' diuretici għall-immanigġjar ta' pressjoni għolja mhux rakkomandat f' pazjenti li qed jirċievu kors ta' kimoterapija bbażata fuq cisplatin. Avastin għandu jitwaqqaf għal kollox, jekk pressjoni għolja ta' sinifikanza medika ma tistax tiġi kkontrollata b' mod adegwat b' terapija anti-ipertensiva, jew jekk il-pazjent jiżviluppa krizi ipertensiva jew enċefalopatija ipertensiva.

### *Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES) (ara sezzjoni 4.8)*

Kien hemm rapporti rari ta' pazjenti kkurati b' Avastin li żviluppaw sinjali u sintomi li huma konsistenti ma' PRES, marda newroloġika rari, li tista' tippreżenta ruħa bis-sinjali u s-sintomi li ġejjin, fost oħrajn: eċċessjonijiet, uġiġh ta' ras, stat mentali alterat, problemi tal-vista, jew telf tal-vista kortikali, bi jew bla pressjoni għolja assoċjata. Dijanjozi ta' PRES tinhtieg li tiġi kkonfermata permezz ta' immagini tal-moħh, preferibbilment immagini ta' reżonanza manjetika (MRI). F' pazjenti li qed jiżviluppaw PRES, il-kura ta' sintomi speċifiċi inkluż il-kontroll ta' pressjoni għolja huwa rakkomandat flimkien mal-waqfien ta' Avastin. Is-sigurtà ta' bidu mill-ġdid ta' kura b' Avastin f' pazjenti li qabel żviluppaw PRES, mhix magħrufa.

### *Proteina fl-awrina (ara sezzjoni 4.8)*

Pazjenti b' passat ta' pressjoni għolja jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw proteina fl-awrina meta kkurati b' Avastin. Hemm evidenza li tissuġġerixxi li proteina fl-awrina ta' kull Grad (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria għall-Avvenimenti Avversi [NCI-CTCAE

v.3] tista' tkun relatata mad-doża. Is-sorveljanza ta' proteina fl-awrina permezz ta' analizi bl-istikka tal-pipi hija rakkomandata li ssir qabel ma tinbeda u waqt il-kura. Proteina fl-awrina ta' Grad 4 (sindrome nefrotiku) kienet osservata f'sa 1.4% tal-pazjenti ttrattati b' Avastin. It-terapija għandha titwaqqf għal kollox f'pazjenti li żviluppaw sindrome nefrotiku (NCI-CTCAE v.3).

#### *Trombo-emboliżmu arterjali (ara sezzjoni 4.8)*

Fi provi kliniċi randomised, l-inċidenza ta' reazzjonijiet trombo-embolitiċi arterjali, inkluż aċċidenti ċerebrovaskulari (CVAs), attacchi iskemiċi temporanji (TIAs) u infarti mijokardiċi (MIs), kienet għola f'pazjenti li qed jirċievu Avastin flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' pazjenti li ħadu kimoterapija biss.

Pazjenti li qed jirċievu Avastin flimkien ma' kimoterapija, b'passat ta' trombo-emboliżmu arterjali, dijabete jew età aktar minn 65 sena għandhom riskju akbar ta' żvilupp ta' reazzjonijiet trombo-embolitiċi arterjali waqt il-kura. Għandu jkun hemm kawtela fil-kura ta' dawn il-pazjenti b' Avastin.

Il-kura għandha titwaqqaf għal kollox f'pazjenti li jiżviluppaw reazzjonijiet trombo-embolitiċi arterjali

#### *Tromboemboliżmu fil-vini (ara sezzjoni 4.8)*

Waqt kura b' Avastin, il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju li jiżviluppaw reazzjonijiet ta' tromboembolizmu fil-vini, inkluż emboliżmu pulmonari.

Pazjenti ttrattati b' Avastin flimkien ma' paclitaxel u cisplatin għall-kanċer persistenti, rikorrenti, jew metastatiku tal-għonq tal-utru jstgħu jkunu f'riskju akbar ta' avvenimenti tromboembolitiċi venużi. Avastin għandu jitwaqqaf f'pazjenti b' reazzjonijiet tromboembolitiċi ta' periklu għall-ħajja (Grad 4), inkluż emboliżmu pulmonari (NCI-CTCAE v.3). Pazjenti b' reazzjonijiet tromboembolitiċi ta' ≤ Grad 3 għandhom jiġu sorveljati mill-viċin (NCI-CTCAE v.3).

#### *Emorraġija*

Pazjenti kkurati b' Avastin għandhom riskju akbar li jiżviluppaw emorraġija, speċjalment emorraġija assoċjata mat-tumur. Avastin għandu jitwaqqaf għal kollox f'pazjenti li jkollhom esperjenza ta' fsada ta' Grad 3 jew 4 waqt kura b' Avastin (NCI-CTCAE v.3) (ara sezzjoni 4.8).

Ibbażat fuq proċeduri ta' immaġini jew sinjali u sintomi, pazjenti b' metastasi mhux ikkurati fis-CNS kienu esklużi b' mod regolari minn provi kliniċi b' Avastin. Għalhekk, ir-riskju ta' emorraġija fis-CNS f'pazjenti bħal dawn ma gietx ivvalutata b' mod prospettiv fi provi kliniċi randomised (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati għal sinjali u sintomi ta' fsada fis-CNS, u l-kura b' Avastin għandha titwaqqaf f'każ ta' fsada intrakranjali.

M'hemmx tagħrif dwar il-profil ta' sigurtà ta' Avastin f'pazjenti b' diathesis bi fsada kongenitali, b' marda akkwistata tal-koagulazzjoni, jew f'pazjenti li rċievu doża shiħa ta' antikoagulanti għall-kura ta' trombo-emboliżmu qabel ma mbdiel l-kura b' Avastin, minhabba li dawn il-pazjenti kienu esklużi mil-istudji kliniċi. Għalhekk, f'dawn il-pazjenti, irid ikun hemm kawtela qabel ma tinbeda l-kura. Izda, pazjenti li żviluppaw trombozi venuża waqt li qed jingħataw il-kura, ma dehrux li kellhom rata għola ta' fsada ta' Grad 3 jew aktar meta kkurati b' doża shiħa ta' warfarin u Avastin flimkien (NCI-CTCAE v.3).

#### *Emorraġija fil-pulmun/emoptisi*

Pazjenti b' kanċer taċ-ċelluli mhux zgħar tal-pulmun ikkurati b' Avastin jistgħu jkunu f'riskju ta' emorraġija fil-pulmun/emoptisi serja u f'xi każijiet fatali. Pazjenti b' emorraġija fil-pulmun/emoptisi reċenti (> 2.5 ml ta' demm aħmar) m'għandhomx jiġu kkurati b' Avastin.

#### *Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (CHF) (ara sezzjoni 4.8)*

Fi provi kliniċi kienu rrapportati reazzjonijiet konsistenti ma' CHF. Is-sejbiet varjaw minn tnaqqis mingħajr sintomi tal-porzjon ta' tfigh tal-ventriklju tax-xellug, għal CHF bis-sintomi li kienet teħtieġ kura jew li l-pazjent jiddaħhal l-isptar. Għandu jkun hemm attenzjoni meta pazjenti b' mard kardjovaskulari ta' sinifikanza klinika bħal mard tal-arterja koronarja, jew insuffiċjenza kongestiva tal-qalb eżistenti minn qabel jiġu kkurati b' Avastin.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li kellhom esperjenza ta' CHF kellhom kanċer tas-sider li mmetastatizza u kienu rċievew kura b' anthracyclines minn qabel, radjuterapija minn qabel lill-parti tax-xellug tas-sider jew kien hemm preżenti fatturi ta' riskju oħra għal CHF.

F'pazjenti f' AVF3694g li rċievew kura b' anthracyclines u li ma kienux irċievew anthracyclines qabel, ma kienet osservata l-ebda żjieda fl-inċidenza ta' CHF ta' kull Grad fil-grupp ta' anthracycline + bevacizumab meta mqabbel mal-kura b' anthracyclines biss. Reazzjonijiet ta' CHF ta' Grad 3 jew oghla kienu kemmxejn aktar frekwenti fost pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbel ma' pazjenti li kienu qed jirċievu kimoterapija waħedha. Dan huwa konsistenti mar-rizultati f' pazjenti fi studji oħrajn dwar kanċer metastatiku tas-sider li ma rċievew x kura b' anthracycline fl-istess waqt (NCI-CTCAE v.3) (ara sezzjoni 4.8).

#### *Newtropenija u infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.8)*

Kienu osservati żiediet fir-rati ta' newtropenija severa, newtropenija bid-deni, jew infezzjoni bi jew minghajr newtropenija severa (inkluż xi fatalitajiet) f' pazjenti kkurati b' xi programmi ta' kimoterapija majelotossika flimkien ma' Avastin meta mqabbla ma' kimoterapija waħedha. Fil-biċċa l-kbira dan kien osservat flimkien ma' terapiji bbażati fuq platinum jew taxane fil-kura ta' NSCLC, mBC, u flimkien ma' paclitaxel u topotecan għall-kanċer persistenti, rikorrenti, jew metastatiku tal-għonq tal-utru.

#### *Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva/relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.8)*

Il-pazjenti jistgħu jkunu f' riskju li jiżviluppaw reazzjonijiet relatati mal-infużjoni/ta' sensitività eċċessiva. Osservazzjoni mill-viċin tal-pazjent matul u wara l-għoti ta' bevacizumab huwa rrakkomandat kif mistenni għal kull infużjoni ta' antikorp monoklonali umanizzat terapewtiku. Jekk isseħh reazzjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf u għandhom jingħataw terapiji mediċi xierqa. Mhux iġġustifikata medikazzjoni sistematika minn qabel.

#### *Osteonekrozi tax-xedaq (ONJ - Osteonecrosis of the jaw) (ara sezzjoni 4.8)*

Każijiet ta' ONJ kienu rrapportati f' pazjenti bil-kanċer ikkurati b' Avastin, li l-maġġoranza tagħhom kienu rċievew kura minn qabel jew flimkien ma' bisphosphonates fil-vini, li għalihom ONJ huwa riskju identifikat. Għandu jkun hemm attenzjoni meta Avastin u bisphosphonates fil-vini jingħataw flimkien jew wara xulxin.

Proċeduri invażivi fis-snien huma wkoll fattur ta' riskju identifikat.

Eżami tas-snien u dentistrinja preventiva xierqa għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tinbeda kura b' Avastin. F' pazjenti li rċievew minn qabel jew qed jirċievu bisphosphonates fil-vini, għandhom jiġu evitati proċeduri invażivi fis-snien jekk possibbli.

#### *Użu għal ġol-vitriju*

Avastin mhux magħmul għall-użu għal ġol-vitriju.

#### *Disturbi fl-għajnejn*

Kienu rrapportati każijiet individwali u numru ta' reazzjonijiet avversi serji fl-għajnejn wara l-użu mhux approvat ġewwa l-vitriju ta' Avastin magħmul minn kunjetti approvati għall-għoti fil-vini f' pazjenti bil-kanċer. Dawn ir-reazzjonijiet kienu jinkludu endoftalmite infettiva, infjammazzjoni ġo l-għajn bħal endoftalmite sterili, uveite, u vitrite, distakk tar-retina, tiċrita tal-epitelju tal-kulur tar-retina, żjieda fil-pressure ġo l-għajn, emorraġija ġo l-għajn bħal emorraġija fil-vitriju jew emorraġija fir-retina u emorraġija fil-konguntiva. Uħud minn dawn ir-reazzjonijiet wasslu għal gradi varji ta' telf tal-vista, inkluż telf permanenti tal-vista.

#### *Effetti sistemici wara użu ġol-vitriju*

Wara terapija ġol-vitriju kontra VEGF intwera tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' VEGF fiċ-ċirkolazzjoni. Reazzjonijiet avversi sistemici inkluż emorraġiji mhux okulari u reazzjonijiet arterjali trombo-emboliċi kienu rrapportati wara injezzjoni ġol-vitriju ta' inibituri ta' VEGF,.



### *Insufficjenza tal-ovarji/fertilità*

Avastin jista' jtellif il-fertilità femminili (ara sezzjonijiet 4.6 u 4.8). Għalhekk, strateġiji ta' preservazzjoni tal-fertilità għandhom jiġu diskussi ma' nisa li jista' jkollhom it-tfal qabel ma jibdew il-kura b' Avastin.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

### *Effett ta' sustanzi antineoplastiċi fuq il-farmakokinetika ta' bevacizumab*

Ibbażat fuq ir-riżultati ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma kienet osservata l-ebda interazzjoni ta' rilevanza klinika ta' l-għoti flimkien ta' kimoterapija fuq il-farmakokinetika ta' bevacizumab. Ma kien hemm la differenzi statistikament sinifikanti u lanqas ta' rilevanza klinika fit-tneħħija ta' bevacizumab f' pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija ta' Avastin meta mqabbel ma' pazjenti li kienu qed jirċievu Avastin flimkien ma' interferon alfa-2a, erlotinib jew kimoterapiji (IFL, 5-FU/LV, carboplatin/paclitaxel, capecitabine, doxorubicin jew cisplatin/gemcitabine).

### *Effett ta' bevacizumab fuq il-farmakokinetika ta' sustanzi antineoplastiċi ohra*

Ma kienet osservata l-ebda interazzjoni ta' rilevanza klinika ta' bevacizumab fuq il-farmakokinetika ta' interferon alpha 2a, erlotinib (u l-metabolit attiv tiegħu OSI-420), jew il-kimoterapiji irinotecan (u l-metabolit attiv tiegħu SN38), capecitabine, oxaliplatin (kif determinat mill-kejl ta' platinum ħieles u totali), u cisplatin mogħtija fl-istess waqt. Ma jistgħux jittieħdu konklużjonijiet dwar l-impatt ta' bevacizumab fuq il-farmakokinetika ta' gemcitabine.

### *Taħlita ta' bevacizumab u sunitinib malate*

F'żewġ provi kliniċi ta' karċinoma metastatika taċ-ċellula renali, kienet irrapportata anemija emolitika mikroanġjopatika (MAHA), f'7 minn 19-il pazjent ikkurati bit-taħlita ta' bevacizumab (10 mg/kg kull ġimagħtejn) u sunitinib malate (50 mg kuljum).

MAHA hija disturb emolitiku li tista' tidher bi frammentazzjoni taċ-ċelluli l-homor, anemija u trombocitopenja. Barra dan, f'xi wħud minn dawn il-pazjenti kienu osservati pressjoni għolja (inkluż krizi ipertensiva), kreatinina għolja, u sintomi newroloġiċi. Dawn is-sejbiet kollha kienu reversibbli mal-waqfien ta' bevacizumab u sunitinib malate (ara *Pressjoni għolja, Proteina fl-awrina, PRES* f' sezzjoni 4.4).

### *Taħlita ma' terapiji bbażati fuq platinum jew taxane (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)*

Kienu osservati rati oghla ta' newtrogenija severa, newtrogenija bid-deni, jew infezzjoni bi jew mingħajr newtrogenija severa (inkluż xi fatalitajiet) l-aktar f' pazjenti kkurati b' terapiji bbażati fuq platinum jew taxane fil-kura ta' NSCLC u mBC.

### *Radjuterapija*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' l-għotja fl-istess hin ta' radjuterapija u Avastin ma' ġewx stabbiliti.

### *Antikorpi monoklonali għal EGFR flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapija b' bevacizumab*

Ma sarux studji dwar l-interazzjoni. Antikorpi monoklonali għal EGFR m'għandhomx jingħataw għall-kura ta' mCRC flimkien ma' kimoterapija li fiha bevacizumab. Riżultati mill-istudji randomised ta' fażi III, PACCE u Kajr-2, f' pazjenti b' mCRC jissuggerixxu li l-użu tal-antikorpi monoklonali kontra EGFR panitumumab u cetuximab, rispettivament, flimkien ma' bevacizumab u kimoterapija, huwa assoċjat ma' tnaqqis f' PFS u/jew OS, u ma' żjieda fit-tossicità meta mqabbel ma' kimoterapija u bevacizumab waħdu.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### *Nisa li jista' jkollhom it-tfal*

Nisa li li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt (u sa 6 xhur wara) it-trattament.

### *Tqala*

M'hemmx tagħrif minn provi kliniċi dwar l-użu ta' Avastin f' nisa tqal. Studji f' animalali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, inkluż malformazzjonijiet (ara sezzjoni 5.3). IgGs huma magħrufa li jgħaddu mil-plaċenta, u Avastin huwa mistenni li jimpedixxi anġjoġenesi fil-fetu, u għalhekk hu maħsub li jikkawża difetti serji tat-twelid meta jingħata waqt it-tqala. Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienu osservati każijiet ta' anormalitajiet fil-fetu f' nisa kkurati b' bevacizumab waħdu jew flimkien ma' kimoterapewtiċi embrijotossici magħrufa (ara sezzjoni 4.8). Avastin huwa kontraindikata fit-tqala (ara sezzjoni 4.3).

### *Treddigh*

Mhux magħruf jekk bevacizumab jgħix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba li IgG ta' l-omm jitneħħa fil-halib u bevacizumab jista' jagħmel ħsara lit- tkabbir u l-iżvilupp tat-tarbija (ara sezzjoni 5.3), nisa jridu jwaqqfu t-treddigh waqt il-kura u ma jreddgħux għal ta' l-inqas sitt xhur wara l-aħħar doża ta' Avastin.

### *Fertilità*

Studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fl-animali wrew li bevacizumab jista' jkollu effett avversi fuq il-fertilità tan-nisa (ara sezzjoni 5.3). Fi prova ta' fażi III f' kura awżiljarja ta' pazjenti b' kanċer tal-kolon, sottostudju b' nisa li kienu għadhom m'għaddewx mill-menopawża wera inċidenza oġġla ta' każijiet godda ta' insuffiċjenza tal-ovarji fil-grupp ta' bevacizumab meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll. Wara l-waqfien tal-kura b' bevacizumab, il-funzjoni tal-ovarji irkuprat fil-maġġoranza tal-pazjenti. Mhux magħrufa l-effetti fit-tul ta' kura b' bevacizumab fuq il-fertilità.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Avastin m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, nġhas u sinkope kienu irrappurtati bl-użu ta' Avastin (ara tabella 1 f' sezzjoni 4.8). Jekk il-pazjenti jkollhom sintomi li jaffettwaw il-vista jew il-konċentrazzjoni tagħhom, jew il-kapaċità tagħhom li jirreaġixxu, huma għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni qabel ma jbattu s-sintomi.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil globali ta' sigurtà ta' Avastin huwa bbażat fuq tagħrif minn aktar minn 5,700 pazjent b' diversi tumuri malinni kkurati primarjament b' Avastin flimkien ma' kimoterapija fi provi kliniċi.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji kienu:

- Perforazzjoni gastro-intestinali (ara sezzjoni 4.4).
- Emorraġija, inkluż emorraġija fil-pulmun/emoptisi li hija aktar komuni f' pazjenti b' kanċer taċċelluli mhux zġħar tal-pulmun (ara sezzjoni 4.4).
- Trombo-embolizmu Arterjali (ara sezzjoni 4.4).

L-aktar reazzjonijiet avversi osservati tul il-provi kliniċi f' pazjenti li qed jirċievu Avastin kienu pressjoni għolja, għejja jew astenja, dijarea, u uġiġħ addominali.

Analizi ta' tagħrif kliniku ta' sigurtà jissuġġerixxi li l-okkorrenza ta' pressjoni għolja u proteina fl-awrina fil-kura b' Avastin huma wisq probabbli dipendenti fuq id-doża.

### Lista ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f' din is-sezzjoni jaqgħu fil-kategoriji ta' frekwenza li ġejjin: Komuni (ħafna  $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Tabelli 1 u 2 jelenkaw ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' l-użu ta' Avastin f' tahlita ma' programmi ta' kimoterapija differenti f' indikazzjonijiet multipli.

Tabella 1 tipprovdi r-reazzjonijiet avversi kollha skont il-frekwenza li kienu determinati li huma kkawżati minn Avastin permezz ta':

- inċidenza komparattiva innutata bejn il-gruppi ta' kura tal-prova klinika (b' differenza ta' mill-inqas 10% meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll għal reazzjonijiet ta' NCI-CTCAE Grad 1-5 jew b' differenza ta' mill-inqas 2% meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll għal reazzjonijiet ta' NCI-CTCAE Grad 3-5,
- studji ta' sigurtà wara l-awtorizzazzjoni,
- rappurtar spontanju,
- studji epidemjoloġiċi/studji ta' nuqqas ta' intervent jew studji ta' osservazzjoni,
- jew permezz ta' valutazzjoni ta' rapporti ta' każijiet individwali.

Tabella 2 tipprovdi l-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi severi. Reazzjonijiet severi huma definiti b'hala avvenimenti avversi b' differenza ta' mill-inqas 2% meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll fl-istudji kliniċi għal reazzjonijiet ta' NCI-CTCAE Grad 3-5. Tabella 2 tinkludi wkoll reazzjonijiet avversi li huma kkunsidrati mill-MAH li huma klinikament sinifikanti jew severi.

Reazzjonijiet avversi wara t-tqegħid fis-suq huma inkluzi kemm f' Tabella 1 kif ukoll f' tabella 2, fejn japplika. Informazzjoni dettaljata dwar dawn ir-reazzjonijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq huma pprovduti f' Tabella 3.

Ir-reazzjonijiet avversi huma miżjuda mal-kategorija ta' frekwenza xierqa fit-tabelli taht, skont l-ogħla inċidenza osservata f' kull indikazzjoni.

F' kull kategorija ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Xi wħud mir-reazzjonijiet avversi huma reazzjonijiet osservati b' mod komuni b' kimoterapija; iżda Avastin jista' jaggrava dawn ir-reazzjonijiet meta jġi kkombinat ma' sustanzi kimoterapewtiċi. Eżempji jinkludu is-sindrome ta' eritrodasteżija palmari-plantari ma' doxorubicin liposomal pegilat jew capecitabine, newropatija periferali tas-sensi ma' paclitaxel jew oxaliplatin, disturbi fid-dwiefer jew alopeċja ma' paclitaxel, u paronikja ma' erlotinib.

**Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi skont il-Frekwenza**

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafnaHafna	Frekwenza Mhux Maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Sepsi, Axxess <sup>b,d</sup> , Ċellulite, Infezzjoni, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina		Faxxite b'nekrosi <sup>a</sup>		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija biddeni, Lewkopenija, Newtrogenija <sup>b</sup> , Tromboċitopenija	Anemija, Limfopenija				
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva, reazzjonijiet għall-infużjoni <sup>a,b,d</sup>				
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksija Ipomanjesimja Iponatrimija	Deidratazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali tas-sensi <sup>b</sup> , Disartrija, Uġigh ta' ras, Disġewżja	Aċċident ċerebrovaskulari, Sinkope, Ngħas		Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli <sup>a,b,d</sup>	Enċefalopatija ipertensiva <sup>a</sup>	
Disturbi fl-ghajnejn	Disturb fl-ghajnejn, Żieda fid-dmugh					
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb <sup>b,d</sup> , Takikardija supraventrikolari				
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja <sup>b,d</sup> , Tromboemboliżmu u (fil-vini) <sup>b,d</sup>	Tromboemboliżmu (arterjali) <sup>b,d</sup> , Emorraġija <sup>b,d</sup> , Trombozi fil-vini tal-fond				Mikro-angjopatija trombotika fil-kliwi <sup>a, b</sup>
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugh ta' nifs, Rinite Epistassi Sogħla	Emorraġija fil-pulmun/ Emoptisi <sup>b,d</sup> , Emboliżmu pulmonari, Ipoġja, Disfonija <sup>a</sup>				Pressjoni pulmonari għolja <sup>a</sup> , Perforazzjoni tas-septum tal-immieher <sup>a</sup>
Disturbi gastro-intestinali	Emorraġija mir-rektum, Stomatite, Stitikezza, Dijarea, Tqalligh, Rimettar, Uġigh addominali	Perforazzjoni gastro-intestinali <sup>b,d</sup> , Perforazzjoni tal-musrana, Ileus, Sadd tal-musrana, Fistuli rekto-vaginali <sup>d,e</sup> , Disturb gastro-intestinali, Proktalgja				Ulċera gastro-intestinali <sup>a</sup>
Disturbi fil-fwied u fil-marrara						Perforazzjoni tal-bużżieqa tal-marrara <sup>a,b</sup>
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komplikazzjonijiet fil-fejġan tal-feriti <sup>b,d</sup> , Dermatite bil-qxur, Ġilda xotta, Bilda fil-kulur tal-ġilda	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari				
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja Majalġja	Fistula <sup>b,d</sup> , Dġhufija fil-muskoli, Uġigh ta' dahar				Osteonekrosi tax-xedaq <sup>a,b</sup> , Osteonekrosi mhux tax-xedaq <sup>a,f</sup>

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafnaHafna	Frekwenza Mhux Maghrufa
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	Proteina fl-awrina <sup>b,d</sup>					
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Insuffiċjenza tal-ovarji <sup>b,e,d</sup>	Ugħigh fil-pelvi				
Disturbi kongenitali, familjali u ġenetiċi						Anormalitajiet fil-fetu <sup>a,b</sup>
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja, Gheja, Deni, Ugħigh, Infjammazzjoni tal-muġuza	Letarġija				
Investigazzjonijiet	T naqqis fil-piż					

Meta l-avvenimenti kienu nnutati kemm bhala reazzjonijiet avversi tal-medicina ta' kull grad kif ukoll ta' grad 3-5 fi provi klinici, kienet irrappurtata l-oghla frekwenza osservata fil-pazjenti. Id-dejta mhux agġustata għaż-żmien differenzjali fuq il-kura.

<sup>a</sup> Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal Tabella 3 'Reazzjonijiet avversi rrapportati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq'.

<sup>b</sup> Termini jirrapprezentaw grupp ta' avvenimenti li jiddeskrivu kunċett mediku min flok kondizzjoni waħda jew terminu ppreferut MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Dan il-grupp ta' termini mediċi jista' jinvolvi l-istess patofizjoloġija warajh (eż. reazzjonijiet tromboembolici fl-arterji jinkludu inċident ċerebrovaskulari, infart mijokardijaku, attakk iskemiku temporanju u reazzjonijiet tromboembolici fl-arterji oħrajn).

<sup>c</sup> Ibbażat fuq sottostudju minn NSABP C-08 b'295 pazjent.

<sup>d</sup> Għal tagħrif addizzjonali irreferi taht fis-sezzjoni "Aktar informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi serji magħżula".

<sup>e</sup> Fistuli rekto-vaginali huma l-aktar fistuli komuni fil-kategorija fistula GI-vaginali.

<sup>f</sup> Osservat fil-popolazzjoni pedjatrika biss

**Tabella 2: Reazzjonijiet Avversi Severi skont il-Frekwenza**

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna Hafna	Frekwenza Mhux Maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Sepsi, Cellulite, Akses <sup>a,b</sup> , Infezzjoni, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina				Faxxite b'nekrosi <sup>c</sup>
Disturbi tad-demmu u tas-sistema limfatika	Newtopenija bid-deni, Lewkopenija, Newtopenija <sup>a</sup> , Tromboċitopenija	Anemija, Limfopenija				
Disturbi fis-sistema immuni						Sensittività eċċessiva, Reazzjonijiet għall-infużjoni <sup>a,b,c</sup>
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni Iponatrimija				
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali tas-sensi <sup>a</sup>	Inċident ċerebrovaskulari, Sinkope, Nghas, Ugħigh ta' ras				Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli <sup>a,b,c</sup> , Enċefalopatija ipertensiva <sup>c</sup>
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb <sup>a,b</sup> , Takikardija supraventrikolari				
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja <sup>a,b</sup>	Tromboemboliżmu fl-arterji <sup>a,b</sup> , Emorraġija <sup>a,b</sup> , Tromboemboliżmu (fil-vini) <sup>a,b</sup> , Trombozi fil-vini tal-fond				Mikroanġjopatija trombotika fil-kliwi <sup>b,c</sup>
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Emorraġija pulmonari/ Emoptisi <sup>a,b</sup> , Emboliżmu pulmonari, Epistassi, Qtugh ta' nifs, Ipoġja				Pressjoni pulmonari għolja <sup>c</sup> , Perforazzjoni tas-septum tal-imnieher <sup>c</sup>
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea, Tqalligh, Rimettar, Ugħigh addominali	Perforazzjoni tal-musrana, Ileus, Ostruzzjoni fil-musrana, Fistuli rekto-vaginali <sup>c,d</sup> , Disturbi gastro-intestinali, Stomatite, Proktalgja				Perforazzjoni gastro-intestinali <sup>a,b</sup> , Ulċera gastro-intestinali <sup>c</sup> , Emorraġija mir-rektum

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Komuni Ħafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna Ħafna	Frekwenza Mhux Magħrufa
Disturbi fil-fwied u fil-marrara						Perforazzjoni tal-bużżeġa tal-marrara <sup>b,c</sup>
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Komplikazzjonijiet fil-fejġan tal-feriti <sup>a,b</sup> , Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari				
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Fistula <sup>a,b</sup> , Mijaġġja, Artralġja, Dghufija fil-muskoli, Uġigh ta' dahar				Osteonekrosi tax-xedaq <sup>b,c</sup>
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka		Proteina fl-awrina <sup>a,b</sup>				
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Uġigh fil-pelvi				Insuffiċjenza tal-ovarji <sup>a,b</sup>
Disturbi kongenitali, familjali u ġenetiċi						Anormalitajiet fil-fetu <sup>a,c</sup>
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja, Gheja,	Uġigh, Letarġija, Infjammazzjoni tal-mukuża				

Tabella 2 tipprovdi l-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi severi. Reazzjonijiet severi huma definiti bhala avvenimenti avversi b' differenza ta' mill-inqas 2% meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll fl-istudji kliniċi għal reazzjonijiet ta' NCI-CTCAE Grad 3-5. Tabella 2 tinkludi wkoll reazzjonijiet avversi li huma kkunsidrati mill-MAH bhala klinikament sinifikanti jew severi. Dawn ir-reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti kienu rrapportati fi provi kliniċi, iżda r-reazzjonijiet ta' grad 3-5 ma ssodisfawx il-limitu ta' differenza ta' mill-inqas 2% meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll. Tabella 2 tinkludi wkoll reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti li kienu osservati biss fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq, għalhekk, il-frekwenza u l-grad ta' NCI-CTCAE mhux magħrufa. Dawn ir-reazzjonijiet klinikament sinifikanti għalhekk ġew inklużi f' Tabella 2 fil-kolonna intitolata "Frekwenza Mhux Magħrufa."

<sup>a</sup> Termini jirrapprezentaw grupp ta' avvenimenti li jiddeskrivu kunċett mediku minflok kondizzjoni waħda jew terminu ppreferut MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Dan il-grupp ta' termini mediċi jista' jinvolvi l-istess patofizjoloġija warajh (eż. reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji jinkludu inċident ċerebrovaskulari, infart mijokardjaku, attakk iskemiku temporanju u reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji oħrajn).

<sup>b</sup> Għal tagħrif addizzjonali irreferi taht fis-sezzjoni "Aktar informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi serji magħzula"

<sup>c</sup> Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal Tabella 3 "Reazzjonijiet avversi rrapportati fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq."

<sup>d</sup> Fistuli rekto-vagiġinali huma l-aktar fistuli komuni fil-kategorija fistula GI-vagiġinali.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi serji magħzula

#### *Perforazzjonijiet gastro-intestinali (GI) u Fistuli (ara sezzjoni 4.4)*

Avastin kien assoċjat ma' każijiet serji ta' perforazzjoni gastro-intestinali.

Fi studji kliniċi, perforazzjoni gastro-intestinali kienet irrappurtata b' inċidenza ta' anqas minn 1% f' pazjenti b' kanċer tas-sider li mmetastatizza jew kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar, mhux skwamuż tal-

pulmun, sa 2.0% f' pazjenti b' kanċer metastatiku taċ-ċellula renali jew f' pazjenti b' kanċer tal-ovarji, u sa 2.7% (inkluż fistula u axxess gastro-intestinali) f' pazjenti b' kanċer tal-kolon jew tar-rektum li mmetastatizza. Minn prova klinika f' pazjenti b' kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru (studju GOG-0240), perforazzjonijiet GI (kull grad) kienu rrappurtati fi 3.2% tal-pazjenti, li kollha kellhom storja ta' radjazzjoni preċedenti tal-pelvi.

L-okkorrenza ta' dawk l-avvenimenti varjat fit-tip u s-severità, minn dehra ta' arja ħielsa f' X-ray sempliċi ta' l-addome, li giet imfejqa mingħajr kura, għal perforazzjoni intestinali b' axxess addominali u mewt. F' xi kazijiet kien hemm infjammazzjoni intra-addominali minn qabel, jew minn marda ta' ulċera gastrika, nekrozi mit-tumur, divertikulitis, jew kolitè assoċjata ma' kimoterapija.

Riżultat fatali kien irrappurtat f' madwar terz tal-kazijiet serji ta' perforazzjonijiet gastrointestinali, li jirrappreżenta bejn 0.2%-1% tal-pazjenti kollha kkurati b' Avastin.

Fi provi kliniċi b' Avastin, fistuli gastrointestinali (kull grad) kienu irrappurtati b' inċidenza sa 2% f' pazjenti b' kanċer metastatiku tal-kolorektum u kanċer tal-ovarji, iżda kienu rrappurtati wkoll b' mod anqas komuni f' pazjenti b' tipi ohra ta' kanċer.

#### *Fistuli GI-vaġinali fi studju GOG-0240*

Fi prova dwar pazjenti b' kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru, l-inċidenza ta' fistuli GI-vaġinali kienet ta' 8.3% f' pazjenti kkurati b' Avastin u ta' 0.9% f' pazjenti ta' kontroll, li kollha kellhom storja ta' radjazzjoni preċedenti tal-pelvi. Il-frekwenza ta' fistuli GI-vaġinali fil-grupp ikkurati b' Avastin + kimoterapija kienet oghla f' pazjenti b' rikorrenza f' ambjent ta' radjazzjoni minn qabel (16.7%) meta mqabbel ma' pazjenti bl-ebda radjazzjoni minn qabel u/jew bl-ebda rikorrenza fil-post ta' radjazzjoni minn qabel (3.6%). Il-frekwenzi korrispondenti fil-grupp ta' kontroll li rċevew kimoterapija wahedha kienu ta' 1.1% kontra 0.8%, rispettivament. Pazjenti li jiżviluppaw fistuli GI-vaġinali jista' jkollhom ukoll ostruzzjonijiet fil-musrana u jkunu jehtiegu intervent kirurgiku, kif ukoll *diverting ostomies*.

#### *Fistuli mhux GI (ara sezzjoni 4.4)*

L-użu ta' Avastin kien assoċjat ma' kazijiet serji ta' fistuli inkluż reazzjonijiet li rriżultaw f' mewt.

Minn prova klinika f' pazjenti b' kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru (GOG-240), 1.8% tal-pazjenti kkurati b' Avastin u 1.4% tal-pazjenti fuq kontroll kien irrappurtat li kellhom fistuli mhux gastrointestinali vaġinali, tal-bużżieqa tal-awrina, jew tal-apparat genitali femminili.

Rapporti mhux komuni ( $\geq 0.1\%$  sa  $< 1\%$ ) ta' fistuli li jinvolvu partijiet ohra tal-gisem minbarra l-apparat gastro-intestinali (eż. fistuli bronkoplewrali u biljari) kienu osservati tul diversi ndikazzjonijiet. Fistuli kienu rrappurtati wkoll fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Reazzjonijiet kienu rrappurtati f' diversi hinijiet waqt il-kura b' firxa minn ġimgħa sa aktar minn sena mill-bidu ta' Avastin, bil-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet isehhu fl-ewwel 6 xhur ta' terapija.

#### *Fejqaq tal-feriti (ara sezzjoni 4.4)*

Minħabba li Avastin jista' jaffettwa hażin il-fejqaq tal-feriti, pazjenti li kellhom operazzjoni maġġuri f' dawn l-aħħar 28 ġurnata kienu esklużi milli jippartecipaw fil-provi kliniċi ta' fażi III.

Fi provi kliniċi dwar karċinoma metastatika tal-kolon jew rektum, ma kienux osservati l-ebda żjieda fir-riskju ta' fsada wara l-operazzjoni jew komplikazzjonijiet fil-fejqaq ta' feriti f' pazjenti li kellhom operazzjoni maġġuri 28-60 ġurnata qabel ma' nbeda Avastin. Żjieda fl-inċidenza ta' fsada ta' wara operazzjoni jew komplikazzjoni fil-fejqaq tal-ferita li sehew sa 60 ġurnata wara kirurgija maġġuri kienet osservata jekk il-pazjent kien ikkurat b' Avastin fil-hin tal-kirurgija. L-inċidenza varjat bejn 10% (4/40) u 20% (3/15).

Kienu rrappurtati komplikazzjonijiet serji fil-fejqaq tal-feriti, inklużi komplikazzjonijiet anastomotici, li wħud minnhom kellhom riżultat fatali.



Fi provi b'kanċer tas-sider lokalizzat, rikorrenti u li mmetastatizza, kienu osservati komplikazzjonijiet ta' Grad 3-5 fil-fejqaq tal-feriti f'mhux aktar minn 1.1% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Avastin meta mqabbel ma' mhux aktar minn 0.9% tal-pazjenti fil-gruppi ta' kontroll (NCI-CTCAE v.3).

Fi provi kliniċi dwar kanċer tal-ovarji, komplikazzjonijiet fil-fejqaq tal-feriti ta' Grad 3-5 kienu osservati f'sa 1.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' bevacizumab kontra 0.1% fil-grupp ta' kontroll (NCI-CTCAE v.3).

#### *Pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.4)*

Fi provi kliniċi, bl-eċċezzjoni ta' studju JO25567, l-inċidenza globali ta' pressjoni għolja (kull grad) varjat sa 42.1% fil-gruppi li fihom Avastin meta mqabbla ma' sa 14% fil-gruppi ta' kontroll. L-inċidenza globali ta' pressjoni għolja ta' NCI-CTC Grad 3 u 4 f'pazjenti li kienu qed jirċievu Avastin varjat minn 0.4% sa 17.9%. Pressjoni għolja ta' Grad 4 (križi ipertensiva) seħhet f'mhux aktar minn 1.0% tal-pazjenti kkurati b'Avastin u kimoterapja meta mqabbla ma' mhux aktar minn 0.2% tal-pazjenti kkurati bl-istess kimoterapja waħedha.

Fi studju JO25567, pressjoni għolja ta' kull grad kienet osservata f'77.3% tal-pazjenti li rċewew Avastin flimkien ma' erlotinib bħala trattament ippreferut għal NSCLC mhux skwamuz b'mutazzjonijiet li jattivaw EGFR, meta mqabbel ma' 14.3% tal-pazjenti ttrattati b'erlotinib waħdu. Pressjoni għolja ta' Grad 3 seħhet f'60.0% tal-pazjenti ttrattati b'Avastin flimkien ma' erlotinib meta mqabbel ma' 11.7% f'pazjenti ttrattati b'erlotinib waħdu. Ma kien hemm l-ebda avveniment ta' pressjoni għolja ta' grad 4 jew 5.

Il-pressjoni għolja generalment kienet ikkontrollata b'mod xieraq permezz ta' anti-ipertensivi orali bħal inibituri ta' l-eżzima li tibdel angiotensin, diuretiki u mblokkaturi tal-kanali tal-kalċju. Rarament irrizultat fil-waqfien tal-kura b'Avastin jew żmien fl-isptar.

Kazijiet rari ħafna ta' enċefalopatija ipertensiva, uħud minnhom fatali, ġew irrapurtati.

Ir-riskju ta' pressjoni għolja assoċjata ma' Avastin ma kkorrelax mal-linja bażi tal-karatteristiċi tal-pazjenti, mard eżistenti jew kura oħra fl-istess waqt.

#### *Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (ara sezzjoni 4.4)*

Kien hemm rapporti rari ta' pazjenti kkurati b'Avastin li żviluppaw sinjali u sintomi li huma konsistenti ma' PRES, disturb newroloġiku rari. Preżentazzjoni tista' tinkludi aċċessjonijiet, uġiġħ ta' ras, stat mentali mibdul, disturbi fil-vista, jew għama kortikali, flimkien ma' jew mingħajr pressjoni għolja fl-istess waqt. Il-preżentazzjoni klinika ta' PRES spiss ma tkunx speċifika, u għalhekk id-dijanjsi ta' PRES teħtieġ konferma permezz ta' immagini tal-moħħ, preferibbilment MRI.

F'pazjenti li qed jiżviluppaw PRES, għarfien bikri tas-sintomi flimkien ma' kura immedjata ta' sintomi speċifiċi inkluż kontroll ta' pressjoni għolja (jekk assoċjati ma' pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata) huwa rrakkomandat flimkien ma' waqfien tat-terapja b'bevacizumab. Is-sintomi normalment jgħaddu jew jittjiebu fi żmien granet wara l-waqfien tal-kura, għalkemm xi pazjenti kellhom xi konsegwenzi newroloġiċi. Is-sigurtà ta' bidu mill-ġdid ta' terapja b'Avastin f'pazjenti li qabel kellhom PRES, mhix magħrufa.

Matul il-provi kliniċi, kienu rrapurtati 8 kazijiet ta' PRES. Tnejn mit-tmien kazijiet ma kellhomx konferma radjoloġika permezz ta' MRI.

#### *Proteina fl-awrina (ara sezzjoni 4.4)*

Fi provi kliniċi, proteina fl-awrina kienet irrapurtata fil-firxa ta' 0.7% sa 54.7% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Avastin.

Proteina fl-awrina, varjat fis-severità minn klinikament bla sintomi, temporanja, traċċa ta' proteina fl-awrina għal sindrome nefrotika, bil-maġġoranza tkun proteina fl-awrina ta' Grad 1 (NCI-CTCAE v.3). Proteina fl-awrina ta' Grad 3 kienet irrapurtata f'sa 10.9% tal-pazjenti kkurati. Proteina fl-awrina ta'

Grad 4 (sindrome nefrotika) kienet osservata f' mhux aktar minn 1.4% tal-pazjenti kkurati. Ittestjar għall-proteina fl-awrina huwa rakkomandat qabel tinbeda terapija b' Avastin. Fil-biċċa l-kbira tal-provi kliniċi livelli ta' proteina fl-awrina ta'  $\geq 2\text{g}/24\text{ hrs}$  wasslu għal twaqqif ta' Avastin sakemm irpiljaw għal  $< 2\text{g}/24\text{ hrs}$ .

#### *Emorraġija (ara sezzjoni 4.4)*

Fi provi kliniċi bl-indikazzjonijiet kollha, l-inċidenza globali ta' reazzjonijiet ta' fsada ta' NCI-CTCAE v.3 Grad 3 - 5 varjat minn 0.4% sa 6.9% fil-pazjenti kkurati b' Avastin, meta mqabbla ma' inċidenza sa 4.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' kontroll b' kimoterapija.

Minn prova klinika f' pazjenti b' kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru (studju GOG-0240), kienu irrappurtati reazzjonijiet ta' fsada ta' grad 3-5 f' sa 8.3% tal-pazjenti kkurati b' Avastin flimkien ma' paclitaxel u topotecan meta mqabbel ma' sa 4.6% tal-pazjenti kkurati b' paclitaxel u topotecan.

Ir-reazzjonijiet ta' emorraġija li ġew osservati fl-istudji kliniċi kienu fil-maġġoranza emorraġija assoċjata mat-tumur (ara isfel) u emorraġija mukokutanja hafifa (e.ż. epistassi).

#### *Emorraġija assoċjata mat-tumur (ara sezzjoni 4.4)*

Emorraġija fil-pulmun/emoptisi maġġuri jew massiva kienet osservata primarjament fi provi b' pazjenti b' kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC). Fatturi ta' riskju possibli jinkludu istoloġija ta' ċelluli skwamużi, kura b' mediċini anti-rewmatisi/anti-infjammatorji, kura b' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem, radjoterapija minn qabel, terapija b' Avastin, passat mediku minn qabel ta' arterjosklerożi, tumur f' lok ċentrali u formazzjoni ta' ħofra fir-tumuri qabel jew waqt it-terapija. L-uniċi varjabbli li wrew relazzjoni statistikament sinifikanti ma' fsada kienu terapija b' Avastin u istoloġija ta' ċelluli skwamużi. Pazjenti b' NSCLC b' istoloġija ta' ċelluli skwamużi magħrufa jew tipi ta' ċelluli mħallta bi predominanza ta' ċelluli skwamużi kienu esklużi minn provi ta' wara ta' fazi III, waqt li pazjenti b' tumuri b' istoloġija mhux magħrufa kienu inkluzi.

F' pazjenti b' NSCLC, barra minn istoloġija bi predominanza ta' ċelluli skwamużi, ir-reazzjonijiet ta' kull Grad dehru bi frekwenza sa 9.3% meta kkurati b' Avastin flimkien ma' kimoterapija meta mqabbel ma' frekwenza sa 5% f' pazjenti kkurati b' kimoterapija biss. Reazzjonijiet ta' Grad 3-5 kienu osservati f' sa 2.3% tal-pazjenti kkurati b' Avastin flimkien ma' kimoterapija meta mqabbel ma'  $< 1\%$  b' kimoterapija biss (NCI-CTCAE v.3). Emorraġija fil-pulmun/emoptisi maġġuri jew massiva tista' ssehh f' daqqa waħda u sa żewġ terzi tal-emorraġiji serji fil-pulmun irriżultaw f' fatalità.

Emorraġiji gastro-intestinali, inkluz fsada mir-rektum u melaena kienu rrappurtati f' pazjenti b' kanċer tal-kolorektum, u kienu stmati bħala emorraġiji assoċjati mat-tumur.

Emorraġija assoċjata mat-tumur rarament dehret wkoll f' tipi u postijiet oħra ta' tumur, inkluz każijiet ta' fsada fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) f' pazjenti b' metastazi fis-CNS (ara sezzjoni 4.4).

L-inċidenza ta' fsada fis-CNS f' pazjenti b' metastasi mhux ikkurati fis-CNS li qed jirċievu bevacizumab ma' gietx ivvalutata b' mod prospettiv fi provi kliniċi randomised. F' analiżi retrospektiv esploratorju ta' tagħrif minn 13-il prova randomised mitmuma f' pazjenti b' diversi tipi ta' tumuri, 3 pazjenti minn 91 (3.3%) b' metastasi fil-moħħ kellhom fsada fis-CNS (kollha ta' Grad 4) meta kkurati b' bevacizumab, imqabbel ma' każ wieħed (Grad 5) minn 96 pazjent (1%) li ma kienux esposti għal bevacizumab. F' żewġ studji sussegwenti f' pazjenti b' metastasi kkurati fil-moħħ (li kienu jinkludu madwar 800 pazjent), kien irrappurtat każ wieħed ta' emorraġija fis-CNS ta' Grad 2 minn 83 individwu kkurat b' bevacizumab (1.2%) fil-hin ta' l-analiżi interim tas-sigurtà (NCI-CTCAE v.3).

Tul il-provi kliniċi kollha, emorraġija mukokutanja dehret f' mhux aktar minn 50% tal-pazjenti kkurati b' Avastin. Dawn kienu l-biċċa l-kbira epistassi ta' NCI-CTCAE v. 3 Grad 1 li damu inqas minn 5 minuti, fiequ mingħajr kura medika u ma' kienux jinhtiegu tibdil fid-dożaġġ ta' kura b' Avastin. Tagħrif dwar is-sigurtà klinika jissuġġerixxi li l-inċidenza ta' emorraġija mukokutanja minuri (e.ż. epistassi) tista' tkun dipendenti mid-doża.

Kien hemm ukoll reazzjonijiet anqas komuni ta' emorragija mukokutanja hafifa f' postijiet ohra, bhall fsada mil-hanek jew fsada mil-vaġina.

#### *Trombo-emboliżmu (ara sezzjoni 4.4)*

*Trombo-emboliżmu arterjali:* Żjieda fir-reazzjonijiet trombo-embolitiċi arterjali kienet osservata f' pazjenti kkurati b' Avastin fil-firxa tal-indikazzjonijiet kollha, inkluż aċċidenti cerebrovaskulari, infart mijokardijaku, attackki iskemiċi li jghaddu u reazzjonijiet trombo-embolitiċi arterjali ohrajn.

Fi provi kliniċi, l-inċidenza globali ta' reazzjonijiet trombo-embolitiċi arterjali varjaw sa 3.8% fil-grupp b' Avastin meta mqabbla ma' inċidenza sa 1.7% fil-gruppi ta' kontroll b' kimoterapija. Riżultat fatali kien irrappurtat f' 0.8% tal-pazjenti li ngħataw Avastin, meta mqabbla ma' 0.5% fil-pazjenti li rċievw kimoterapija biss. Aċċidenti cerebrovaskulari (inkluż attackki iskemiċi li jghaddu) kienu rrappurtati f' mhux aktar minn 2.7% tal-pazjenti kkurati b' Avastin flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' mhux aktar minn 0.5% tal-pazjenti kkurati b' kimoterapija biss. Infart mijokardijaku kien irrappurtat f' mhux aktar minn 1.4% tal-pazjenti kkurati b' Avastin flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' mhux aktar minn 0.7% tal-pazjenti kkurati b' kimoterapija biss.

Fi prova klinika li evalwat Avastin flimkien ma' 5-fluorouracil/folinic acid, AVF2192g, kienu inklużi pazjenti b' kanċer tal-kolorektum li mmetastatizza li ma kienux kandidati għall-kura b' irinotecan. F' din il-prova reazzjonijiet trombo-embolitiċi arterjali kienu osservati f' 11% (11/100) tal-pazjenti meta mqabbla ma' 5.8% (6/104) fil-grupp ta' kontroll b' kimoterapija.

*Trombo-emboliżmu venuż:* L-inċidenza ta' reazzjonijiet trombo-embolitiċi venużi fi provi kliniċi f' pazjenti li kienu qed jirċievu Avastin flimkien ma' kimoterapija kienet simili għal dawk tal-kontroll li rċievw kimoterapija biss. Reazzjonijiet trombo-embolitiċi venużi jinkludu trombożi fil-vini l-kbar, emboliżmu fil-pulmun u tromboflebite.

Fi provi kliniċi fil-firxa tal-indikazzjonijiet kollha, l-inċidenza globali ta' reazzjonijiet trombo-embolitiċi venużi varjaw minn 2.8% sa 17.3% fil-pazjenti kkurati b' Avastin meta mqabbla ma' 3.2% sa 15.6% fil-gruppi ta' kontroll.

Reazzjonijiet trombo-embolitiċi venużi ta' Grad 3-5 (NCI-CTCAE v.3) ġew irrappurtati f' sa 7.8% tal-pazjenti kkurati b' kimoterapija flimkien ma' bevacizumab meta mqabbla ma' sa 4.9% f' pazjenti kkurati b' kimoterapija waħidha (fl-indikazzjonijiet kollha, minbarra kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ġhonq tal-utru).

Minn prova klinika f' pazjenti b' kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ġhonq tal-utru (studju GOG-0240), avvenimenti trombo-embolitiċi venużi ta' grad 3-5 kienu rrappurtati f' sa 15.6% tal-pazjenti kkurati b' Avastin flimkien ma' paclitaxel u cisplatin meta mqabbel ma' sa 7.0% tal-pazjenti kkurati b' paclitaxel u cisplatin.

Pazjenti li kellhom esperjenza ta' reazzjonijiet trombo-embolitiċi venużi jistgħu jkunu f' riskju akbar li dan jerga jsehħ jekk jirċievu Avastin flimkien ma' kimoterapija kontra kimoterapija waħedha.

#### *Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (CHF)*

Fi provi kliniċi b' Avastin, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (CHF) kienet osservata fl-indikazzjonijiet tal-kanċer kollha studjati s' issa, iżda sehħet l-aktar f' pazjenti b' kanċer tas-sider li mmetastatizza. F'erba' provi kliniċi ta' Fazi III (AVF2119g, E2100, BO17708 u AVF3694g) f' pazjenti b' kanċer tas-sider li mmetastatizza, CHF ta' Grad 3 (NCI-CTCAE v.3) jew oghla kienet irrappurtata f' sa 3.5% tal-pazjenti kkurati b' Avastin flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' mhux aktar minn 0.9% fil-gruppi ta' kontroll. Għall-pazjenti fi studju AVF3694g li rċievw anthracyclines flimkien ma' bevacizumab, l-inċidenzi ta' CHF ta' Grad 3 jew oghla għall-gruppi rispettivi ta' bevacizumab u kontroll kienu simili għal dawk fl-istudji l-oħra dwar kanċer metastatiku tas-sider: 2.9% fil-grupp ta' bevacizumab + anthracycline u 0% fil-grupp ta' anthracycline + plaċebo. Barra dan, fi studju AVF3694g l-inċidenzi ta' CHF ta' kull Grad kienet simili fil-gruppi ta' anthracycline + Avastin (6.2%) u anthracycline + plaċebo (6.0%).

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li żviluppaw CHF waqt il-provi dwar mBC kellhom titjeb fis-sintomi u/jew fil-funzjoni ventrikolari tax-xellug wara kura medika xierqa.

Fil-biċċa l-kbira tal-provi kliniċi b'Avastin, pazjenti li kellhom minn qabel CHF ta' NYHA (New York Heart Association) II-IV kienu esklużi, għalhekk m'hemm l-ebda informazzjoni disponnibbli dwar ir-riskju ta' CHF f' din il-popolazzjoni.

Espozizzjoni minn qabel għal anthracyclines u/jew radjazzjoni minn qabel tal-ħajt tas-sider, jistgħu jkunu fatturi ta' riskju possibbli għall-iżvilupp ta' CHF.

Fi prova klinika ta' pazjenti b'limfoma taċ-ċellula B kbira imxerda, kienet osservata inċidenza akbar ta' CHF meta jingħata bevacizumab b'doża kumulattiva ta' doxorubicin akbar minn 300 mg/m<sup>2</sup>. Din il-prova klinika ta' fażi III qabblet rituximab/cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (R-CHOP) flimkien ma' bevacizumab ma' R-CHOP mingħajr bevacizumab. Filwaqt li fiż-żewġ gruppi l-inċidenza ta' CHF kienet akbar minn dik osservata qabel għal terapija ta' doxorubicin, ir-rata kienet oghla fil-grupp ta' R-CHOP flimkien ma' bevacizumab. Dawn ir-riżultati jissuġġerixxu li osservazzjoni klinika mill-qrib flimkien ma' evalwazzjonijiet xierqa tal-qalb għandhom jiġu kkunsidrati għall-pazjenti esposti għal doži kumulattivi ta' doxorubicin akbar minn 300 mg/m<sup>2</sup> meta mħallta ma' bevacizumab.

*Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva/relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4 u Esperjenza wara t-tqegħid fis-suaq taħt)*

F'xi provi kliniċi reazzjonijiet anafilattiċi u reazzjonijiet anafilattoġdi kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jirċievu Avastin flimkien ma' kimoterapija meta mqabbel ma' kimoterapija waħedha. L-inċidenza ta' dawn ir-reazzjonijiet f'uhud mill-provi kliniċi ta' Avastin hija komuni (sa 5% fil-pazjenti kkurati b'bevacizumab).

*Infezzjonijiet*

Minn prova klinika f'pazjenti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ġhonq tal-utru (studju GOG-0240), infezzjonijiet ta' grad 3-5 kienu rrapportati f'sa 24% tal-pazjenti kkurati b'Avastin flimkien ma' paclitaxel u topotecan meta mqabbel ma' sa 13% tal-pazjenti kkurati b'paclitaxel u topotecan.

*Insuffiċjenza tal-ovarji/fertilità (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)*

F'NSABP C-08, prova ta' fażi III ta' Avastin fil-kura awżiljarja ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon, l-inċidenza ta' każijiet ġodda ta' insuffiċjenza tal-ovarji, definita bħala amenorreja li ddum 3 xhur jew aktar, livell ta' FSH ta'  $\geq 30$  mIU/mL u test tat-tqala ta'  $\beta$ -HCG fis-serum negattiv, ġiet evalwata f'295 mara li kienu għadhom m'għaddew x mill-menopawża. Każijiet ġodda ta' insuffiċjenza tal-ovarji kienu rrapportati f'2.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' mFOLFOX-6 meta mqabbel ma' 39% fil-grupp ta' mFOLFOX-6 + bevacizumab. Wara l-waqfien tal-kura b'bevacizumab, il-funzjoni tal-ovarji irkuprat f'86.2% ta' dawn in-nisa li setgħu jiġu evalwati. Mhux magħrufa l-effetti fit-tul ta' kura b'bevacizumab fuq il-fertilità.

*Anormalitajiet fir-riżultati tal-laboratorju*

Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem, u l-preżenza ta' proteina fl-awrina, jistgħu jkunu assoċjati ma' terapija b'Avastin.

Tul il-provi kliniċi, l-anormalitajiet fir-riżultati tal-laboratorju ta' Grad 3 u 4 (NCI-CTCAE v.3) li ġejjin seħew f'pazjenti kkurati b'Avastin b'ta' mill-inqas differenza ta' 2% meta mqabbel mal-gruppi ta' kontroll li jikkorrispondu: ipergliċemija, emoglobina mnaqqsa, ipokalimja, iponatrimja, għadd ta' ċelluli bojod tad-demem imnaqqas, żjeda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR - *international normalised ratio*).

Provi kliniċi wrew li zidiet temporanji fil-krejinina fis-serum (li jvarjaw bejn 1.5-1.9 darbiet il-livell tal-linja bażi), kemm bi kif ukoll mingħajr proteina fl-awrina, huma assoċjati mal-użu ta' Avastin. Iż-żieda osservata fil-krejinina fis-serum ma kinitx assoċjata ma' inċidenza oġhla ta' manifestazzjonijiet kliniċi ta' indeboliment renali f'pazjenti ttrattati b'Avastin.

### Popolazzjonijiet speċjali oħra

#### *Pazjenti anzjani*

Fi provi kliniċi randomised, età > 65 sena kienet assoċjata ma' żjieda fir-riskju ta' żvilupp ta' reazzjonijiet trombo-embolitiċi arterjali, inkluż aċċidenti ċerebrovaskulari (CVAs), attacchi iskemiċi temporanji (TIAs) u infarti mijokardiċi (MIs). Reazzjonijiet oħra bi frekwenza oġhla li kienu osservati f'pazjenti b'età ta' aktar minn 65 kienu lewkopenija u tromboċitopenija ta' Grad 3-4 (NCI-CTCAE v.3); u newtropenija ta' kull Grad, dijarea, tqalligh, uġigh ta' ras u għejja meta mqabbla ma' dawk b'età ≤ 65 sena meta kkurati b'Avastin (ara sezzjoni 4.4 u 4.8 taħt Trombo-embolizmu). Fi prova klinika waħda, l-inċidenza ta' pressjoni għolja ta' grad ≥ 3 kienet oġhla d-doppju f'pazjenti b'età > 65 sena meta mqabbel mal-grupp ta' età iżgħar (<65 sena). Fi studju ta' pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-ovarji rezistenti għall-platinu, kienu rrappurtati wkoll alopeċja, infjammazzjoni tal-mukuża, newropatija periferali tas-sensi, proteina fl-awrina u pressjoni għolja u seħhew b'rata mill-inqas 5% oġhla fil-grupp ta' CT + BV għal pazjenti kkurati b'bevacizumab b'età ta' ≥ 65 sena meta mqabbel ma' pazjenti kkurati b'bevacizumab b'età ta' < 65 snin. L-ebda żjieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet oħra, inkluż perforazzjoni gastro-intestinali, komplikazzjonijiet fil-fejqaq tal-ferita, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva u emorraġija, ma ġew osservati f'pazjenti anzjani (> 65 sena) li kienu qed jirċievu Avastin kif imqabbla ma' dawk b'età ≤ 65 sena kkurati b'Avastin.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Avastin fi tfal ta' età inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Fl-istudju BO20924 ta' Avastin flimkien ma' kura standard attwali f'rabdomijosarkoma metastatika u sarkoma tat-tessut l-artab mhux rabdomijosarkoma, il-profil tas-sigurtà ta' tfal ittrattati b'Avastin kien komparabbli ma' dak osservat f'adulti ttrattati b'Avastin.

Avastin mhux approvat għall-użu f'pazjenti b'età inqas minn 18-il sena. F'rapporti ppubblikati fil-letteratura, kienu osservati każijiet ta' osteonekrosi mhux tax-xedaq f'pazjenti b'età inqas minn 18-il sena kkurati b'Avastin (jekk jogħgbok ara sezzjoni 5.3).

**Tabella 3 Reazzjonijiet avversi rrapportati fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-sug**

<i>Klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC)</i>	<i>Reazzjonijiet (frekwenza*)</i>
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	Faxxite b' nekrosi, generalment sekondarja għall-komplikazzjonijiet fil-fejtan ta' feriti, perforazzjoni gastro-intestinali jew formazzjoni ta' fistula (rari) (ara wkoll sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u reazzjonijiet għall-infużjoni (mhux magħrufa); bil-possibbiltà tal-manifestazzjonijiet li ġejjin fl-istess waqt: qtugħ ta' nifs/diffikultà biex tiehu n-nifs, fwawar/hmura/raxx, pressjoni baxxa jew pressjoni għolja, desaturazzjoni ta' ossiġnu, uġiġħ fis-sider, tertir u tqalligh/rimettar (ara wkoll sezzjoni 4.4 u <i>Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva/reazzjonijiet għall-infużjoni</i> fuq)
<i>Disturbi fis-sistema nervuza</i>	Enċefalopatija ipertensiva (rari hafna) (ara wkoll sezzjoni 4.4 u <i>Pressjoni għolja</i> f' sezzjoni 4.8) Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES - <i>Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome</i> ), (rari) (ara wkoll sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi vaskulari</i>	Mikroanġjopatija trombotika renali, li klinikament tista' tidher b'ħala proteina fl-awrina (mhux magħruf) b' użu fl-istess waqt ta' sunitinib jew mingħajru. Għall-aktar tagħrif dwar proteina fl-awrina ara sezzjoni 4.4 u <i>Proteina fl-awrina</i> f' sezzjoni 4.8.
<i>Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali</i>	Perforazzjoni tas-septum ta' l-imnieher (mhux magħruf) Pressjoni pulmonari għolja (mhux magħruf) Disfonija (komuni)
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Ulċera gastro-intestinali (mhux magħruf)
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	Perforazzjoni tal-marrara (mhux magħruf)
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Każijiet ta' Osteonekrozi tax-Xedaq (ONJ) kienu rrapportati f' pazjenti kkurati b' Avastin, li hafna minnhom sehhew f' pazjenti li kellhom fatturi ta' riskju identifikati għal ONJ, speċjalment espożizzjoni għal bisphosphonates fil-vini u/jew passat ta' mard tas-snien li kien jeħtieġ proċeduri invażivi fis-snien (ara wkoll sezzjoni 4.4) Każijiet ta' osteonekrosi mhux tax-xedaq kienu osservati f' pazjenti pedjatriċi kkurati b' Avastin (ara sezzjoni 4.8, <i>Popolazzjoni pedjatrika</i> )
<i>Disturbi kongenitali, familjali u ġenetiċi</i>	Kienu osservati każijiet ta' anormalitajiet fil-fetu f' nisa kkurati b' bevacizumab waħdu jew flimkien ma' kimoterapewtiċi embrijotossiċi magħrufa (ara sezzjoni 4.6)

\* jekk speċifikata, l-frekwenza ġiet derivata minn tagħrif minn provi kliniċi

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

L-ghola doża studjata fil-bniedem (20 mg/kg ta' piz tal-ġisem, ġol-vini kull ġimagħtejn) kienet assoċjata ma' emikranja qawwija f' bosta pazjenti.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi u immunomodulatori, sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħra, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01X C07

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Bevacizumab jehel ma' fattur ta' l-izvilupp ta' l-endotelju vaskulari uman (VEGF), il-mutur kruċjali ta' vaskulogenesi u ta' angjogenesi u b'hekk jimpedixxi lil VEGF milli jehel mar-riċetturi tiegħu, Flt-1 (VEGFR-1) u KDR (VEGFR-2), fuq il-wiċċ taċ-ċelluli ta' l-endotelju. Newtralizzazzjoni ta' l-attività bijoloġika ta' VEGF tregġa' lura l-vaskularizzazzjoni ta' tumuri, tinnormalizza l-vaskulatura tat-tumur li tibqa', u tinibixxi l-formazzjoni ta' vaskulatura ġdida tat-tumur, u b'hekk timpedixxi t-tkabbir tat-tumur.

#### Effetti farmakodinamiċi

L-ghotja ta' bevacizumab, jew l-antikorp mill-ġrieden li jiġi minnħu, lill-mudelli xenotransplant ta' kanċer fi ġrieden għerwiena wassal għall-attività estensiva kontra t-tumur f'kanċer uman, inkluż kolon, sider, frixa u prostata. Progressjoni metastatika tal-marda kienet imwaqqfa u l-permjabilità mikrovaskulari mnaqqsa.

#### Effikaċja klinika

#### Karċinoma tal-kolon jew tar-rektum li mmetastatizzat (mCRC)

Is-sigurtà u l-effikaċja tad-doża rakkomandata (5 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull ġimagħtejn) f'karċinoma metastatika tal-kolon jew rektum ġew studjati fi 3 provi kliniċi randomised u active-controlled f'taħlita ma' kimoterapija primarja bbażata fuq fluorinopyrimidine. Avastin kien ikkombinat ma' żewġ dożaġġi ta' kimoterapija:

- AVF2107g: Skeda ta' kull ġimgħa ta' irinotecan/bolus 5-fluorouracil/folinic acid (IFL) għal total ta' 4 ġimgħat ta' kull ċiklu ta' 6 ġimgħat (dożaġġ Saltz).
- AVF0780g: F'taħlita ma' 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) bħala bolus għal total ta' 6 ġimgħat ta' kull ċiklu ta' 8 ġimgħat (dożaġġ Roswell Park).
- AVF2192g: F'taħlita ma' 5-FU/FA bħala bolus għal total ta' 6 ġimgħat ta' kull ċiklu ta' 8 ġimgħat (dożaġġ Roswell Park) f'pazjenti li ma kienux l-aħjar kandidati għall-kura primarja b'irinotecan.

Saru tliet studji oħra b'bevacizumab f'pazjenti b'mCRC: -kura preferita (NO16966), kura sekondarja bl-ebda kura preċedenti b'bevacizumab (E3200), u kura sekondarja b'kura preċedenti b'bevacizumab wara progressjoni tal-marda b'kura preferita (ML18147). F'dawn l-istudji, bevacizumab kien mogħti fil-korsijiet ta' dożaġġ li gejjin, flimkien ma' FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatin), XELOX (capecitabine/oxaliplatin), u fluoropyrimidine/irinotecan u fluoropyrimidine/oxaliplatin:

- NO16966: Avastin 7.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull 3 ġimgħat flimkien ma' capecitabine orali u oxaliplatin (XELOX) ġol-vini jew Avastin 5 mg/kg kull ġimagħtejn flimkien ma' leucovorin u bolus ta' 5-fluorouracil, seġwit minn infużjoni ta' 5-fluorouracil, b'oxaliplatin (FOLFOX-4) ġol-vini.
- E3200: Avastin 10 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull ġimagħtejn flimkien ma' leucovorin u bolus ta' 5-fluorouracil, seġwit minn infużjoni ta' 5-fluorouracil, b'oxaliplatin (FOLFOX-4) ġol-vini f'pazjenti li qatt ma ħadu bevacizumab qabel.

- ML18147: Avastin 5.0 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull ġimagħtejn jew Avastin 7.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull 3 ġimghat flimkien ma' fluoropyrimidine/irinotecan jew fluoropyrimidine/oxaliplatin f'pazjenti bi progressjoni tal-marda wara kura preferita b'bevacizumab. L-użu ta' kors li fih irinotecan jew oxaliplatin kien maqlub skont l-użu ta' oxaliplatin jew irinotecan bhala kura preferita.

#### AVF2107g

Din kienet prova klinika randomised, double-blind u active-controlled ta' fażi III li stmat lil Avastin f'tahlita ma' IFL bhala kura primarja ta' karċinoma metastatika tal-kolon jew rektum. Tmien mija u tlettax-il pazjent kienu magħżula bl-addoċċ biex jirċievu IFL + placebo (Kategorija 1) jew IFL + Avastin (5 mg/kg kull ġimghatejn, Kategorija 2). It-tielet grupp ta' 110 pazjent irċieva 5-FU/FA+Avastin (Kategorija 3) bhala bolus. Kif is-sigurtà tad-dożaġġ ta' Avastin ma' IFL ġiet stabbilita u kkunsidrata bhala aċċettabli, ma baqghux jiddaħħlu pazjenti f'Kategorija 3 hekk kif kien speċifikat minn qabel. Kull kura tkomplet sal-progressjoni tal-marda. L-eta medja totali kienet ta' 59.4 sena; 56.6% tal-pazjenti kellhom performance status ECOG ta' 0, 43% kellhom valur ta' 1 u 0.4% kellhom valur ta' 2. 15.5% kienu rċeview radjuterapija minn qabel u 28.4% kimoterapija minn qabel.

L-ewwel varjabbli tal-effikaċja tal-prova kien is-sopravivenza totali. Iż-zjieda ta' Avastin ma' IFL wassal għal żjiediet statistikament sinnifikanti fis-sopravivenza totali, fis-sopravivenza mingħajr progressjoni u fir-rata ta' rispons totali (ara Tabella 4). Il-benefiċċju kliniku, hekk kif imkejjel mis-sopravivenza totali, deher f'kull sotto grupp ta' pazjenti speċifikat minn qabel, inkluż dawk magħżula skond l-età, sess, performance status, post tat-tumur primarju, numru ta' organi involuti u t-tul tal-marda metastatika.

Ir-rizultati ta' effikaċja ta' Avastin flimkien ma' kimoterapija b'IFL huma mnizzla f'Tabella 4.

**Tabella 4 Rizultati ta' effikaċja għall-prova AVF2107g**

	AVF2107g	
	Kategorija 1 IFL + placebo	Kategorija 2 IFL + Avastin <sup>a</sup>
Numru ta' pazjenti	411	402
Sopravivenza totali		
Ħin medjan (xhur)	15.6	20.3
95% CI	14.29 – 16.99	18.46 – 24.18
Hazard ratio <sup>b</sup>	0.660 (valur p = 0.00004)	
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Ħin medjan (xhur)	6.2	10.6
Hazard ratio	0.54 (valur p < 0.0001)	
Rata ta' Rispons totali		
Rata (%)	34.8	44.8
	(valur p = 0.0036)	

<sup>a</sup> 5 mg/kg kull ġimagħtejn.

<sup>b</sup> Relattiv għall-kategorija ta' kontroll.

Fost il-110 pazjent randomised għall-Kategorija 3 (5-FU/FA + Avastin) qabel it-twaqqif ta' din il-kategorija, is-sopravivenza medjana totali kienet ta' 18.3 xhur u s-sopravivenza bla progressjoni medjana kienet ta' 8.8 xhur.

#### AVF2192g

Din kienet prova klinika ta' fażi II randomised, double-blind u active-controlled li stmat l-effikaċja u s-sigurtà ta' Avastin f'tahlita ma' kimoterapija b'5-FU/FA għall-kura primarja ta' kanċer metastatiku



tal-kolon jew rektum f'pazjenti li ma kienux kandidati idejali għall-kura primarja b'irinotecan. Mija u hames pazjent magħzula bl-addoċċ għall-kategorija 5-FU/FA + plaċebo u 104 pazjent għall-kategorija 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg kull ġimagħtejn). Kull kura tkomplet sal-progressjoni tal-marda. Iż-żjeda ta' 5 mg/kg Avastin kull ġimagħtejn ma' 5-FU/FA wasslet għall-rati ta' rispons oġġettiv għola, iżjeda sinnifikanti fis-sopravivenza bla progressjoni, u tendenza għal sopravivenza itwal, meta mqabbla ma' kimoterapija b'5-FU/FA wehedha.

#### AVF0780g

Din kienet prova klinika ta' fażi II randomised, active-controlled u open-labelled li stmat lil Avastin f'taħlita ma' kimoterapija b' 5-FU/FA għall-kura primarja ta' kanċer metastatiku tal-kolon jew rektum. L-età medjana kienet ta' 64 sena. 19% tal-pazjenti rċevew kimoterapija minn qabel u 14% radjuterapija minn qabel. Wiehed u sebgħin pazjent kienu magħzula bl-addoċċ biex jingħataw 5-FU/FA bħala bolus jew 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg kull ġimagħtejn). It-tielet grupp ta' 33 pazjent irċevew 5-FU/FA + Avastin (10 mg/kg kull ġimagħtejn) bħala bolus. Pazjenti kienu kkurati sal-progressjoni tal-marda. Il-miri prinċipali tal-prova kienu r-rata oġġettiva ta' rispons u s-sopravivenza bla progressjoni. Iż-żjeda ta' Avastin 5 mg/kg kull ġimagħtejn ma' 5-FU/FA wassal għal rata oġġettiva ta' rispons għola, sopravivenza bla progressjoni itwal, u tendenza ta' sopravivenza itwal, meta mqabbla ma' kimoterapija b'5-FU/FA wehedha (ara Tabella 5). Dan it-tagħrif dwar l-effikaċja kien konsistenti mar-riżultati osservati fil-prova AVF2107g.

It-tagħrif dwar l-effikaċja mill-provi AVF0780g u AVF2192g li studjaw lil Avastin f'taħlita ma' kimoterapija b'5-FU/FA huma miġbura f'Tabella 5.

**Tabella 5 Riżultati dwar l-effikaċja għall-provi AVF0780g u AVF2192g**

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Avastin <sup>a</sup>	5-FU/FA + Avastin <sup>b</sup>	5-FU/FA + plaċebo	5-FU/FA + Avastin
Numru ta' pazjenti	36	35	33	105	104
Sopravivenza totali					
Ħin medjan (xhur)	13.6	17.7	15.2	12.9	16.6
95% CI				10.35 - 16.95	13.63 - 19.32
Hazard ratio <sup>c</sup>	-	0.52	1.01		0.79
Valur p		0.073	0.978		0.16
Sopravivenza mingħajr progressjoni					
Ħin medjan (xhur)	5.2	9.0	7.2	5.5	9.2
Hazard ratio		0.44	0.69		0.5
Valur p	-	0.0049	0.217		0.0002
Rata ta' Rispons totali					
Rata (%)	16.7	40.0	24.2	15.2	26
95% CI	7.0 - 33.5	24.4 - 57.8	11.7 - 42.6	9.2 - 23.9	18.1 - 35.6
Valur p		0.029	0.43		0.055
Tul tar-rispons					
Ħin medjan (xhur)	NR	9.3	5.0	6.8	9.2
25-75 perċentali (xhur)	5.5 - NR	6.1 - NR	3.8 - 7.8	5.59 - 9.17	5.88 - 13.01

<sup>a</sup> 5 mg/kg kull ġimagħtejn.

<sup>b</sup> 10 mg/kg kull ġimagħtejn.

<sup>c</sup> Relattiv għall-kategorija ta' kontroll.

NR = ma ntlahaqx.

#### NO16966

Din kienet prova klinika ta' fażi III, randomised, double-blind (għal bevacizumab), li nvestigat Avastin 7.5 mg/kg f'taħlita ma' capecitabine orali u oxaliplatin IV (XELOX), mogħti fuq skeda ta' kull 3 ġimgħat; jew Avastin 5 mg/kg f'taħlita ma' leucovorin u bolus ta' 5-fluorouracil, segwit minn

infużjoni ta' 5-fluorouracil, ma' oxaliplatin IV (FOLFOX-4), mogħti fuq skeda ta' kull ġimagħtejn. Il-prova kien fiha żewġ partijiet: parti tal-bidu b'żewġ kategoriji unblinded (l-ewwel Parti) fejn il-pazjenti kienu randomised f'żewġ gruppi ta' kura differenti (XELOX u FOLFOX-4) u parti sussegwenti b'4 kategoriji 2 x 2 fattorjali (Parti II) fejn il-pazjenti kienu randomised f'erba' gruppi ta' kura (XELOX + plaċebo, FOLFOX-4 + plaċebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4 + Avastin). Fit-tieni parti, t-tqassim tal-kura kien double-blind f'dak li jikkonċerna Avastin.

Madwar 350 pazjent kienu randomised f'kull waħda mill-erba' kategoriji ta' prova fit-tieni Parti tal-prova.

**Tabella 6 Korsijiet ta' kura fi prova NO16966 (mCRC)**

	Kura	Doża tal-bidu	Skeda
FOLFOX-4 jew FOLFOX-4 + Avastin	Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h	Oxaliplatin fl-ewwel ġurnata Leucovorin fl-ewwel u fit-tieni ġurnata Bolus/infużjoni ta' 5-fluorouracil IV, kull wieħed fl-ewwel u fit- tieni ġurnata
	Leucovorin	200 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h	
	5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus, 600 mg/m <sup>2</sup> IV 22 h	
	Plaċebo jew Avastin	5 mg/kg IV 30-90 min	Fl-ewwel ġurnata, qabel FOLFOX-4, kull ġimagħtejn
XELOX jew XELOX+ Avastin	Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h	Oxaliplatin fl-ewwel ġurnata Capecitabine orali bid għal ġimagħtejn (segwit b' ġimgha mingħajr kura)
	Capecitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> orali bid	
	Plaċebo jew Avastin	7.5 mg/kg IV 30-90 min	Fl-ewwel ġurnata, qabel XELOX, q 3 ġimghat
5-Fluorouracil: injezzjoni bolus IV minnufih wara leucovorin			

Il-parametru primarju ta' l-effikaċja tal-prova kien it-tul tas-sopravivenza mingħajr progressjoni. F'din il-prova, kien hemm żewġ oġġettivi primarji: biex jintwera li XELOX ma kienx inferjuri għal FOLFOX-4 u biex jintwera li Avastin f'taħlita ma' kimoterapija b'FOLFOX-4 jew XELOX kien superjuri għall-kimoterapija wehdedha. Iż-żewġ oġġettivi primarji ntlahqu:

- In-nuqqas ta' inferjorità tal-kategoriji li fihom XELOX meta mqabbla mal-kategoriji li fihom FOLFOX-4 fil-paragun totali ntweriet f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni u sopravivenza totali fil-popolazzjoni eliġibbli ta' qabel il-protokoll.
- Is-superjorità tal-kategoriji li fihom Avastin kontra l-kategoriji b'kimoterapija biss fil-paragun totali ntweriet f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni ITT (Tabella 7).

Analizi sekondarja tal-PFS, ibbażata fuq valutazzjonijiet tar-rispons ta' 'wara l-kura', ikkonfermat il-benefiċċju kliniku ta' superjorità sinifikanti għall-pazjenti kkurati b'Avastin (analizi mnizzla f'Tabella 7), konsistenti mal-benefiċċju statistikament sinifikanti osservat f'analizi miġbura.

**Tabella 7 Risultati importanti tal-effikaċja għall-analiżi tas-superjorità (popolazzjoni ITT, Prova NO16966)**

Mira (xhur)	FOLFOX-4 jew XELOX + plaċebo (n=701)	FOLFOX-4 jew XELOX + bevacizumab (n=699)	Valur P
<b>Mira primarja</b>			
PFS medjan**	8.0	9.4	0.0023
Hazard ratio (97.5% CI)	0.83 (0.72–0.95)		
<b>Miri sekondarji</b>			
PFS medjan (wara l-kura)**	7.9	10.4	<0.0001
Hazard ratio (97.5% CI)	0.63 (0.52-0.75)		
Rata ta' Rispons totali (valutazzjoni invest.)**	49.2%	46.5%	
Sopravivenza totali medjana*	19.9	21.2	0.0769
Hazard ratio (97.5% CI)	0.89 (0.76-1.03)		

\* Analizi tas-sopravivenza totali fit-twaqqif kliniku fil-31 ta' Jannar 2007

\*\* Analizi primarja fit-twaqqif kliniku fil-31 ta' Jannar 2006

<sup>a</sup> relattiv għall-kategorija ta' kontroll

Fis-sottogrupp ta' kura b' FOLFOX, il-PFS medjan kien 8.6 xhur fil-pazjenti kkurati bil-plaċebo u 9.4 xhur fil-pazjenti kkurati b' bevacizumab, HR = 0.89, 97.5% CI = [0.73 ; 1.08]; valur p = 0.1871, ir-risultati li jikkorrispondu fis-sottogrupp ta' kura b' XELOX ikunu 7.4 kontra 9.3 xhur, HR = 0.77, 97.5% CI = [0.63; 0.94]; valur p = 0.0026.

Il-medjan tas-sopravivenza globali kien 20.3 xahar fil-pazjenti kkurati bil-plaċebo u 21.2 xahar fil-pazjenti kkurati b' bevacizumab fis-sottogrupp ta' kura b' FOLFOX, HR=0.94, 97.5% CI = [0.75 ; 1.16]; valur p = 0.4937, ir-risultati li jkkorrispondu fis-sottogrupp ta' kura b' XELOX, ikunu 19.2 kontra 21.4 xahar, HR = 0.84, 97.5% CI = [0.68 ; 1.04]; valur p = 0.0698.

#### *ECOG E3200*

Din kienet prova ta' fażi III, randomised, ikkontrollata b' mod attiv, open-label li nvestigat Avastin 10 mg/kg f' taħlita ma' leucovorin b' bolus ta' 5-fluorouracil u wara infużjoni ta' 5-fluorouracil, b' oxaliplatin IV (FOLFOX-4), mogħti fuq skeda ta' kull ġimagħtejn f' pazjenti kkurati minn qabel (it-tieni linja) b' kanċer avanzat tal-kolorektum. Fil-kategoriji tal-kimoterapija, il-kors ta' FOLFOX-4 uża l-istess doži u skeda kif muri f' Tabella 6 għall-prova NO16966.

Il-parametru primarju ta' l-effikaċja tal-prova kien is-sopravivenza totali, definit bhala l-hin mir-randomisation sal-mewt minn kull kawża. Tmin mija u disgħa u għoxrin pazjent kienu randomised (292 FOLFOX-4, 293 Avastin + FOLFOX-4 u 244 b' monoterapija ta' Avastin). Iż-żjeda ta' Avastin ma' FOLFOX-4 wasslet f' titwil statistikament sinifikanti tas-sopravivenza. Kien osservat ukoll titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza mingħajr progressjoni u fir-rata ta' rispons oġġettiv (ara Tabella 8).

**Tabella 8** Rizultati ta' l-effikaċja għall-prova E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin <sup>a</sup>
Numru ta' pazjenti	292	293
Sopravivenza totali		
Medjan (xhur)	10.8	13.0
95% CI	10.12 – 11.86	12.09 – 14.03
Hazard ratio <sup>b</sup>	0.751 (valur p = 0.0012)	
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Medjan (xhur)	4.5	7.5
Hazard ratio	0.518 (valur p < 0.0001)	
Rata ta' rispons ogġettiv		
Rata	8.6%	22.2%
	(valur p < 0.0001)	

<sup>a</sup> 10 mg/kg kull ġimagħtejn

<sup>b</sup> Relattiv għall-kategorija ta' kontroll

Ma kienet osservata l-ebda differenza sinifikanti fit-tul tas-sopravivenza totali bejn pazjenti li rċevew monoterapija ta' Avastin meta mqabbel ma' pazjenti kkurati b'FOLFOX-4. Sopravivenza mingħajr progressjoni u rata ta' rispons ogġettiv kienu inferjuri fil-kategorija ta' monoterapija ta' Avastin meta mqabbel mal-kategorija ta' FOLFOX-4.

#### *ML18147*

Din kienet prova ta' Fażi III randomised, ikkontrollata u open-label li nvestigat Avastin 5.0 mg/kg kull ġimagħtejn jew 7.5 mg/kg kull 3 ġimgħat flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine kontra kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine waħedha f'pazjenti b'mCRC li kellhom progressjoni fuq kors ta' kura preferita li kien fih bevacizumab.

Pazjenti b'mCRC ikkonfermat istoloġikament u bi progressjoni tal-marda kienu randomised 1:1 fi żmien 3 xhur wara l-waqfien ta' terapija preferita ta' bevacizumab biex jirċievu kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine/oxaliplatin jew fluoropyrimidine/irinotecan (kimoterapija maqluba skont il-kimoterapija preferita) flimkien ma' bevacizumab jew mingħajru. Il-kura ingħatat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. Il-kejl tar-rizultat primarju kien is-sopravivenza globali definita bħala ż-żmien minn meta kienu randomised sa mewt minn kwalunkwe kawża.

Total ta' 820 pazjent kienu randomised. Iz-żieda ta' bevacizumab ma' kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine wasslet għal titw il statistikament sinifikanti fis-sopravivenza f'pazjenti b'mCRC li kellhom progressjoni fuq kors ta' kura preferita li kien fih bevacizumab (ITT = 819) (ara Tabella 9).

**Tabella 9 Rizultati tal-Effikaċja għal Studju ML18147 (popolazzjoni ITT)**

	ML18147	
	kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine/irinotecan jew fluoropyrimidine/oxaliplatin	kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine/irinotecan jew fluoropyrimidine/oxaliplatin + Avastin <sup>a</sup>
Numru ta' Pazjenti	410	409
<b>Sopravivenza Totali</b>		
Medjan (xhur)	9.8	11.2
Proporzjon ta' periklu (Intervall ta' kunfidenza ta' 95%)	0.81 (0.69, 0.94) (valur p = 0.0062)	
<b>Sopravivenza Mingħajr Progressjoni</b>		
Medjan (xhur)	4.1	5.7
Proporzjon ta' periklu (Intervall ta' kunfidenza ta' 95%)	0.68 (0.59, 0.78) (valur p < 0.0001)	
<b>Rata ta' Rispons Ogġettiv (ORR)</b>		
Pazjenti inklużi fl-analiżi	406	404
Rata	3.9%	5.4%
	(valur p = 0.3113)	

<sup>a</sup> 5.0 mg/kg kull ġimagħtejn jew 7.5 mg/kg kull 3 ġimgħat

Kien osservat ukoll titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza mingħajr progressjoni. Ir-rata ta' rispons ogġettiv kienet baxxa fiż-żewġ gruppi ta' kura u d-differenza ma kinitx sinifikanti.

Fi studju E3200 intużat doża ekwivalenti għal 5 mg/kg/ġimgħa ta' bevacizumab f'pazjenti li qatt ma hadu bevacizumab qabel, waqt li fi studju ML18147 intużat doża ekwivalenti għal 2.5 mg/kg/ġimgħa ta' bevacizumab f'pazjenti li qabel kienu kkurati b'bevacizumab. Paragun bejn il-provi tad-dejta tal-effikaċja u s-sigurtà huwa limitat minn differenzi bejn dawn l-istudji, l-aktar notevoli fil-popolazzjonijiet ta' pazjenti, esponiment preċedenti għal bevacizumab u korsijiet ta' kimoterapija. Id-dożi ekwivalenti għal 5 mg/kg/ġimgħa u 2.5 mg/kg/ġimgħa ta' bevacizumab it-tnejn ipprovdew benefiċċju statistikament sinifikanti rigward OS (HR ta' 0.751 fl-istudju E3200; HR ta' 0.81 fl-istudju ML18147) u PFS (HR ta' 0.518 fl-istudju E3200; HR ta' 0.68 fl-istudju ML18147). F'termini ta' sigurtà, kien hemm inċidenza globali oġhla ta' AEs ta' Grad 3-5 fl-istudju E3200 meta mqabbel mal-istudju ML18147.

#### Kanċer tas-sider li mmetastatizza (mBC)

Żewġ provi kbar ta' Fazi III kienu maħsuba biex jinvestigaw l-effett tal-kura ta' Avastin flimkien ma' żewġ sustanzi ndividwali ta' kimoterapija, kif imkejjel mill-mira primarja ta' PFS. Titjib klinikament u statistikament sinifikanti f'PFS kien osservata fiż-żewġ provi.

Ir-rizultati ta' PFS għas-sustanzi ndividwali ta' kimoterapija inklużi fl-indikazzjoni huma miġbura fil-qosor taht:

- Studju E2100 (paclitaxel)
  - Żjeda medjana f'PFS 5.6 xhur, HR 0.421 (p < 0.0001, 95% CI 0.343 ; 0.516)
- Study AVF3694g (capecitabine)
  - Żjeda medjana f'PFS 2.9 xhur, HR 0.69 (p = 0.0002, 95% CI 0.56 ; 0.84)

Aktar dettalji għal kull studju u r-rizultati huma pprovduti taht.

*ECOG E2100*

Prova E2100 kienet prova klinika open-label, randomised, ikkontrollata b' mod attiv u multicentre li evalwat Avastin flimkien ma' paclitaxel għal kanċer tas-sider rikorrenti lokalment jew li mmetastatizza f' pazjenti li ma kienux i rċievew kimoterapija minn qabel għall-mard metastatiku jew rikorrenti lokalment. Il-pazjenti kienu randomised għal paclitaxel waħdu (90 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' siegħa darba fil-gimgha għal tlieta minn erba' gimghat) jew flimkien ma' Avastin (10 mg/kg infużjoni IV kull gimmagħtejn). Terapija ormonali minn qabel għall-kura ta' mard metastatiku kienet permessa. Terapija awżiljarja b' taxane kienet permessa biss jekk intemmett ta' l-anqas 12-il xahar qabel il-bidu tal-prova. Minn 722 pazjent fil-prova, il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom marda negattiva għal HER2 (90%), b' numru żgħir ta' pazjenti bi stat HER2 mhux magħruf (8%) jew ikkonfermat bħala pożittiv (2%), li kienu kkurati minn qabel jew ikkunsidrati bħala mhux adattati għal terapija b' trastuzumab. Barra minn hekk, 65% tal-pazjenti kienu rċievew kimoterapija awżiljarja, inkluż 19% b' taxanes minn qabel u 49% b' anthracyclines minn qabel. Pazjenti b' metastasi fis-sistema nervuża ċentrali, inkluż leżjonijiet fil-moħħ ikkurati minn qabel jew li tnehhew b' kirurgija, kienu esklużi.

Fil-prova E2100, il-pazjenti kienu kkurati sal-progressjoni tal-marda. F' sitwazzjonijiet fejn kien meħtieġ twaqqif bikri tal-kimoterapija, il-kura b' Avastin bħala sustanza waħedha tkomplet sal-progressjoni tal-marda. Il-karatteristiċi tal-pazjenti fil-gruppi tal-prova kienu simili. Il-mira primarja ta' din il-prova kienet sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS), ibbażata fuq ir-rapport ta' l-investigaturi dwar il-prova tal-progressjoni tal-marda. Barra dan, twettqet ukoll analiżi ndipendenti tal-mira primarja. Ir-riżultati ta' din il-prova huma pprezentati f' tabella 10.

**Tabella 10 Riżultati ta' l-effikaċja fil-prova E2100:**

Sopravivenza mingħajr progressjoni				
	Valutazzjoni ta' l-investigatur*		valutazzjoni IRF	
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avasti n (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avasti n (n=368)
PFS Medjan (xhur)	5.8	11.4	5.8	11.3
HR (95% CI)	0.421 (0.343 ; 0.516)		0.483 (0.385 ; 0.607)	
Valur p	<0.0001		<0.0001	
Rati ta' rispons (għall-pazjenti b' marda li tista' titkejjel)				
	Valutazzjoni ta' l-investigatur		valutazzjoni IRF	
	Paclitaxel (n=273)	Paclitaxel/Avasti n (n=252)	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/Avasti n (n=229)
% ta' pazjenti b' rispons oġġettiv	23.4	48.0	22.2	49.8
Valur p	<0.0001		<0.0001	

\* analiżi primarja

Sopravivenza globali		
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)
OS Medjan (xhur)	24.8	26.5
HR (95% CI)	0.869 (0.722 ; 1.046)	
Valur p	0.1374	

Il-benefiċċju kliniku ta' Avastin kif imkejjel mill-PFS intwera fis-sottogruppi taht studju, speċifikati minn qabel, kollha (inkluż intervall mingħajr il-marda, numru ta' postijiet b' metastasi, kimoterapija awżiljarja li nġhatat minn qabel, u stat ta' riċettur għall-estrogen (ER).

### *AVF3694g*

Studju AVF3694g kienet prova ta' Fazi III, multicentre, randomised u kkontrollata bil-plaċebo maħsuba biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' Avastin flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' kimoterapija flimkien ma' plaċebo bħala kura primarja għall-pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider negattiv għal HER2 jew rikorrenti lokament.

Kimoterapija kienet magħżul skont id-diskrezzjoni tal-investigatur qabel randomisation f'proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu kimoterapija u Avastin jew kimoterapija u plaċebo. L-għażliet ta' kimoterapija kienu jinkludu, capecitabine, taxane (paclitaxel imwaħħal mal-proteini, docetaxel), sustanzi bbażati fuq anthracycline (doxorubicin/ cyclophosphamide, epirubicin/ cyclophosphamide, 5-fluorouracil/ doxorubicin/ cyclophosphamide, 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide) mogħtija kull tliet ġimgħat (q3w). Avastin jew plaċebo ingħata f'doża ta' 15 mg/kg q3w.

Dan l-istudju kien jinkludi fazi ta' kura blinded, fazi mhux obligatorja open-label wara l-progressjoni, u fazi ta' sopravivenza ta' wara. Matul il-fazi ta' kura blinded, il-pazjenti rċevew kimoterapija u l-prodott mediċinali (Avastin jew plaċebo) kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda, sa tossiċità li tillimita l-kura, jew mewt. Hekk kif isseħħ progressjoni tal-marda dokumentata, pazjenti li daħlu fil-fazi mhux obligatorja open-label jkunu jistgħu jirċievu Avastin open-label flimkien ma' firxa wiesgħa ta' terapiji tat-tieni preferenza.

Saret analiżi statistika indipendenti għal 1) pazjenti li rċevew capecitabine flimkien ma' Avastin jew plaċebo; 2) pazjenti li rċevew terapija ibbażata fuq taxane jew terapija bbażata fuq anthracycline flimkien ma' Avastin jew plaċebo. Il-mira primarja tal-istudju kienet PFS skont il-valutazzjoni tal-investigatur. Barra dan, il-mira primarja kienet evalwata wkoll minn kumitat ta' analiżi ndipendenti (IRC).

Ir-rizultati ta' dan l-istudju mill-analiżi finali definita fil-protokoll għal sopravivenza mingħajr progressjoni u rati ta' rispons għall-ko-orti ta' capecitabine mmexxi b'mod indipendenti ta' Studju AVF3694g huma pprezentati f'Tabella 11. Hemm ipprezentat ukoll rizultati minn analiżi esploratorja ta' sopravivenza globali li jinkludu 7 xhur oħra ta' visti ta' wara (madwar 46% tal-pazjenti kienu mietu). Il-persentaġġ ta' pazjenti li rċevew Avastin fil-fazi open-label kien ta' 62.1% fil-grupp ta' capecitabine + plaċebo u 49.9% fil-grupp ta' capecitabine + Avastin.

**Tabella 11 Riżultati tal-effikaċja għall-istudju AVF3694g: – Capecitabine<sup>a</sup> u Avastin/Plaċebo (Cap+ Avastin/PI)**

Sopravivenza mingħajr progressjoni <sup>b</sup>				
	Valutazzjoni tal-Investigatur		Valutazzjoni IRC	
	Cap + PI (n=206)	Cap + Avastin (n=409)	Cap + PI (n=206)	Cap + Avastin (n=409)
PFS medjana (xhur)	5.7	8.6	6.2	9.8
Proporzjon ta' periklu vs grupp tal-plaċebo (95% CI)	0.69 (0.56; 0.84)		0.68 (0.54; 0.86)	
valur p	0.0002		0.0011	
Rata ta' rispons (għall-pazjenti b' marda li tista' tikejjel) <sup>b</sup>				
	Cap + PI (n= 161)		Cap + Avastin (n=325)	
% ta' pazjenti b' rispons oġġettiv	23.6		35.4	
valur p	0.0097			
Sopravivenza globali <sup>b</sup>				
HR (95% CI)	0.88 (0.69; 1.13)			
valur p (esploratorju)	0.33			

<sup>a</sup> 1000 mg/m<sup>2</sup> orali darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata mogħtija kull 3 ġimgħat

<sup>b</sup> Analizi stratifikata kienet tinkludi l-avvenimenti kollha ta' progressjoni u mewt minbarra daww fejn terapija mhux skont il-protokoll (NPT) inbdiet qabel il-progressjoni dokumentata; dejta minn daww il-pazjenti kienet iċċensurata fl-aħħar valutazzjoni tat-tumur qabel il-bidu ta' NPT.

Saret analiżi mhux stratifikata ta' PFS (evalwata mill-investigatur) li ma ċċensuratx terapija mhux skont il-protokoll qabel il-progressjoni tal-marda. Ir-riżultati ta' dawn l-analiżi kienu simili hafna għar-riżultati ta' PFS primarja.

### Kanċer fil-pulmun taċ-ċelluli mhux zġħar (NSCLC)

#### *Trattament ippreferut ta' NSCLC mhux skwamuż f'kombinazzjoni ma' kimoterapija bbażata fuq platinum*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Avastin, flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq platinum, fil-kura primarja ta' pazjenti b' kanċer fil-pulmun mhux skwamuż, taċ-ċelluli mhux zġħar (NSCLC), kienu nvestigati fil-provi E4599 u BO17704. Intwera benefiċċju globali ta' sopravvivenza fil-prova E4599 b' doża ta' 15 mg/kg/q3wk ta' bevacizumab. Prova BO17704 uriet li kemm doża ta' 7.5 mg/kg/q3wk ta' bevacizumab, kif ukoll dik ta' 15 mg/kg/q3wk, jżidu s-sopravivenza bla progressjoni u r-rata ta' rispons.

#### *E4599*

E4599 kienet prova klinika open-label, randomised, ikkontrollata b' mod attiv, li saret f' hafna ċentri li vvalutat Avastin bħala kura primarja ta' pazjenti b' NSCLC avanzat lokalment (stadju IIIb b' effużjoni plewrali malinni), metastatiku jew rikorrenti minbarra istoloġija bi predominanza ta' ċelluli skwamużi. Il-pazjenti kienu randomised għal kimoterapija bbażata fuq platinum (paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>) u carboplatin AUC = 6.0, it-tnejn permezz ta' infużjoni IV (PC) fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 3-ġimgħat sa 6 ċikli jew PC flimkien ma' Avastin b' doża ta' 15 mg/kg bħala infużjoni IV fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 3-ġimgħat. Wara t-tmiem tas-sitt ċikli ta' kimoterapija b' carboplatin-paclitaxel jew mat-twaqqif prematur tal-kimoterapija, pazjenti fil-grupp ta' Avastin + carboplatin-paclitaxel komplew jirċevu Avastin bħala sustanza waħedha kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-mard. 878 pazjent kienu randomised għaż-żewġ gruppi.



Waqf il-prova, mill-pazjenti li rċevew il-kura ta' prova, 32.2% (136/422) tal-pazjenti rċevew 7-12-il għotja ta' Avastin u 21.1% (89/422) tal-pazjenti rċevew 13 jew aktar għotjiet ta' Avastin.

Il-mira primarja kienet it-tul ta' sopravivenza. Ir-rizultati huma mnizzla f' Tabella 12.

**Tabella 12** Rizultati ta' l-effikaċja għall-prova E4599

	Grupp 1 Carboplatin/ Paclitaxel	Grupp 2 Carboplatin/ Paclitaxel + Avastin 15 mg/kg q 3 gimghat
Numru ta' pazjenti	444	434
Sopravivenza totali		
Medjan (xhur)	10.3	12.3
Hazard ratio	0.80 (p=0.003) 95% CI (0.69; 0.93)	
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Medjan (xhur)	4.8	6.4
Hazard ratio	0.65 (p<0.0001) 95% CI (0.56; 0.76)	
Rata ta' rispons totali		
Rata (persentaġġ)	12.9	29.0 (p<0.0001)

F' analiżi esploratorja, id-daqs tal-benefiċċju ta' Avastin fuq is-sopravivenza totali kienet inqas evidenti fis-sottogrupp ta' pazjenti li ma kellhomx istoloġija ta' adenokarċinoma.

#### BO17704

Prova BO17704 kienet prova ta' fażi III randomised u double-blind ta' Avastin flimkien ma' cisplatin u gemcitabine kontra placebo, cisplatin u gemcitabine f' pazjenti b' NSCLC mhux skwamuż lokalment avanzat (stadju IIIb b' metastasi fil-glandoli limfatiċi supraklavikulari jew b' effużjoni malinni plewrali jew perikardijaka), metastatiku jew rikurrenti, li ma rċevewx kimoterapija minn qabel. Il-mira primarja kienet sopravivenza mingħajr progressjoni, miri sekondarji għall-prova kienu jinkludu t-tul tas-sopravivenza totali.

L-pazjenti kienu randomised għal kimoterapija bbażata fuq platinum, cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> infużjoni fil-vini fl-ewwel gurnata u gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> infużjoni fil-vini fl-ewwel u fit-tmin gurnata ta' kull ċiklu ta' 3 gimghat sa 6 ċikli (CG) ma' placebo jew CG ma' Avastin f' doża ta' 7.5 jew 15 mg/kg infużjoni IV fl-ewwel gurnata ta' kull ċiklu ta' 3 gimghat. Fil-gruppi b' Avastin, il-pazjenti setgħu jirċievu Avastin bħala sustanza waħedha kull 3 gimghat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Rizultati tal-prova juru li 94% (277 / 296) tal-pazjenti eliġibbli komplew jirċievu bevacizumab bħala sustanza waħedha f' ċiklu 7. Proporzjoni għoli ta' pazjenti (madwar 62%) komplew biex irċevew varjetà ta' terapiji kontra l-kanċer mhux speċifikati fil-protokol, u dan għandu mnejn kellu effett fuq l-analiżi tas-sopravivenza totali.

Ir-rizultati ta' l-effikaċja huma mnizzla f' Tabella 13.

**Tabella 13** Rizultati ta' l-effikaċja għall-prova BO17704

	Cisplatin/Gemcitabine + plaċebo	Cisplatin/Gemcitabine + Avastin 7.5 mg/kg q 3 ġimgħat	Cisplatin/Gemcitabine + Avastin 15 mg/kg q 3 ġimgħat
Numru ta' pazjenti	347	345	351
Sopravivenza mingħajr progressjoni Medjan (xhur) Hazard ratio	6.1	6.7 (p = 0.0026) 0.75 [0.62; 0.91]	6.5 (p = 0.0301) 0.82 [0.68; 0.98]
L-Ahjar rata ta' rispons totali <sup>a</sup>	20.1%	34.1% (p < 0.0001)	30.4% (p = 0.0023)

<sup>a</sup> pazjenti b'marda li tista titkejjel fil-linja bażi

<b>Sopravivenza totali</b>			
Medjan (xhur)	13.1	13.6 (p = 0.4203)	13.4 (p = 0.7613)
Hazard ratio		0.93 [0.78; 1.11]	1.03 [0.86, 1.23]

*Trattament ippreferut ta' NSCLC mhux skwamuż b' mutazzjonijiet li jattivaw EGFR f' kombinazzjoni ma' erlotinib*

#### JO25567

Studju JO25567 kien studju ta' Fażi II, randomized, open-label u b'aktar minn ċentru wiehed li twettaq fil-Ġappun biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' Avastin użat flimkien ma' erlotinib f' pazjenti b' NSCLC mhux skwamuż b' mutazzjonijiet li jattivaw lil EGFR (tneħħija ta' exon 19 jew mutazzjoni L858R ta' exon 21) li ma kinux irċevew terapija sistemika minn qabel għall-marda ta' Stadju IIIB/IV jew rikorrenti.

Il-punt finali primarju kien sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) ibbażat fuq valutazzjoni ta' analiżi indipendenti. Punti finali sekondarji kienu jinkludu sopravivenza globali, rata ta' rispons, rata ta' kontroll tal-marda, tul tar-rispons u sigurtà.

L-istat ta' mutazzjoni ta' EGFR kien determinat għal kull pazjent qabel l-itestjar tal-pazjent u 154 pazjent kienu randomised biex jirċievu erlotinib + Avastin (erlotinib 150 mg mill-halq kuljum + Avastin [15 mg/kg IV kull 3 ġimgħat]) jew monoterapija ta' erlotinib (150 mg mill-halq kuljum) sal-progressjoni tal-marda (PD – *disease progression*) jew sa tossiċità inaċċettabbli. Fin-nuqqas ta' PD, it-twaqqif ta' komponent wiehed tat-trattament tal-istudju fil-grupp ta' erlotinib + Avastin ma wassalx għat-twaqqif tal-komponent l-ieħor tat-trattament tal-istudju kif speċifikat fil-protokoll tal-istudju.

Ir-riżultati tal-effikaċja tal-istudju huma pprezentati f' Tabella 14.

**Tabella 14 Riżultati tal-effikaċja għall-istudju JO25567**

	<b>Erlotinib N = 77<sup>#</sup></b>	<b>Erlotinib + Avastin N = 75<sup>#</sup></b>
<b>PFS<sup>^</sup></b> (xhur)		
Medjan	9.7	16.0
HR (CI ta' 95%)	0.54 (0.36; 0.79)	
Valur p	0.0015	
<b>Rata ta' Rispons Globali</b>		
Rata (n)	63.6% (49)	69.3% (52)
Valur p	0.4951	
<b>Sopravivenza totali*</b> (xhur)		
Medjan	47.4	47.0
HR (CI ta' 95%)	0.81 (0.53; 1.23)	
Valur p	0.3267	

# Total ta' 154 pazjent (Stat ta' Hila ta' ECOG ta' 0 jew 1) kienu randomised. Madankollu tnejn mill-pazjenti randomised waqfu mill-istudju qabel ma rċevew kwalunkwe trattament tal-istudju

<sup>^</sup> Analizi indipendenti u blinded (analizi primarja definita mill-protokoll)

\* Analizi esploratorja: analizi finali ta' OS fil-cut-off kliniku fil-31 ta' Ottubru 2017, madwar 59% tal-pazjenti kienu mietu.

CI, interval ta' kunfidenza; HR, Proporzjon ta' periklu minn analizi ta' regressjoni Cox mhux stratifikata; NR, ma ntlahaqx.

#### Kanċer avvanzat u/jew metastatiku taċ-ċelluli renali (mRCC)

##### *Avastin flimkien ma' interferon alfa-2a għall-kura primarja ta' kanċer avvanzat u/jew metastatiku taċ-ċelluli renali (BO17705)*

Din kienet prova ta' fazi III, randomised u double-blind imwettqa biex tivvaluta l-effikaċja u s-sigurtà ta' Avastin flimkien ma' interferon (IFN) alfa-2a kontra IFN alfa-2a waħdu bħala kura primarja f' mRCC. Is-649 pazjent randomised (641 ikkurati) kellhom Karnofsky Performance Status (KPS) ta'  $\geq 70\%$ , l-ebda metastasi fis-CNS u funzjoni ta' l-organi adegwata. Il-pazjenti kienu nefrotomizzati minhabba karċinoma primarja taċ-ċelluli renali. Avastin 10 mg/kg inghata kull ġimagħtejn sal-progressjoni tal-marda. IFN alfa-2a inghata sat-52 ġimgħa jew sal-progressjoni tal-marda f' doża rakkomandata tal-bidu ta' 9 MIU tliet darbiet fil-ġimgħa, li tippermetti tnaqqis fid-doża għal 3 MIU tliet darbiet fil-ġimgħa f' 2 passi. Pazjenti kienu stratifikati skond il-pajjiż u l-puntegġ Motzer u l-gruppi ta' kura ġew murija li kienu bilanċjati sew għall-fatturi pronjoſtiċi.

Il-mira primarja kienet sopravivenza globali, b' miri sekondarji għall-prova inkluż sopravivenza mingħajr progressjoni. Iz-żjieda ta' Avastin ma' IFN-alpha-2a ziedet PFS u r-rata ta' rispons oġġettiv tat-tumur b' mod sinifikanti. Dawn ir-riżultati kienu kkonfermati permezz ta' analizi radjologika indipendenti. Madankollu, iz-żjieda fil-mira primarja ta' sopravivenza globali b' xahrejn ma kienet sinifikanti (HR= 0.91). Proporzjon għoli ta' pazjenti (madwar 63% IFN/plaċebo; 55% Avastin/IFN) irċevew varjetà ta' terapiji mhux speċifikati kontra l-kanċer wara l-prova, inkluż sustanzi anti-neoplastiċi, li setgħu kellhom effett fuq l-analizi tas-sopravivenza globali.

Ir-riżultati ta' l-effikaċja huma pprezentati f'Tabella 15.

**Tabella 15 Riżultati ta' l-effikaċja għall-prova BO17705**

	BO17705	
	Plaċebo+ IFN <sup>a</sup>	Bv <sup>b</sup> + IFN <sup>a</sup>
Numru ta' pazjenti	322	327
Sopravivenza mingħajr progressjoni Medjan (xhur) Hazard ratio 95% CI	5.4	10.2
	0.63 0.52, 0.75 (valur p < 0.0001)	
Rata oġġettiva ta' rispons (%) f'pazjent b'marda li titkejjel n Rata ta' rispons	289 12.8%	306 31.4%
	(valur p < 0.0001)	

<sup>a</sup> Interferon alfa-2a 9 MIU 3x/ġimgħa

<sup>b</sup> Bevacizumab 10 mg/kg q ġimgħtejn

Sopravivenza globali Medjan (xhur) Hazard ratio 95% CI	21.3	23.3
	0.91 0.76, 1.10 (valur p 0.3360)	

Mudell esploratorju multivarjabbli ta' rigressjoni Cox bl-użu ta' selezzjoni b'lura indika li l-fatturi pronostiċi fil-linja bażi li ġejjin kienu assoċjati b'mod qawwi mas-sopravivenza b'mod mhux dipendenti mill-kura: sess, għadd ta' ċelluli bojod fid-demem, plejtlits, telf fil-piż tal-ġisem fis-6 xhur qabel id-dhul fil-prova, numru ta' siti metastatiċi, għadd ta' l-itwal dijametru tal-leżjonijiet immirati, punteġġ ta' Motzer. Aġġustament għal dawn il-fatturi fil-linja bażi irriżulta f'hazard ratio tal-kura ta' 0.78 (95% CI [0.63;0.96], p = 0.0219), li jindika tnaqqis ta' 22% fir-riskju ta' mewt għall-pazjenti fil-grupp ta' Avastin+ IFN alfa-2a meta mqabbel mal-grupp ta' IFN alfa-2a.

Sebgha u disgħin (97) pazjent fil-grupp ta' IFN alfa-2a u 131 pazjent fil-grupp ta' Avastin naqqsu d-doża ta' IFN alfa-2a minn 9 MIU għal 6 jew 3 MIU tliet darbiet fil-ġimgħa kif speċifikat minn qabel fil-protokoll. Tnaqqis fid-doża ta' IFN alfa-2a ma deherx li għandu effett fuq l-effikaċja tat-taħlita ta' Avastin u IFN alfa-2a ibbażat fuq rati ta' PFS mingħajr avvenimenti maż-żmien, kif muri minn analiżi ta' sottogrupp. Il-131 pazjent fil-grupp ta' Avastin + IFN alfa-2a li naqqsu u żammew id-doża ta' IFN alfa-2a f'6 jew 3 MIU waqt il-prova, wrew rati ta' PFS mingħajr avvenimenti wara 6, 12 u 18-il xahar ta' 73, 52 u 21% rispettivament, meta mqabbel ma' 61, 43 u 17% fil-popolazzjoni totali ta' pazjenti li kienu qed jirċievu Avastin + IFN alfa-2a.

#### AVF2938

Din kienet prova klinika randomised, double-blind u ta' fażi II li nvestigat Avastin 10 mg/kg fi skeda ta' kull ġimgħtejn bl-istess doża ta' Avastin flimkien ma' 150 mg erlotinib kuljum, f'pazjenti b'RCC metastatiku taċ-ċelluli ċari. Total ta' 104 pazjent kienu randomised għall-kura f'din il-prova, 53 għal Avastin 10 mg/kg kull ġimgħtejn u plaċebo u 51 għal Avastin 10 mg/kg kull ġimgħtejn u erlotinib 150 mg kuljum. L-analiżi tal-mira primarja ma wriet l-ebda differenza bejn il-grupp b'Avastin + Placebo u l-grupp b'Avastin + Erlotinib (PFS medjan 8.5 kontra 9.9 xhur). Seba' pazjenti f'kull grupp ta' kura kellhom rispons oġġettiv. Iż-żjeda ta' erlotinib ma' bevacizumab ma wasslitx għal titjib f'OS (HR = 1.764; p=0.1789), tul tar-rispons oġġettiv (6.7 vs 9.1 xhur) jew hin sal-progressjoni tas-sintomi (HR = 1.172; p = 0.5076).

### AVF0890

Din kienet prova randomised ta' fazi II li saret biex tqabbell l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab kontra l-plaċebo. Total ta' 116-il pazjent kienu randomised biex jirċievu bevacizumab 3 mg/kg kull ġimagħtejn (n=39), 10 mg/kg kull ġimagħtejn; (n=37), jew plaċebo (n=40). Analizi interim uriet li kien hemm titwil sinifikanti tal-hin sal-progressjoni tal-marda fil-grupp ta' 10 mg/kg kif mqabbell mal-grupp tal-plaċebo (hazard ratio, 2.55; p<0.001). Kien hemm differenza żgħira, kemm kemm sinifikat, bejn il-hin sal-progressjoni tal-marda fil-grupp ta' 3 mg/kg u dak fil-grupp tal-plaċebo (hazard ratio, 1.26; p=0.053). Erba' pazjenti kellhom rispons ogġettiv (parzjali), u dawn kollha kienu rċievew id-doża ta' 10 mg/kg bevacizumab; l-ORR għad-doża ta' 10 mg/kg kien ta' 10%.

### Kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan u kanċer primarju tal-peritonew

#### *Kura preferita ta' kanċer tal-ovarji*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Avastin fil-kura preferita ta' pazjenti b'kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew kienu studjati f'żewġ provi ta' fazi III (GOG-0218 u BO17707) li evalwaw l-effett taż-żjieda ta' Avastin ma' carboplatin u paclitaxel meta mqabbla ma' kors ta' kimoterapija waħedha.

#### *GOG-0218*

L-istudju GOG-0218 kien studju ta' fazi III, multiċentriku, randomised, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo u bi tliet gruppi li evalwa l-effett taż-żjieda ta' Avastin ma' kors ta' kimoterapija pprovat (carboplatin u paclitaxel) f'pazjenti b'kanċer avanzat (Stadji IIIB, IIIC u IV skont il-verżjoni tal-istadji ta' FIGO datata 1988) tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew.

Pazjenti li kienu rċievew terapija b'bevacizumab minn qabel jew terapija sistemika kontra l-kanċer minn qabel (eż., kimoterapija, terapija b'antikorp monoklonali, terapija b'inibitur ta' tyrosine kinase, jew terapija ormonali) jew radjuterapija fl-addome jew pelvi minn qabel kienu esklużi mill-istudju.

Total ta' 1873 pazjent kienu randomised fi proporzjonijiet ugwali għat-tliet gruppi li ġejjin:

- Grupp CPP: Hames ċikli ta' plaċebo (inbeda f'ċiklu 2) flimkien ma' carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) għal 6 ċikli segwit minn plaċebo waħdu, għal total sa 15-il xahar ta' terapija
- Grupp CPB15: Hames ċikli ta' Avastin (15 mg/kg q3w inbeda f'ċiklu 2) flimkien ma' carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) għal 6 ċikli segwit minn plaċebo waħdu, għal total sa 15-il xahar ta' terapija
- Grupp CPB15+: Hames ċikli ta' Avastin (15 mg/kg q3w inbeda f'ċiklu 2) flimkien ma' carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) għal 6 ċikli segwit minn użu kontinwu ta' Avastin (15 mg/kg q3w) bhala sustanza waħedha għal total sa 15-il xahar ta' terapija.

Il-maġġoranza tal-pazjenti inkluzi fl-istudju kienu Bojod (87% fit-tliet gruppi kollha); l-età medjana kienet 60 sena fil-gruppi CPP u CPB15 u 59 sena fil-grupp CPB15+; u 29% tal-pazjenti f'CPP jew CPB15 u 26% f'CPB15+ kellhom età 'l fuq minn 65 sena. Globalment madwar 50% tal-pazjenti kellhom GOG PS ta' 0 fil-linja bazi, 43% punteġġ GOG PS ta' 1, u 7% punteġġ GOG PS ta' 2. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom EOC (82% f'CPP u CPB15, 85% f'CPB15+) segwit minn PPC (16% f'CPP, 15% f'CPB15, 13% f'CPB15+) u FTC (1% f'CPP, 3% f'CPB15, 2% f'CPB15+). Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom adenokarcinoma seruza tat-tip istoloġika (85% f'CPP u CPB15, 86% f'CPB15+). Globalment madwar 34% ta' pazjenti kienu FIGO Stadju III bi tneħħija ottimali b'marda residwa sostanzjali, 40% kienu Stadju III bi tneħħija inqas minn ottimali, u 26% kienu pazjenti ta' Stadju IV.

Il-mira primarja kienet PFS ibbażata fuq valutazzjoni tal-investigatur tal-progressjoni tal-marda bbażat fuq skans radjoloġiċi jew livelli ta' CA 125, jew deterjorazzjoni sintomatika għal kull protokoll. Barra dan, saret analizi speċifikata minn qabel tal-iċċensurar ta' dejta għal avvenimenti ta' progressjoni ta' CA-125, kif ukoll valutazzjoni indipendenti ta' PFS kif determinat minn skans radjoloġiċi.

Il-prova laqgħet l-oġġettiv primarju tagħha ta' titjib ta' PFS. Meta mqabbel ma' pazjenti kkurati b'kimoterapija (carboplatin u paclitaxel) biss f'sitwazzjoni primarja, il-pazjenti li rċewew bevacizumab b'doża ta' 15 mg/kg q3w flimkien ma' kimoterapija u komplew jirċievu bevacizumab waħdu (CPB15+), kellhom titjib klinikament u statistikament sinifikanti f'PFS.

F'pazjenti li rċewew bevacizumab waħdu flimkien ma' kimoterapija u ma komplewx jirċievu bevacizumab waħdu (CPB15), ma kien osservat l-ebda benefiċċju kliniku sinifikanti f'PFS.

Ir-rizultati ta' dan l-istudju huma miġbura fil-qosor f'Tabella 16.

**Tabella 16 Rizultati tal-effikaċja minn studju GOG-0218**

Sopravivenza mingħajr progressjoni <sup>1</sup>			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
PFS medjana (xhur)	10.6	11.6	14.7
Proporzjon ta' Periklu (95% CI) <sup>2</sup>		0.89 (0.78, 1.02)	0.70 (0.61, 0.81)
valur p <sup>3,4</sup>		0.0437	< 0.0001
Rata ta' rispons Oġġettiv <sup>5</sup>			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% ta' pazjenti b'rispons oġġettiv	63.4	66.2	66.0
valur p		0.2341	0.2041
Sopravivenza globali <sup>6</sup>			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
OS medjan (xhur)	40.6	38.8	43.8
Proporzjon ta' periklu (95% CI) <sup>2</sup>		1.07 (0.91, 1.25)	0.88 (0.75, 1.04)
valur p <sup>3</sup>		0.2197	0.0641

<sup>1</sup> Analizi ta' PFS speċifikata mill-protokoll GOG evalwata mill-investigatur (la iċċensurata għall-progressjonijiet ta' CA-125 u lanqas iċċensurata għal NPT qabel il-progressjoni tal-marda) b'data *cut-off* tad-dejta ta' 25 ta' Frar, 2010.

<sup>2</sup> Imqabbel mal-grupp ta' kontroll, proporzjon ta' periklu stratifikat.

<sup>3</sup> Valur p *log-rank* ta' naħa waħda

<sup>4</sup> Suġġett għal-limitu ta' valur p ta' 0.0116.

<sup>5</sup> Pazjenti b'marda li tikejjel fil-lija bażi.

<sup>6</sup> Analizi finali tas-sopravivenza globali mwettqa meta 46.9% tal-pazjenti kienu mietu.

Saru analizi speċifikati minn qabel ta' PFS, kollha b'data *cut-off* ta' 29 ta' Settembru 2009. Ir-rizultati ta' dawn l-analizi speċifikati minn qabel kienu:

- L-analizi speċifikata mill-protokoll ta' PFS evalwata mill-investigatur (mingħajr ċensura għall-progressjoni ta' CA-125 jew terapija mhux tal-protokoll [NPT]) uriet proporzjon ta' periklu stratifikat ta' 0.71 (95% CI: 0.61-0.83, valur p *log-rank* ta' naħa waħda < 0.0001) meta CPB15+ huwa mqabbel ma' CPP, b'PFS medjana ta' 10.4 xhur fil-grupp CPP u 14.1 xhar fil-grupp CPB15+.
- L-analizi primarja ta' PFS evalwata mill-investigatur (ċensura għall-progressjonijiet ta' CA-125 u NPT) uriet proporzjon ta' periklu stratifikat ta' 0.62 (95% CI: 0.52-0.75, valur p *log-rank* ta' naħa waħda < 0.0001) meta CPB15+ huwa mqabbel ma' CPP, b'PFS medjana ta' 12.0-il-xhar fil-grupp CPP u 18.2 xhur fil-grupp CPB15+.
- L-analizi ta' PFS kif determinata mill-kumitat ta' evalwazzjoni indipendenti (ċensura għal NPT) uriet proporzjon ta' periklu stratifikat ta' 0.62 (95% CI: 0.50-0.77, valur p *log-rank* ta' naħa waħda < 0.0001) meta CPB15+ huwa mqabbel ma' CPP, b'PFS medjana ta' 13.1 fil-grupp CPP u ta' 19.1 xhar fil-grupp CPB15+.

Analizi tas-sottogrupp ta' PFS skont l-istadju tal-marda u l-istat ta' tnehhija huma migbura fil-qosor f' Tabella 17. Dawn ir-rizultati juru r-robustezza tal-analizi ta' PFS kif muri f' Tabella 16.

**Tabella 17** Rizultati ta' PFS<sup>1</sup> skont l-istadju tal-marda u l-istat ta' tnehhija minn studju GOG-0218

Pazjenti randomised b' marda ta' Stadju III bi tnehhija ottimali <sup>2,3</sup>			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
PFS Medjana (xhur)	12.4	14.3	17.5
Proporzjon ta' periklu (95% CI) <sup>4</sup>		0.81 (0.62, 1.05)	0.66 (0.50, 0.86)
Pazjenti randomised b' marda ta' Stadju III bi tnehhija mhux ottimali <sup>3</sup>			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
PFS Medjana (xhur)	10.1	10.9	13.9
Proporzjon ta' periklu (95% CI) <sup>4</sup>		0.93 (0.77, 1.14)	0.78 (0.63, 0.96)
Pazjenti randomised b' marda ta' Stadju IV			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
PFS Medjana (xhur)	9.5	10.4	12.8
Proporzjon ta' Periklu (95% CI) <sup>4</sup>		0.90 (0.70, 1.16)	0.64 (0.49, 0.82)

<sup>1</sup> Analizi ta' PFS speċifikata mill-protokoll GOG evalwata mill-investigatur (la iċċensurata għall-progressjonijiet ta' CA-125 u lanqas iċċensurata għal NPT qabel il-progressjoni tal-marda) b' data *cut-off* tad-dejta ta' 25 ta' Frar, 2010.

<sup>2</sup> B' marda residwali sostanzjali.

<sup>3</sup> 3.7% tal-popolazzjoni globali ta' pazjenti randomised kellhom marda ta' Stadju IIIB.

<sup>4</sup> Imqabbel mal-grupp ta' kontroll.

#### BO17707 (ICON7)

BO17707 kien studju ta' Fazi III, b' żewġ gruppi, multiċentriku, randomised, ikkontrollat, open-label li qabbel l-effett taż-żjeda ta' Avastin ma' carboplatin flimkien ma' paclitaxel f' pazjenti b' kanċer avanzat tal-epetilju tal-ovarji, tat-tubu fallopan jew kanċer primarju tal-peritonew b' FIGO stadju I jew IIA (Grad 3 jew istoloġija ta' ċelluli ċari biss; n = 142), jew FIGO stadju IIB-IV (kull Grad u kull tip ta' istoloġija, n = 1386) wara kirurgija (NCI-CTCAE v.3). F' din il-prova intużat il-verzjoni tal-istadji ta' FIGO datata 1988.

Pazjenti li kienu rċevew terapija b' bevacizumab minn qabel jew terapija sistemika kontra l-kanċer għall-kanċer tal-ovarji minn qabel (eż., kimoterapija, terapija b' antikorp monoklonali, terapija b' inibitur ta' tyrosine kinase, jew terapija ormonali) jew radjoterapija fl-addome jew pelvi kienu esklużi mill-istudju.

Total ta' 1528 pazjent kienu randomised fi proporzjonijiet ugwali għaż-żewġ gruppi li ġejjin:

- Grupp CP: Carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) għal 6 ċikli ta' 3 ġimghat
- Grupp CPB7.5+: Carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) għal 6 ċikli ta' 3 ġimghat flimkien ma' Avastin (7.5 mg/kg q3w) għal mhux aktar minn 12-il xahar (Avastin inbeda f' ċiklu 2 tal-kimoterapija jekk il-kura inbdiet fi żmien 4 ġimghat mill-kirurgija jew fl-ewwel ċiklu jekk il-kura inbdiet aktar minn 4 ġimghat wara l-kirurgija).

Il-maġġoranza tal-pazjenti inkluzi fl-istudju kienu Bojod (96%), l-età medjana kienet ta' 57 sena fiż-żewġ gruppi ta' kura, 25% tal-pazjenti f' kull grupp ta' kura kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 50% tal-pazjenti kellhom ECOG PS ta' 1; 7% tal-pazjenti f' kull grupp ta' kura kellhom ECOG PS ta' 2. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom EOC (87.7%) segwit minn PPC (6.9%) u FTC (3.7%) jew taħlita tat-tliet oriġini (1.7%). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu FIGO Stadju III (it-tnejn 68%) segwit minn FIGO Stadju IV (13% u 14%), FIGO Stadju II (10% u 11%) u FIGO Stadju I (9% u 7%). Il-maġġoranza tal-pazjenti f' kull grupp ta' kura (74% u 71%) kellhom tumuri primarji b' ftit li

xajn diffrenzar (Grad 3) fil-linja bazi. L-incidenza ta' kull sotto tip istologiku ta' EOC kienet simili bejn il-gruppi ta' kura; 69% tal-pazjenti f'kull grupp ta' kura kellhom adenokarcinoma seruza tat-tip istologika.

Il-mira primarja kienet PFS kif evalwata mill-investigatur bl-użu ta' RECIST.

Il-prova lahqet l-oġġettiv primarju tagħha ta' titjib f'PFS. Imqabbla ma' pazjenti kkurati b'kimoterapija (carboplatin u paclitaxel) waħedha fl-isfond ta' kura primarja, il-pazjenti li rċevew bevacizumab b' doża ta' 7.5 mg/kg q3w flimkien ma' kimoterapija u komplew jirċievu bevacizumab sa 18-il ċikli kellhom titjib statistikament sinifikanti f'PFS.

Ir-rizultati ta' dan l-istudju huma miġbura fil-qosor f' Tabella 18.

**Tabella 18** Rizultati tal-effikaċja minn studju BO17707 (ICON7)

Sopravivenza mingħajr progressjoni		
PFS medjana (xhur) <sup>2</sup> Proporzjon ta' periklu [95% CI] <sup>2</sup>	CP (n = 764) 16.9	CPB7.5+ (n = 764) 19.3 0.86 [0.75; 0.98] (valur p = 0.0185)
Rata ta' rispons Oġġettiv <sup>1</sup>		
Rata ta' rispons	CP (n = 277) 54.9%	CPB7.5+ (n = 272) 64.7% (valur p = 0.0188)
Sopravivenza globali <sup>3</sup>		
Medjan (xhur) Proporzjon ta' periklu [95% CI]	CP (n = 764) 58.0	CPB7.5+ (n = 764) 57.4 0.99 [0.85; 1.15] (valur p = 0.8910)

<sup>1</sup> Pazjenti b'marda li setgħet tikejjel fil-linja bazi.

<sup>2</sup> Analizi ta' PFS evalwata mill-investigatur b'data meta waqqfet tingabar id-dejta ta' 30 ta' Novembru 2010.

<sup>3</sup> Analizi finali tas-sopravivenza globali mwettqa meta 46.7% tal-pazjenti kienu mietu b'data meta waqqfet tingabar id-dejta ta' 31 ta' Marzu 2013.

L-analizi primarja ta' PFS evalwata mill-investigatur b'data *cut-off* ta' 28 ta' Frar 2010 uriet proporzjon ta' periklu mhux stratifikat ta' 0.79 (95% CI: 0.68-0.91, valur p log-rank ta' żewġ naħat 0.0010) b'PFS medjana ta' 16.0 il-xahar fil-grupp CP u ta' 18.3 xhur fil-grupp CPB7.5+.

Analizi ta' PFS ta' sottogrupp skont l-istadju tal-marda u l-istat ta' tneħħija hija miġbura fil-qosor f' Tabella 19. Dawn ir-rizultati juru r-robustezza tal-analizi ta' PFS kif muri f' Tabella 18.



**Tabella 19** Riżultati ta' PFS<sup>1</sup> skont l-istadju tal-marda u l-istat ta' tnehhija minn studju BO17707 (ICON7)

Pazjenti randomised b' marda ta' Stadju III bi tnehhija ottimali <sup>2,3</sup>		
	CP (n = 368)	CPB7.5+ (n = 383)
PFS Medjana (xhur)	17.7	19.3
Proporzjon ta' periklu (95% CI) <sup>4</sup>		0.89 (0.74, 1.07)
Pazjenti randomised b' marda ta' Stadju III bi tnehhija mhux ottimali <sup>3</sup>		
	CP (n = 154)	CPB7.5+ (n = 140)
PFS Medjana (xhur)	10.1	16.9
Proporzjon ta' periklu (95% CI) <sup>4</sup>		0.67 (0.52, 0.87)
Pazjenti randomised b' marda ta' Stadju IV		
	CP (n = 97)	CPB7.5+ (n = 104)
PFS Medjana (xhur)	10.1	13.5
Proporzjon ta' periklu (95% CI) <sup>4</sup>		0.74 (0.55, 1.01)

<sup>1</sup> Analizi ta' PFS evalwata mill-investigatur b' data *cut-off* ta' 30 ta' Novembru 2010.

<sup>2</sup> Bi jew minghajr marda residwali sostanzjali.

<sup>3</sup> 5.8% tal-popolazzjoni globali ta' pazjenti randomised kellhom marda ta' Stadju IIIB.

<sup>4</sup> Imqabbel mal-grupp ta' kontroll.

### *Kanċer rikorrenti tal-ovarji*

Is-sigurtà u effikaċja ta' Avastin fil-kura ta' kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopan jew kanċer primarju tal-peritonew ġew studjati fi tliet provi ta' fażi III (AVF4095g, MO22224 u GOG-0213) b' popolazzjonijiet ta' pazjenti u korsijiet ta' kimoterapija differenti.

- AVF4095g evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' carboplatin u gemcitabine, segwit minn bevacizumab bhala sustanza waħedha f' pazjenti b' kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopan jew kanċer primarju tal-peritonew sensitivi għall-platinu.
- GOG-0213 evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' carboplatin u paclitaxel, segwit minn bevacizumab bhala sustanza waħedha f' pazjenti b' kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopan jew kanċer primarju tal-peritonew sensitiv għall-platinu.
- MO22224 evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' paclitaxel, topotecan, jew doxorubicin liposomal pegilat f' pazjenti b' kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopan jew kanċer primarju tal-peritonew rezistenti għall-platinu.

### *AVF4095g*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Avastin fil-kura ta' pazjenti b' kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopan, jew kanċer primarju tal-peritonew, sensitiv għall-platinu, li ma rċevew kimoterapija minn qabel f' ambjent rikorrenti jew kura minn qabel b' bevacizumab, kienu studjati fi prova ta' fażi III, randomised, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo (AVF4095g). L-istudju qabbel l-effett taż-żieda ta' Avastin ma' kimoterapija ta' carboplatin u gemcitabine u l-kontinwazzjoni ta' Avastin bhala sustanza waħedha sal-progressjoni, ma' carboplatin u gemcitabine waħedhom.

Pazjenti b' kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopan, jew kanċer primarju tal-peritonew iddokumentat b' mod istologiku li kien hareġ mill-ġdid > 6 xhur wara kimoterapija bbażata fuq platinu li ma kienux irċevew kimoterapija f' ambjent rikorrenti u li ma kienux irċevew terapija minn qabel b' bevacizumab jew b' inibituri oħra ta' VEGF jew sustanzi mmirati lejn ir-riċettur ta' VEGF biss kienu inkluzi fl-istudju.

Total ta' 484 pazjent b' marda li titkejjel kienu randomised 1:1 għal wiehed minn dawn:

- Carboplatin (AUC4, Ġurnata 1) u gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> f' Ġurnata 1 u 8) u placebo fl-istess waqt kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli u sa 10 ċikli segwit minn placebo (kull 3 ġimgħat) waħdu sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabli
- Carboplatin (AUC4, Ġurnata 1) u gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> f' Ġurnata 1 u 8) u Avastin (15 mg/kg Ġurnata 1) fl-istess waqt kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli u sa 10 ċikli segwit minn Avastin (15 mg/kg kull 3 ġimgħat) waħdu sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabli

Il-mira primarja kienet sopravivenza mingħajr progressjoni bbażata fuq valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' RECIST 1.0. modifikat. Miri addizzjonali kienu jinkludu rispons oġġettiv, tul tar-rispons, sopravivenza globali u sigurtà. Saret ukoll valutazzjoni indipendenti tal-mira primarja.

Ir-rizultati ta' dan l-istudju huma miġbura fil-qosor f' Tabella 20.

**Tabella 20** Rizultati tal-effikaċja mill-istudju AVF4095g

Sopravivenza mingħajr progressjoni				
	Valutazzjoni tal-Investigatur		Valutazzjoni IRC	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
<i>Mhux iċċensurat għal NPT</i>				
PFS medjana (xhur)	8.4	12.4	8.6	12.3
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.524 [0.425, 0.645]		0.480 [0.377, 0.613]	
Valur p	<0.0001		<0.0001	
<i>Iċċensurat għal NPT</i>				
PFS medjana (xhur)	8.4	12.4	8.6	12.3
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.484 [0.388, 0.605]		0.451 [0.351, 0.580]	
Valur p	<0.0001		<0.0001	
Rata ta' rispons oġġettiv				
	Valutazzjoni tal-Investigatur		Valutazzjoni IRC	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
% ta' pazjenti b' rispons oġġettiv	57.4%	78.5%	53.7%	74.8%
Valur p	<0.0001		<0.0001	
Sopravivenza globali				
	Placebo+ C/G (n = 242)		Avastin + C/G (n = 242)	
	OS medjana (xhur)		OS medjana (xhur)	
	32.9		33.6	
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.952 [0.771, 1.176]			
Valur p	0.6479			

Analizi tas-sottogruppi ta' PFS dipendenti fuq rikorrenza mill-aħħar terapija ta' platinu huma miġbura fil-qosor f' Tabella 21.

**Tabella 21 Sopravvivenza mingħajr progressjoni skont iż-żmien mill-ahhar terapija ta' platinu sa rikorrenza**

Zmien mill-ahhar terapija ta' platinu sa rikorrenza	Valutazzjoni tal-Investigatur	
	Plaċebo + C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
<b>6 - 12-il xahar (n=202)</b>		
<b>Medjan</b>	8.0	11.9
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.41 (0.29 – 0.58)	
<b>&gt; 12-il xahar (n=282)</b>		
<b>Medjan</b>	9.7	12.4
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.55 (0.41 – 0.73)	

*GOG-0213*

GOG-0213, prova ta' fazi III, każwali, b'kontrolli u bit-tikketta tingħaraf, studjat is-sigurtà u l-effikaċja ta' Avastin fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew kanċer primarju tal-peritonew, sensitiv għall-platinu, li ma rċevewx kimoterapija minn qabel fl-ambjent rikorrenti. Ma kien hemm l-ebda kriterju ta' esklużjoni għal terapija anti-aġjoġenika minn qabel. L-istudju evalwa l-effett taż-żieda ta' Avastin ma' carboplatin+paclitaxel u l-kontinwazzjoni ta' Avastin bħala sustanza waħedha sal-progressjoni tal-marda jew sal-okkorrenza ta' tossiċità inaċċettabbli meta mqabbla ma' carboplatin+paclitaxel waħedhom.

Total ta' 673 pazjent kienu magħzula b' mod każwali fi proporzjonijiet ugwali għaż-żewġ gruppi ta' trattament li ġejjin:

- grupp ta' CP: Carboplatin (AUC5) u paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> IV) kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli u sa 8 ċikli.
- grupp ta' CPB: Carboplatin (AUC5) u paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> IV) u Avastin fl-istess waqt (15 mg/kg) kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli u sa 8 ċikli, segwit minn Avastin (15 mg/kg kull 3 ġimgħat) waħdu sal-progressjoni tal-marda jew sal-okkorrenza ta' tossiċità inaċċettabbli.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kemm fil-grupp ta' CP (80.4%) kif ukoll fil-grupp ta' CPB (78.9%) kienu Bojod. L-età medjana kienet ta' 60.0 sena fil-grupp ta' CP u 59.0 sena fil-grupp ta' CPB. Il-maġġoranza tal-pazjenti (CP: 64.6%; CPB: 68.8%) kienu fil-kategorija ta' età ta' < 65 sena. Fil-linja bazi, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament kellhom GOG PS ta' 0 (CP: 82.4%; CPB; 80.7%) jew 1 (CP: 16.7%; CPB; 18.1%). GOG PS ta' 2 fil-linja bazi kien irrappurtat f'0.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' CP u f'1.2% tal-pazjenti fil-grupp ta' CPB.

Il-punt aħhari primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza globali (OS - *overall survival*). Il-punt aħhari ewlieni sekondarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*). Ir-riżultati huma pprezentati fit-Tabella 22.

**Tabella 22 Riżultati tal-effikaċja<sup>1,2</sup> mill-istudju GOG-0213**

<b>Punt Ahhari Primarju</b>		
<b>Sopravivenza Globali (OS)</b>	CP (n=336)	CPB (n=337)
OS medjana (xhur)	37.3	42.6
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) (eCRF) <sup>a</sup>	0.823 [CI: 0.680, 0.996]	
Valur p	0.0447	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) (formola ta' registrazzjoni) <sup>b</sup>	0.838 [CI: 0.693, 1.014]	
Valur p	0.0683	
<b>Punt Ahhari Sekondarju</b>		
<b>Sopravivenza Minghajr Progressjoni (PFS)</b>	CP (n=336)	CPB (n=337)
PFS medjana (xhur)	10.2	13.8
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.613 [CI: 0.521, 0.721]	
Valur p	<0.0001	

<sup>1</sup> Analizi finali <sup>2</sup> Valutazzjonijiet tat-tumur u evalwazzjonijiet tar-rispons kienu determinati mill-investigaturi bl-użu tal-kriterji GOG RECIST (Linja gwida RECIST riveduta (verżjoni 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

<sup>a</sup> Il-proporzjon ta' periklu kien stmat minn mudelli ta' periklu proporzjonali Cox stratifikati skont it-tul tal-intervall minghajr platinu qabel ir-registrazzjoni f' dan l-istudju għal kull eCRF (formola elettronika tar-rapport tal-każ - *electronic case report form*) u l-istat ta' tnehhija kirurgika sekondarja Iva/Le (Iva=ghażla każwali għal *cytoreduction* jew ghażla każwali biex ma tghaddix minn *cytoreduction*; Le=mhux kandidat jew ma kkonsentix għal *cytoreduction*). <sup>b</sup> stratifikati skont it-tul tal-intervall minghajr trattament qabel ir-registrazzjoni f' dan l-istudju skont il-formola tar-registrazzjoni, u l-istat ta' tnehhija kirurgika sekondarja Iva/Le.

Il-prova lahqet l-għan primarju tagħha ta' titjib ta' OS. Trattament b' Avastin b' doża ta' 15 mg/kg kull 3 ġimgħat flimkien ma' kimoterapija (carboplatin u paclitaxel) għal 6 u sa 8 ċikli, segwit minn Avastin sal-progressjoni tal-marda jew sal-okkorrenza ta' tossiċità inaċċettabbli wassal, meta *data* kienet derivata minn eCRF, għal titjib klinikament sinifikanti u statistikament sinifikanti f' OS meta mqabbel ma' carboplatin u paclitaxel waħedhom.

#### MO22224

Studju MO22224 evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' kimoterapija għall-kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew rezistenti għall-platinu. Dan l-istudju kien maħsub bhala valutazzjoni ta' Fażi III b' żewġ gruppi, open-label u randomised ta' bevacizumab flimkien ma' kimoterapija (CT+BV) kontra kimoterapija waħedha (CT). Total ta' 361 pazjent kienu rreġistrati f' dan l-istudju u nġhataw kimoterapija (paclitaxel, topotecan, jew doxorubicin liposomal pegilat (PLD - *pegylated liposomal doxorubicin*) waħedha jew flimkien ma' bevacizumab:

- Grupp CT (kimoterapija waħedha):
  - Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> bhala infużjoni IV ta' siegħa fi Ġranet 1, 8, 15, u 22 kull 4 ġimgħat.
  - Topotecan 4 mg/m<sup>2</sup> bhala infużjoni IV ta' 30 minuta fi Ġranet 1, 8, u 15 kull 4 ġimgħat. B' mod alternattiv, doża ta' 1.25 mg/m<sup>2</sup> tista' tingħata fuq 30 minuta fi Ġranet 1–5 kull 3 ġimgħat.
  - PLD 40 mg/m<sup>2</sup> bhala infużjoni IV ta' 1 mg/min f' Ġurnata 1 biss kull 4 ġimgħat. Wara Ċiklu 1, il-mediċina tista' tingħata bhala infużjoni ta' siegħa.
- Grupp CT+BV (kimoterapija flimkien ma' bevacizumab):
  - Il-kimoterapija magħzula kienet ikkombinata ma' bevacizumab 10 mg/kg IV kull ġimagħtejn (jew bevacizumab 15 mg/kg kull 3 ġimgħat jekk użat flimkien ma' topotecan 1.25 mg/m<sup>2</sup> fi Ġranet 1–5 kull 3 ġimgħat).

Pazjenti eliġibbli kellhom kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu falloppjan jew kanċer primarju tal-peritoneu li kellu progressjoni fi żmien <6 xhur wara terapija preċedenti ta' platinu li kienet tikkonsisti minn minimu ta' 4 ċikli ta' terapija bi platinu. Il-pazjenti riedu jkunu mistennija li se jgħixu ≥ 12-il ġimgha u ma riedu jkunu rċevew l-ebda radjoterapija minn qabel lill-pelvi jew lill-addome. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu FIGO Stadju IIIC jew Stadju IV. Il-maġġoranza tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi kellhom Stat ta' Hila (PS - Performance Status) ECOG ta' 0 (CT: 56.4% kontra CT + BV: 61.2%). Il-persentaġġ ta' pazjenti b'ECOG PS ta' 1 jew ≥ 2 kien ta' 38.7% u 5.0% fil-grupp ta' CT, u 29.8% u 9.0% fil-grupp ta' CT + BV. Hemm informazzjoni dwar ir-razza għal 29.3% tal-pazjenti u kważi l-pazjenti kollha kienu bojod. L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 61.0 (firxa: 25–84) sena. Total ta' 16-il pazjent (4.4%) kellhom età ta' > 75 sena. Ir-rati globali ta' waqfien minhabba avvenimenti avversi kienu ta' 8.8% fil-grupp ta' CT u 43.6% fil-grupp ta' CT + BV (il-biċċa l-kbira minhabba avvenimenti avversi ta' Grad 2-3) u ż-żmien medjan sal-waqfien fil-grupp ta' CT+BV kien ta' 5.2 xhur meta mqabbel ma' 2.4 xhur fil-grupp ta' CT. Ir-rati ta' waqfien minhabba avvenimenti avversi fis-sottogrupp ta' pazjenti b'età ta' > 65 sena kienu ta' 8.8% fil-grupp ta' CT u 50.0% fil-grupp ta' CT+BV. L-HR għal PFS kien ta' 0.47 (CI ta' 95%: 0.35, 0.62) u 0.45 (CI ta' 95%: 0.31, 0.67) għas-sottogrupperi ta' < 65 u ≥ 65, rispettivament.

Il-punt finali primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni, b'punti finali sekondarji inkluż ir-rata ta' rispons oġġettiv u s-sopravivenza globali. Ir-riżultati huma ppreżentati f' Tabella 2.3.

**Tabella 23 Riżultati tal-Effikaċja minn Studju MO22224**

<u>Punt Finali Primarju</u>		
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni*		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Medjan (xhur)	3.4	6.7
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.379 [0.296, 0.485]	
valur p	<0.0001	
<u>Punti Finali Sekondarji</u>		
Rata ta' Rispons Oġġettiv**		
	CT (n=144)	CT+BV (n=142)
% ta' pazjenti b'rispons oġġettiv	18 (12.5%)	40 (28.2%)
valur p	0.0007	
Sopravivenza Globali (analizi finali)***		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
OS Medjan (xhur)	13.3	16.6
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.870 [0.678, 1.116]	
valur p	0.2711	

L-analizi kollha ppreżentati f' din it-tabella huma analizi stratifikati.

\* Analizi primarja twettqet b' data meta waqqfet tingabar id-dejta ta' 14 ta' Novembru 2011.

\*\* Pazjenti Randomised b' Marda li Setgħet Titkejjel fil-Linja Bazi.

\*\*\* L-analizi finali tas-sopravivenza globali twettqet meta kienu osservati 266 mewt, li jammontaw għal 73.7% tal-pazjenti rreġistrati.

Il-prova lahqet l-għan primarju tagħha ta' titjib f' PFS. Meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b' kimoterapija (paclitaxel, topotecan jew PLD) wahedha f' sitwazzjoni ta' rezistenza għall-platinu rikorrenti, il-pazjenti li rċevew bevacizumab b' doża ta' 10 mg/kg kull ġimagħtejn (jew 15 mg/kg kull 3 ġimghat jekk jintuża flimkien ma' 1.25 mg/m<sup>2</sup> topotecan fi Granet 1-5 kull 3 ġimghat) flimkien ma' kimoterapija u komplew jirċievu bevacizumab sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli

kellhom titjib statistikament sinifikanti f' PFS. L-analizi esploratorja ta' PFS u OS skont il-koorti ta' kimoterapja (paclitaxel, topotecan u PLD) huma migbura fil-qosor f' Tabella 24.

**Tabella 24: Analizi esploratorja ta' PFS u OS skont il-koorti ta' kimoterapja**

	CT	CT+BV
<b>Paclitaxel</b>	n=115	
PFS medjana (xhur)	3.9	9.2
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.47 [0.31, 0.72]	
OS medjana (xhur)	13.2	22.4
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.64 [0.41, 0.99]	
<b>Topotecan</b>	n=120	
PFS medjana (xhur)	2.1	6.2
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.28 [0.18, 0.44]	
OS medjana (xhur)	13.3	13.8
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	1.07 [0.70, 1.63]	
<b>PLD</b>	n=126	
PFS medjana (xhur)	3.5	5.1
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.53 [0.36, 0.77]	
OS medjana (xhur)	14.1	13.7
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.91 [0.61, 1.35]	

Kanċer tal-ghonq tal-utru

*GOG-0240*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Avastin flimkien ma' kimoterapja (paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u topotecan) fil-kura ta' pazjenti b'karċinoma persistenti, rikorrenti jew metastatika tal-ghonq tal-utru kienu evalwati fi studju GOG-0240, prova randomised, b'erba' gruppi, open label, b'aktar minn centru wiehed ta' fażi III.

Total ta' 452 pazjent kienu randomised biex jirċievu:

- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 24 siegħa f' Jum 1 u cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> IV f' Jum 2, kull 3 ġimgħat (q3w); jew  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 3 sigħat f' Jum 1 u cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> IV f' Jum 2 (q3w); jew  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 3 sigħat f' Jum 1 u cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> IV f' Jum 1 (q3w)
- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 24 siegħa f' Jum 1 u cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> IV f' Jum 2 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg IV f' Jum 2 (q3w); jew  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 3 sigħat f' Jum 1 u cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> IV f' Jum 2 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg IV f' Jum 2 (q3w); jew  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 3 sigħat f' Jum 1 u cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> IV f' Jum 1 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg IV f' Jum 1 (q3w)
- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 3 sigħat f' Jum 1 u topotecan 0.75 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 30 minuta fi granet 1-3 (q3w)

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 3 sghat f' Jum 1 u topotecan 0.75 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 30 minuta fi Granet 1-3 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg IV f' Jum 1 (q3w)

Pazjenti eligibbli kellhom karċinoma taċ-ċellula skwamuża, karċinoma adenoskwamuża, jew adenokarċinoma persistenti, rikorrenti jew metastatika tal-ghonq tal-utru li ma setghetx tiġi kkurata permezz ta' kirurgija u/jew terapija ta' radjazzjoni u li ma kinux irċevew terapija minn qabel b' bevacizumab jew b' inibituri ohra ta' VEGF jew sustanzi mmirati għar-riċettur ta' VEGF.

L-età medjana kienet ta' 46.0 sena (firxa: 20–83) fil-grupp ta' Kimo waħedha u ta' 48.0 sena (firxa: 22–85) fil-grupp ta' Kimo+Avastin; b' 9.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' Kimo waħedha u 7.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' Kimo+Avastin b' età 'l fuq minn 65 sena.

Mill-452 pazjent randomised fil-linja bażi, il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (80.0% fil-grupp ta' Kimo waħedha u 75.3% fil-grupp ta' Kimo+Avastin), kellhom karċinoma taċ-ċellula skwamuża (67.1% fil-grupp ta' Kimo waħedha u 69.6% fil-grupp ta' Kimo+Avastin), kellhom marda persistenti/rikorrenti (83.6% fil-grupp ta' Kimo waħedha u 82.8% fil-grupp ta' Kimo+Avastin), kellhom 1-2 siti metastatiċi (72.0% fil-grupp ta' Kimo waħedha u 76.2% fil-grupp ta' Kimo+Avastin), kellhom involviment tal-glandoli limfatiċi (50.2% fil-grupp ta' Kimo waħedha u 56.4% fil-grupp ta' Kimo+Avastin), u kellhom intervall mingħajr platinu ta' ≥ 6 xhur (72.5% fil-grupp ta' Kimo waħedha u 64.4% fil-grupp ta' Kimo+Avastin).

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza globali. Punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu sopravivenza mingħajr progressjoni u rata ta' rispons oġġettiv. Ir-rizultati mill-analizi primarja u l-analizi ta' segwitu huma pprezentati skont il-Kura b' Avastin u skont il-Kura tal-Prova f' Tabella 25 u Tabella 26, rispettivament.

**Tabella 25 Rizultati tal-effikaċja minn studju GOG-0240 skont il-Kura b' Avastin**

	Kimoterapija (n=225)	Kimoterapija + Avastin (n=227)
<b>Punt Finali Primarju</b>		
<b>Sopravivenza Globali - Analizi primarja<sup>6</sup></b>		
Medjan (xhur) <sup>1</sup>	12.9	16.8
Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%]	0.74 [0.58, 0.94] (valur p <sup>5</sup> = 0.0132)	
<b>Sopravivenza Globali - Analizi ta' segwitu<sup>7</sup></b>		
Medjan (xhur) <sup>1</sup>	13.3	16.8
Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%]	0.76 [0.62, 0.94] (valur p <sup>5,8</sup> = 0.0126)	
<b>Punti Finali Sekondarji</b>		
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni - Analizi primarja<sup>6</sup></b>		
PFS Medjana (xhur) <sup>1</sup>	6.0	8.3
Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%]	0.66 [0.54, 0.81] (valur p <sup>5</sup> < 0.0001)	
<b>L-Ahjar Rispons Globali - Analizi primarja<sup>6</sup></b>		
Dawk li rrispondew (Rata ta' rispons <sup>2</sup> )	76 (33.8%)	103 (45.4%)
CI ta' 95% għal Rati ta' Rispons <sup>3</sup>	[27.6%, 40.4%]	[38.8%, 52.1%]
Differenza fir-Rati ta' Rispons	11.60%	
CI ta' 95% għad-Differenza fir-Rati ta' Rispons <sup>4</sup>	[2.4%, 20.8%]	
Valur p (Test Chi-squared)	0.0117	

<sup>1</sup> Stimmi Kaplan-Meier

<sup>2</sup> Pazjenti u persentaġġ ta' pazjenti bl-ahjar rispons globali ta' CR jew PR ikkonfermat; persentaġġ ikkalkulat fuq pazjenti b' marda li setgħet titkejjel fil-linja bażi

<sup>3</sup> CI ta' 95% għal binomjali ta' kampjum wiehed bl-użu tal-metodu Pearson-Clopper

<sup>4</sup> CI ta' madwar 95% għad-differenza ta' żewġ rati bl-użu tal-metodu Hauck-Anderson

<sup>5</sup> test log-rank (stratifikat)

<sup>6</sup> Analizi primarja twettqet b' data meta waqfet tingabar id-dejta ta' 12 ta' Diċembru 2012 u hija meqjusa l-analizi finali

<sup>7</sup> Analizi ta' segwitu twettqet b' data meta waqfet tingabar id-dejta ta' 07 ta' Marzu 2014

<sup>8</sup> Valur p muri għal skop deskrittiv biss

**Tabella 26** Rizultati ta' sopravivenza globali mill-istudju GOG-0240 skont il-Kura tal-prova

Paragun tal-Kura	Fattur Iehor	Sopravivenza globali - Analizi primarja <sup>1</sup> Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	Sopravivenza globali - Analizi ta' segwitu <sup>2</sup> Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)
Avastin vs. Mingħajr Avastin	Cisplatin+Paclitaxel	0.72 (0.51, 1.02) (17.5 vs. 14.3 xhur; p=0.0609)	0.75 (0.55, 1.01) (17.5 vs. 15.0 xhur; p=0.0584)
	Topotecan+Paclitaxel	0.76 (0.55, 1.06) (14.9 vs. 11.9 xhur; p=0.1061)	0.79 (0.59, 1.07) (16.2 vs. 12.0 xhur; p=0.1342)
Topotecan+Paclitaxel vs. Cisplatin+Paclitaxel	Avastin	1.15 (0.82, 1.61) (14.9 vs. 17.5 xhur; p=0.4146)	1.15 (0.85, 1.56) (16.2 vs 17.5 xhur; p=0.3769)
	Mingħajr Avastin	1.13 (0.81, 1.57) (11.9 vs.14.3 xhur; p=0.4825)	1.08 (0.80, 1.45) (12.0 vs 15.0 xhur; p=0.6267)

<sup>1</sup> Analizi primarja twettqet b' data meta waqfet tingabar id-dejta ta' 12 ta' Dicembru 2012 u hija meqjusa l-analizi finali

<sup>2</sup> Analizi ta' segwitu twettqet b' data meta waqfet tingabar id-dejta ta' 07 ta' Marzu 2014; il-valuri p kollha huma murija għal skop deskrittiv biss

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika, b' karċinoma tas-sider, adenokarċinoma tal-kolon u r-rektum, karċinoma tal-pulmun (karċinoma taċ-ċellula żgħira u mhux taċ-ċellula żgħira), karċinoma tal-kliewi u tal-pelvi tal-kliewi (barra nefroblastoma, nefroblastomatosi, sarkoma b' ċelluli ċari, nefroma mesoblastika, karċinoma tal-medulla tal-kliewi u tumur *rhabdoid* tal-kliewi), karċinoma tal-ovarji (barra rabdomajosarkoma u tumuri taċ-ċelluli ġerminali), karċinoma tat-tubu fallopan (barra rabdomajosarkoma u tumuri taċ-ċelluli ġerminali), karċinoma tal-peritonew (barra blastomi u sarkomi) u karċinoma tal-għonq u tal-corpus tal-utru .

Attività kontra t-tumuri ma kienetx osservata f' żewġ studji fost total ta' 30 tifel u tifla b' età ta' > 3 snin bi glijoma ta' grad għoli li rkadat jew progressiva meta kkurati b' bevacizumab u irinotecan. M'hemmx tagħrif biżżejjed biex jiġu stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fi tfal li għadhom kif ġew iddijanostikati bi glijoma ta' grad għoli.

Fi studju ta' grupp wiehed (PBTC-022), 18-il tifel u tifla bi glijoma ta' grad għoli rikorrenti jew progressiva mhux fil-pons (inkluż 8 bi glijblastoma [WHO Grad IV], 9 b' astrocitoma anaplastika [Grad III] u wiehed jew waħda b' oligodendrogljoma anaplastika [Grad III]) kienu kkurati b' bevacizumab (10 mg/kg) ġimagħtejn minn xulxin u wara b' bevacizumab flimkien ma' CPT-11 (125-350 mg/m<sup>2</sup>) darba kull ġimagħtejn sal-progressjoni. Ma kien hemm l-ebda risponsi radjoloġiċi oġġettivi (parzjali jew kompluti) (kriterji Macdonald). Tossiċità u reazzjonijiet avversi kienu jinkludu pressjoni arterjali għolja u gheja kif ukoll iskemija tas-CNS b' nuqqas newroloġiku akut.

- F' serje retrospettiva b' istituzzjoni waħda, 12-il tifel u ifla konsekuttivi (2005 sa 2008) bi glijoma ta' grad għoli li rkadat jew progressiva (3 b' WHO Grad IV, 9 bi Grad III) kienu kkurati b' bevacizumab (10 mg/kg) u irinotecan (125 mg/m<sup>2</sup>) kull ġimagħtejn. Ma kien hemm l-ebda rispons komplet u żewġ risponsi parzjali (kriterji Macdonald).

Fi studju randomised ta' fażi II (BO20924) total ta' 154 pazjent ta' età minn ≥ 6 xhur sa <18-il sena b' rabdomijosarkoma metastatika u sarkoma tat-tessut l-artab mhux rabdomijosarkoma li kienu għadhom kif ġew dijanostikati kienu ttrattati b' kura standard (Induzzjoni b' IVADO/IVA +/- terapija lokali segwit minn Vinorelbine u cyclophosphamide bħala manteniment) bi jew mingħajr bevacizumab (2.5 mg/kg/ġimġha) għal perjodu totali ta' trattament ta' madwar 18-il xahar. Fiz-żmien tal-analizi primarju finali, il-punt finali primarju ta' EFS minn analizi ċentrali indipendenti ma wariet differenza statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament, b' HR ta' 0.93 (CI ta' 95%: 0.61, 1.41; valur p = 0.72). Id-differenza f' ORR għal kull analizi ċentrali indipendenti kienet ta' 18% (CI: 0.6%, 35.3%) bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament fil-ftit pazjenti li kellhom tumur li seta' jiġi evalwat fil-linja bażi u li kellhom rispons ikkonfermat qabel ma rċevew xi terapija lokali: 27/75



pazjent (36.0%, CI ta' 95%: 25.2%, 47.9%) fil-grupp bil-Kimo u 34/63 pazjent (54.0%, CI ta' 95%: 40.9%, 66.6%) fil-grupp ta' Bv + Kimo. Il-punt finali sekondarju ta' Sopravivenza Globali (OS - *Overall Survival*) ma kienx matur. Wiehed ma jista' jasal għall-ebda konklużjoni definittiva dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju.

Iż-żieda ta' Avastin ma' kura standard ma wrietx benefiċċju kliniku fil-prova klinika BO20924, f'71 pazjenti tfal (b'età minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena) b' Rabdomijosarkoma metastatika u Sarkoma tat-Tessut l-Artab mhux Rabdomijosarkoma li setghu jiġu evalwati (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-inciżenza ta' AEs, inklużi AEs u SAEs ta' Grad  $\geq 3$ , kienet simili bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Ma sehħewx AEs li wasslu għall-mewt fl-ebda grupp ta' trattament; l-imwiet kollha kienu attribwiti għall-progressjoni tal-marda. Żieda ta' bevacizumab ma' trattament b' kura standard multimodali deher li kienet ittollerata f' din il-popolazzjoni pedjatrika.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

It-tagħrif farmakokinetiku ta' bevacizumab huwa disponibbli minn għaxar provi kliniċi f' pazjenti b' tumuri solidi. Fil-provi kliniċi kollha, bevacizumab ingħata bħala infużjoni IV. Ir-rata ta' infużjoni kienet ibbażata fuq it-tollerabilità, b' rata ta' infużjoni fil-bidu ta' 90 minuta. Il-farmakokinetika ta' bevacizumab kienet linejari f' doži li varjaw minn 1 sa' 10 mg/kg.

### Distribuzzjoni

Il-valur tipiku tal-volum ċentrali ( $V_c$ ) kien ta' 2.73 L u 3.28 L għall-pazjenti nisa u rġiel rispettivament, li huwa fil-firxa li kienet deskritta għal IgGs u antikorpi monoklonali oħra. Il-valur tipiku tal-volum periferali ( $V_p$ ) kien ta' 1.69 L u 2.35 L għall-pazjenti nisa u rġiel rispettivament, meta bevacizumab jingħata flimkien ma' sustanzi anti-neoplastiċi. Wara aġġustament għall-piż tal-ġisem, pazjenti rġiel kellhom  $V_c$  akbar (+ 20%) minn pazjenti nisa.

### Bijotrasformazzjoni

Analizi tal-metabolizmu ta' bevacizumab fil-fniek wara doża waħda IV ta'  $^{125}\text{I}$ -bevacizumab indikat li l-profil metaboliku kien simili għal dak mistenni minn molekola IgG nattiva li ma teħilx ma' VEGF. Il-metabolizmu u l-eliminazzjoni ta' bevacizumab huma simili għal IgG endoġenu i.e. primarjament permezz ta' kataboliżmu proteolitiku mal-ġisem kollu, inkluż ċelluli ta' l-endotilju, u ma jiddependix primarjament minn eliminazzjoni mill-kliewi u l-fwied. Twaħħil ta' IgG mar-riċettur ta' FcRn jirriżulta fi protezzjoni mill-metabolizmu ċellulari u *half-life* terminali twila.

### Eliminazzjoni

Il-valur tat-tneħħija huwa, bejn wiehed u iehor, ugwali għal 0.188 u 0.220 L/kuljum għall-pazjenti nisa u rġiel, rispettivament. Wara aġġustament għall-piż tal-ġisem, pazjenti rġiel kellhom tneħħija ta' bevacizumab oghla (+ 17%) min-nisa. Skond il-mudell ta' żewġ kompartimenti, il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni hija ta' 18-il ġurnata għall-pazjenta femminili tipika u ta' 20 ġurnata għall-pazjent maskili tipiku.

Albumina baxxa u ammont għoli ta' tumor generalment huma indikattivi tas-severità tal-marda. It-tneħħija ta' bevacizumab kienet madwar 30% aktar malajr f' pazjenti b'livelli baxxi ta' albumina fis-serum u 7% aktar malajr f' individwi b' ammont oghla ta' tumor meta mqabbel ma' pazjent tipiku b'valuri medjana ta' albumina u ta' ammont ta' tumor.

### Farmakokinetika f' popolazzjonijiet speċjali

Il-farmakokinetika tal-popolazzjoni ġiet analizzata sabiex jiġu evalwati l-effetti ta' karatteristiċi demografiċi. Ir-riżultati ma wrew l-ebda differenza sinifikanti fil-farmakokinetika ta' bevacizumab f' relazzjoni ma' l-età.

### *Indeboliment renali*

Peress li l-kliewi m'humix l-organu maġġur għall-metabolizmu jew l-eskrezzjoni ta' bevacizumab, ma sarux provi sabiex jinvestigaw il-farmakokinetika ta' bevacizumab f' pazjenti b' indeboliment renali.

### *Indeboliment tal-fwied*

Peress li l-fwied m'huwiex l-organu maġġur għall-metabolizmu jew l-eskrezzjoni ta' bevacizumab, ma sarux provi sabiex jinvestigaw il-farmakokinetika ta' bevacizumab f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-farmakokinetika ta' bevacizumab giet evalwata f' 152 pazjent pedjatriku (7 xhur sa 21 sena, 5.9 sa 125kg) minn 4 studji kliniċi fit-tfal bl-użu ta' mudell tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. Ir-riżultati farmakokinetiċi juru li t-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni ta' bevacizumab kienu komparabbli bejn pazjenti pedjatriċi u adulti meta normalizzati skont il-piż tal-ġisem. L-età ma kinitx assoċjata mal-farmakokinetika ta' bevacizumab meta kien ikkunsidrat il-piż tal-ġisem.

Fi Studju BO20924, il-farmakokinetika ta' bevacizumab kienet ikkaratterizzata tajjeb permezz tal-mudell tal-PK tal-popolazzjoni pedjatrika f' 70 pazjent pedjatriku (1.4 sa 17.6 snin; 11.6 sa 77.5 kg). Abbażi ta' simulazzjonijiet ta' mudell tal-PK tal-popolazzjoni, l-esponiment għal bevacizumab ġeneralment kien anqas f' pazjenti pedjatriċi minn Studju BO20924 meta mqabbel ma' pazjent adult tipiku bl-istess doża, u kellu tendenza jkun aktar baxx kif il-piż tal-ġisem naqas.

## **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Fi studju li dam sa 26 ġimgħa f' xadini cynomolgus, giet osservata physeal dysplasia f' animali frieħ bi plejt ta' tkabbir miftuħa, b' konċentrazzjonijiet fis-serum ta' bevacizumab anqas mill-konċentrazzjonijiet fis-serum medji terapewtiċi stmati fil-bniedem. Fil-fniek, bevacizumab intwera li jinbixxi l-fejqa tal-ferita f' dozi inqas mid-doża klinika proposta. Effetti fuq il-fejqa tal-ferita intwerew li kienu riversibbli.

Ma sarux studji biex jivvalutaw il-potenzjal mutaġeniku u karċinoġeniku ta' bevacizumab.

Ma sarux studji speċifiċi fl-animali biex jivvalutaw l-effett fuq il-fertilità. Izda huwa mistenni li jkun hemm effett avvers fuq il-fertilità fin-nisa minhabba li studji ta' tossiċità b' doża ripetuta fl-animali wrew impediment fil-maturazzjoni tal-follikoli ta' l-ovarju u tnaqqis/nuqqas għal kollox tal-corpora lutea u tnaqqis assoċjat fil-piż tal-ovarju u ta' l-utru, kif ukoll tnaqqis fin-numru ta' ċikli menstrwali.

Bevacizumab intwera li kien embrijotossiku u teratoġeniku meta ngħata lill-fniek. Effetti osservati inkludew tnaqqis fil-piż tal-ġisem ta' l-omm u tal-fetu, żjeda fin-numru ta' rijassorbiment ta' feti u żjeda fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet speċifiċi kbar u skeletali fil-fetu. Riżultati avversi fil-fetu kienu osservati fid-dozi kollha studjati, li minnhom l-anqas doża rriżultat f' konċentrazzjonijiet medji fis-serum ta' madwar 3 darbiet akbar milli fil-bnedmin li rċevew 5 mg/kg kull ġimagħtejn. Informazzjoni dwar malformazzjonijiet tal-fetu osservati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq huma pprovduti f' sezzjoni 4.6 Fertilità, tqala u treddigh u 4.8 Effetti mhux mixtieqa.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Trehalose dihydrate  
Sodium phosphate  
Polysorbate 20  
Ilma għall-injezzjoni

## 6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmijin fit-taqsim 6.6.

Kien osservat profil ta' degradazzjoni li jiddependi mil-konċentrazzjoni meta dilwit ma' soluzzjonijiet ta' glukosju (5%).

## 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

### Kunjett (mhux miftuħ)

Sentejn.

### Prodott mediċinali dilwit

Stabilità kimika u fiżika ta' waqt l-użu ntweriet għal 48 siegħa f'2°C sa' 30°C f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride. Mid-derha mikrobijoloġika, dan il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-ħin u l-kondizzjonijiet ta' hażna ta' waqt l-użu huma r-responsabbilita ta' min qed jużah u normalment ma jkunx aktar minn 24 siegħa f'2°C sa' 8°C, sakemm id-dilwazzjoni ma saritx taħt kondizzjonijiet ikkontrollati u assettiċi ivalidati.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħzen fi friġġ (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

4 ml ta' soluzzjoni f' kunjett (hġieġ ta' Tip I) b'tapp (lasktu butyl) li fih 100 mg ta' bevacizumab.  
16 ml ta' soluzzjoni f' kunjett (hġieġ ta' Tip I) b'tapp (lasktu butyl) li fih 400 mg ta' bevacizumab.

Pakkett ta' kunjett wiehed.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immanigġar ieħor

Avastin għandu jiġi ppreparat minn professjonijist fil-kura tas-saħha permezz ta' teknika asettika sabiex tiġi assigurata l-isterilità tas-soluzzjoni ppreparata.

L-ammont neċessarju ta' bevacizumab għandu jingħibed u jiġi dilwit sal-volum tal-ghoti meħtieġ b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride. Il-konċentrazzjoni tas-soluzzjoni finali ta' bevacizumab għandha tinżamm fil-firxa ta' 1.4 mg/ml sa 16.5 mg/ml. Fil-maġġoranza tal-okkażjonijiet l-ammont neċessarju ta' Avastin jista' jiġi dilwit ma' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 0.9 % sodium chloride sa volum totali ta' 100 mL.

Prodotti mediċinali li jingħataw fid-demmi iridu jiġu spezzjonati viżwalment għall-frak jew tibdil fil-kulur qabel l-ghotji.

Ma ġew osservati l-ebda inkompatibilità bejn Avastin u polyvinyl chloride jew boroż tal-polyolefine jew settijiet ta' l-infuzjoni.

Peress li l-prodott ma fihx preservattivi, Avastin huwa għall-użu ta' darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/300/001 – kunjett ta' 100 mg/4 ml  
EU/1/04/300/002 – kunjett ta' 400 mg/16 ml

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta' Jannar 2005  
Data tal-aħhar tiġdid: 14 ta' Jannar 2015

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOĠOGIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Genentech, Inc.  
1 DNA Way  
South San Francisco, CA 94080-4990  
L-Istati Uniti Tal-Amerika

Genentech, Inc.  
1 Antibody Way  
Oceanside, CA 92056  
L-Istati Uniti Tal-Amerika

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta ta' tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
L-MAH għandu jiddiskuti kwalunkwe dejta oħra dwar riżultati tal-kombinazzjoni ta' bevacizumab + erlotinib f' din l-indikazzjoni (eż. dejta mill-istudju li għadu għaddej tal-ACCRU, numru tal-NCT NCT01532089) (data mistennija: Q2 2019)	Q2 2019

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Avastin 25 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Bevacizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 100 mg bevacizumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Trehalose dihydrate, sodium phosphate, polysorbate 20, ilma għall-injezzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kunjett ta' 4 ml  
100 mg/4 ml

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini wara d-dilwazzjoni  
Aqra l-fulett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINZAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEGA**

Dan il-prodott mediċinali ma fihx preservattivi

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigg. (2°C-8°C)  
Tagħmlux fil-friza  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/300/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ZGHAR EWLENIN  
KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Avastin 25 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Bevacizumab  
IV

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Użu għal ġol-vini wara d-dilwazzjoni

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

100 mg/4 ml

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Avastin 25 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Bevacizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 400 mg bevacizumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Trehalose dihydrate, sodium phosphate, polysorbate 20, ilma għall-injezzjoni.

**4. GHAMLA FARMACEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kunjett ta' 16 ml  
400 mg/16 ml

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini wara d-dilwazzjoni  
Aqra l-fulejta ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINZAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEGA**

Dan il-prodott mediċinali ma fihx preservattivi

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigg (2°C-8°C)  
Tagħmlux fil-friza  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/300/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ZGHAR EWLENIN**  
**KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Avastin 25 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Bevacizumab  
IV

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Użu għal ġol-vini wara d-dilwazzjoni

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

400 mg/16 ml

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Avastin 25 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Bevacizumab

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuw iex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Avastin u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Avastin
3. Kif għandek tuża Avastin
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Avastin
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Avastin u għalxiex jintuża

Avastin fih is-sustanza attiva bevacizumab, li hija antikorp monoklonali umanizzat (tip ta' proteina li normalment tiġi magħmula mis-sistema immuni biex tgħin tiddefendi lill-ġisem minn infezzjoni u kanċer). Antikorpi monoklonali huma proteini li jagħrfu u jingħaqdu speċifikament ma' proteini uniċi oħra fil-ġisem. Bevacizumab jingħaqad b'mod selettiv ma' proteina msejja fattur ta' l-iżvilupp ta' l-endotelju vaskulari uman (VEGF), li tinstab fuq il-kisja ta' ġewwa ta' vini/arterji tad-demm u tal-kanali tal-limfa fil-ġisem. Il-proteina VEGF tikkawża l-iżvilupp ta' kanali tad-demm ġo tumuri; dawn il-kanali tad-demm jipprovdu nutrijenti u ossiġnu lit-tumur. Kif bevacizumab jingħaqad ma' VEGF, it-tkabbir tat-tumur jiġi mwaqqaf billi jimblokka l-iżvilupp tal-kanali tad-demm li jipprovdu n-nutrijenti u l-ossiġnu lit-tumur.

Avastin huwa mediċina li tintuża għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat fil-musrana l-kbira, i.e. fil-kolon jew rektum. Avastin se jingħata flimkien ma' kura ta' kimoterapija li fiha mediċina fluoropyrimidine.

Avastin jintuża wkoll għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer tas-sider li mmetastatizza. Meta jintuża għall-pazjenti b'kanċer tas-sider, jiġi amministrat ma' prodott mediċinali għall-kimoterapija msejja paclitaxel jew capecitabine.

Avastin jintuża wkoll għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat, taċ-ċelluli mhux żgħar fil-pulmun. Avastin se jingħata flimkien ma' kors ta' kimoterapija li fih platinum.

Avastin jintuża wkoll għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun meta ċ-ċelluli tal-kanċer ikollhom mutazzjonijiet speċifiċi ta' proteina msejja riċettur tal-fattur tat-tkabbir tal-epidermide (EGFR - *epidermal growth factor receptor*). Avastin se jingħata flimkien ma' erlotinib.

Avastin jintuża wkoll għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat tal-kliewi. Meta jintuża għall-pazjenti b'kanċer tal-kliewi, ser jingħata ma' tip ta' mediċina oħra li tissejjaħ interferon.

Avastin jintuża wkoll għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew kanċer primarju tal-peritonew. Meta jintuża għall-pazjenti b'kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew kanċer primarju tal-peritonew, se jingħata flimkien ma' carboplatin u paclitaxel.

Meta jintuża għal dawk il-pazjenti adulti b'kanċer avanzat tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew li l-marda tagħhom reġgħet tfaċċat mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar darba li huma ġew ikkurati b'kors ta' kimoterapija li fih sustanza ta' platinu, Avastin se jingħata flimkien ma' carboplatin u gemcitabine jew ma' carboplatin u paclitaxel.

Meta jintuża għal dawk il-pazjenti adulti b'kanċer avanzat tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew li l-marda tagħhom reġgħet tfaċċat qabel 6 xhur wara l-aħħar darba li huma ġew ikkurati b'kors ta' kimoterapija li fih sustanza ta' platinu, Avastin se jingħata flimkien ma' paclitaxel, jew topotecan, jew doxorubicin liposomal pegilat.

Avastin jintuża wkoll għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru. Avastin se jingħata flimkien ma' paclitaxel u cisplatin jew, b'mod alternattiv, paclitaxel u topotecan lil pazjenti li ma jistgħux jirċievu terapija bi platinu.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Avastin

### Tużax Avastin:

- jekk inti allergiku (tbat minn sensitività eċċessiva) għal bevacizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku (tbat minn sensitività eċċessiva) għall-prodotti derivati minn ċelluli ta' l-ovarju ta' hamster ċiniż jew għal xi antikorpi rikombinati umani jew umanizzati oħra.
- jekk inti tqila.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Avastin:

- Huwa possibli li Avastin jista' jżid ir-riskju ta' żvilupp ta' perforazzjonijiet fil-ħajt addominali. Jekk għandek kondizzjonijiet li jikkawżaw infjammazzjoni addominali (eż. divertikulozi, ulċeri ta' l-istonku, kolite assoċjata ma' kimoterapija), jekk jogħgbok iddiskuti dan mat-tabib tiegħek..
- Avastin jista' jżid ir-riskju ta' żvilupp ta' konnessjoni jew passagġ mhux normali bejn żewġ organi jew kanali. Ir-riskju li tiżviluppa konnessjonijiet bejn il-vaġina u kwalunkwe parti tal-musrana jista' jżidied jekk għandek kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru.
- Din il-medicina tista' żżid ir-riskju ta' fsada jew iżżid ir-riskju ta' problemi bil-fejġan tal-ferita wara kirurġija. Jekk se tagħmel operazzjoni, jekk kellek operazzjoni magġuri f'dawn l-aħħar 28 ġurnata, jew jekk għad għandek ferita ta' wara operazzjoni li għada ma fieqitx, m'għandex tingħata din il-medicina.
- Avastin jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw infezzjonijiet serji tal-ġilda jew tas-saffi aktar fil-fond taħt il-ġilda, speċjalment jekk kellek toqob fil-kisja tal-musrana jew problemi bil-fejġan tal-feriti.
- Avastin jista' jżid l-inċidenza ta' pressjoni għolja. Jekk għandek pressjoni għolja li mhix ikkontrollata sew b'medicini għall-pressjoni għolja, jekk jogħgbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek għax huwa importanti li taċċerta ruhek li l-pressjoni tad-demem tiegħek hija taħt kontroll qabel tinbeda kura b'Avastin.
- Din il-medicina żżid ir-riskju li jkollok proteina fl-awrina tiegħek speċjalment jekk diġà għandek pressjoni għolja.

- Ir-riskju li tiżviluppa emboli tad-demmm fl-arterji tiegħek (tip ta' kanal tad-demmm) jista' jżidded jekk għandek aktar minn 65 sena, jekk għandek id-dijabete jew jekk kellek emboli tad-demmm fl-arterji tiegħek qabel. Jekk jogħġbok kellek lit-tabib tiegħek peress li emboli tad-demmm jistgħu jwasslu għall-attakk tal-qalb u puplesija.
- Avastin jista' jżid ukoll ir-riskju li tiżviluppa emboli tad-demmm fil-vini tiegħek (tip ta' kanal tad-demmm).
- Din il-medicina tista' tikkawża fsada, speċjalment fsada relatata mat-tumur. Jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek jekk int jew il-familja tiegħek għandkom tendenza li ssufri minn problemi ta' fsada jew qed tiehu medicini li jraququ d-demmm għall-kwalunkwe raġuni.
- Huwa possibbli li Avastin jista' jikkawża fsada fil-moħħ u madwar il-moħħ tiegħek. Jekk għandek kanċer metastatiku li jaffettwa l-moħħ, jekk jogħġbok iddiskuti dan mat-tabib tiegħek.
- Huwa possibbli li Avastin jista' jżid ir-riskju ta' fsada fil-pulmun tiegħek, inkluż tisogħol jew tobżoq demm. Jekk innotajt dan qabel jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek.
- Avastin jista' jżid ir-riskju li tiżviluppa qalb dgħajfa. Huwa importanti li t-tabib tiegħek ikun jaf jekk riċentament irċievejt anthracyclines (per eżempju doxorubicin, tip speċifiku ta' kimoterapija użat biex jikkura xi kanċers) jew ħadt radjoterapija f' sidrek, jew jekk għandek mard tal-qalb.
- Din il-medicina tista' tikkawża infezzjonijiet u numru mnaqqas ta' newtrofili (tip ta' ċellula tad-demmm importanti għall-protezzjoni tiegħek kontra l-batterja).
- Huwa possibbli li Avastin jista' jikkawża sensitività eċċessiva u/jew reazzjonijiet għall-infuzjoni (reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni tiegħek tal-medicina). Jekk jogħġbok għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier jekk qabel kellek problemi wara injezzjonijiet, bħal sturdament/sensazzjoni ta' ħass ħażin, qtugħ ta' nifs, nefha jew raxx tal-gilda.
- Effett sekondarju newroloġiku rari msejjaħ sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*) ġie assoċjata ma' kura b' Avastin. Jekk għandek uġiġħ ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni jew aċċessjoni bi jew bla pressjoni għolja, jekk jogħġbok tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk jogħġbok kellek lit-tabib tiegħek anke jekk dawn id-dikjarazzjonijiet ta' fuq kienu jgħoddu għalik biss fil-passat.

Qabel ma tingħata Avastin jew waqt li tkun qed tiġi kkurat b' Avastin:

- jekk għandek jew kellek uġiġħ fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefha jew ġriġhi fil-ħalq, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqla fl-xedaq, jew illaxkar ta' sinna għid lit-tabib u lid-dentist tiegħek immedjatament.
- jekk tehtieg tagħmel kura invasiva fis-snien jew kirurġija fis-snien, għid lid-dentist tiegħek li inti qed tiġi kkurat b' Avastin, speċjalment waqt li qed tirċievi wkoll jew irċievejt injezzjoni ta' bisphosphonate fid-demmm tiegħek.

Għandek mnejn tkun avżat biex tagħmel vista tas-snien qabel tibda l-kura b' Avastin.

### **Tfal u adolexxenti**

L-użu ta' Avastin mhux rakkomandat fi tfal u adolexxenti b'età inqas minn 18-il sena peress li s-sigurtà u l-benefiċċju ma ġewx stabbiliti f' dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti.

Tagħtix Avastin lil tfal b'età minn 3 snin sa inqas minn 18-il sena b' tumuri malinni tal-moħħ u tan-nerv li jgħaddi mis-sinla tad-dahar li jikbru malajr u nxterdu fit-tessut tal-moħħ wara li l-kura falliet

(glijoma ta' grad gholi rikurrenti jew progressiva) minhabba żewġ studji żgħar li wrew li ma jahdimx f'dawn it-tipi ta' tumuri.

Mewt ta' tessut tal-ghadam (osteonekrosi) f'ghadam minbarra x-xedaq kien irrappurtat f'pazjenti b'età inqas minn 18-il sena meta kkurati b'Avastin.

### **Mediċini oħra u Avastin**

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Kombinazzjonijiet ta' Avastin ma' mediċina oħra msejja sunitinib malate (preskritt għall-kanċer tal-kliwi u kanċer gastro-intestinali) jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji severi. Iddiskuti mat-tabib tiegħek biex tkun ċert li ma tħallatx dawn il-mediċini.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża terapiji ibbażati fuq platinu jew taxane għall-kanċer tal-pulmun jew kanċer metastatiku tas-sider. Dawn it-terapiji flimkien ma' Avastin jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji severi.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk dan l-aħħar irċevejt, jew qed tirċievi, radjuterapija.

### **Tqala, treditgħ u fertilità**

M'għandekx tuża din il-mediċina jekk inti tqila. Avastin jista' jikkawża ħsara lit-tarbija fil-għuf għax jista' jwaqqaf il-formazzjoni ta' kanali tad-demem godda. It-tabib tiegħek għandu javżak dwar l-użu ta' kontraċezzjoni waqt kura b'Avastin u għal ta' l-anqas 6 xhur wara l-aħħar doża ta' Avastin.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti tqila, tinqabad tqila waqt kura b'din il-mediċina, jew qed tippjana li tinqabad tqila fil-futur qarib.

M'għandekx treda lit-tarbija tiegħek waqt kura b'Avastin u għal ta' l-anqas 6 xhur wara l-aħħar doża ta' Avastin, għax din il-mediċina tista' tinterferi mat-tkabbir u l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek.

Avastin jista' jnaqqas il-fertilità femminili. Jekk jogħġbok ikkonsulta t-tabib tiegħek għall-aktar taġħrif.

Staqsij lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek għall-parir qabel tieħu xi mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Avastin ma ntweriex li jnaqqas l-abilità tiegħek li ssuq jew thaddem għodda jew magni. Madankollu, ngħas u hass hazin kienu rrappurtati bl-użu ta' Avastin. Jekk ikollok sintomi li jaffettwaw il-vista jew il-konċentrazzjoni tiegħek, jew il-hila tiegħek li tirreagixxi, issuqx u thaddimx magni qabel ma jgħaddu is-sintomi.

## **3. Kif għandek tuża Avastin**

### **Dożaġġ u frekwenza tal-ghotja**

Id-doża ta' Avastin li għandek b'żonn tiddependi fuq il-piż tiegħek u t-tip ta' kanċer li għandu jiġi kkurat. Id-doża rakkomandata hija ta' 5 mg, 7.5 mg, 10 mg jew 15 mg għal kull kilogramma tal-piż tiegħek. It-tabib tiegħek se jippreskrivilek doża ta' Avastin li hi tajba għalik. Se tkun ikkurat/a b'Avastin darba kull gimagħtejn jew kull 3 ġimgħat. In-numru ta' infużjonijiet li tirċievi se jiddependu fuq kif qed tirispondi għall-kura; għandek tkompli tirċievi din il-mediċina sakemm Avastin jfalli milli jwaqqaf il-kobor tat-tumur tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

### **Mod ta' kif u mnejn jingħata**

Avastin huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Skond id-doża preskritta lilek, biċċa mil-kontenut tal-kunjett ta' Avastin, jew il-kunjett kollu se tiġi dilwita ma' soluzzjoni ta' sodium chloride qabel l-użu. Tabib jew ners se ttik din is-soluzzjoni dilwita ta' Avastin permezz ta' infużjoni ġol-vini

(drip fil-vina tiegħek). L-ewwel infużjoni se tinghatalek fuq medda ta' 90 minuta. Jekk din tiġi ttollerata tajjeb it-tieni infużjoni tista' tinghatalek fuq medda ta' 60 minuta. Infużjonijiet oħra jistgħu jinghatawlek fuq medda ta' 30 minuta.

#### **L-ghotja ta' Avastin ghandha tiġi mwaqqfha temporanjament**

- jekk tiżviluppa pressjoni tad-demem għolja hafna, li tirrekjedi kura b' medicini għall-pressjoni tad-demem għolja,
- jekk ikollok problema bil-fejqan tal-ferita wara operazzjoni,
- jekk tagħmel operazzjoni.

#### **L-ghotja ta' Avastin ghandha tiġi mwaqqfha għal kollox jekk tiżviluppa**

- pressjoni tad-demem għolja hafna, li ma' tistax tiġi ikkontrollata b' medicini għall-pressjoni għolja; jew f' daqqa għolietlek hafna l-pressjoni tad-demem,
- il-preżenza ta' proteini fl-awrina flimkien ma nefha f' gismek,
- perforazzjoni fil-ħajt addominali,
- konnessjoni mhux normali qisha pajp jew passagġ bejn il-kanal tan-nifs u l-esofagu, bejn organi fuq ġewwa u l-ġilda, bejn il-vaġina u kwalunkwe parti oħra tal-musrana jew bejn tessuti oħrajn li normalment mhumiex konnessi (fistula), u huma meqjusa mit-tabib tiegħek li huma severi,
- infezzjonijiet serji tal-ġilda jew tas-saffi aktar fil-fond taħt il-ġilda,
- embolu (demem mgħaqud) fl-arterji,
- embolu (demem mgħaqud) fil-kanali tad-demem tal-pulmun tiegħek,
- fsada severa ta' kull tip.

#### **Jekk tinghata Avastin aktar milli suppost**

- tista' taqbdem emikranja qawwija. Jekk jiġrilek hekk għandek tkellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek immedjatament.

#### **Jekk tinsa tiehu doża ta' Avastin**

- it-tabib tiegħek jiddeċiedi meta għandek tinghata id-doża li jmiss ta' Avastin. Għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

#### **Jekk twaqqaf il-kura b' Avastin**

Li twaqqaf il-kura b' Avastin jista' jwaqqaf l-effetti fuq l-iżvilupp tat-tumur. Twaqqafx il-kura b' Avastin sakemm ma ddiskutejtx dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett.

L-effetti sekondarji mnizzla isfel ġew osservati meta Avastin inghata flimkien ma' kimoterapija. Dan ma jfissirx li dawn l-effetti sekondarji kienu neċessarjament ikkawżati biss minn Avastin.

#### **Reazzjonijiet allergiċi**

Jekk ikollok reazzjoni allergika, għid lit-tabib tiegħek jew impjegat mediku minnufih. Is-sinjali jistgħu jinkludu: diffikultà biex tiehu n-nifs jew uġiġh fis-sider. Jista' jkollok wkoll esperjenza ta' ħmura jew ħmura fil-ġilda jew raxx, sirdat u tregħid, thossok ma tiflaħx (tqalligh) jew tkun ma tiflaħx (rimettar).

## **Għandek tfittex għajna minnufih jekk issofri minn xi wiehed mill-effetti sekondarji msemmija taht.**

Effetti sekondarji severi, li jistgħu jkunu **komuni hafna** (jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 li jużawh), jinkludu:

- pressjoni tad-demmm għolja,
- sensazzjoni ta' tneħħim jew tingiż fl-idejn jew is-saqajn,
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli fid-demmm, inkluż ċelluli bojod li jgħinu biex jiġġieldu kontra infezzjonijiet, (dan jista' jkun akkumpanjat minn deni), u ċelluli li jgħinu d-demmm jagħqad,
- tħossok debole u bla enerġija,
- għejja,
- dijarea, tqalligh, rimettar u uġigh addominali.

Effetti sekondarji severi, li jistgħu jkunu **komuni** (jaffettwaw minn persuna waħda sa 10 persuni minn kull 100 li jużawh), jinkludu:

- perforazzjoni addominali,
- fsada, inkluż fsada fil-pulmun f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun taċ-ċelluli mhux zġħar,
- imblokk tal-arterji minhabba embolu,
- imblokk tal-vini minhabba embolu tad-demmm,
- imblokk tal-kanali tad-demmm tal-pulmun minhabba embolu,
- imblokk tal-vini tar-riglejn minhabba embolu tad-demmm,
- insuffiċjenza tal-qalb,
- problemi bil-fejġan tal-ferita wara operazzjoni,
- ħmura, qxur, uġigh mal-mess, uġigh, jew infafet fis-swaba jew fis-saqajn,
- għadd ta' ċelluli ħomor tad-demmm imnaqqas,
- nuqqas ta' enerġija,
- disturb fl-istonku jew fil-musrana,
- uġigh fil-muskoli u fil-ġogi, debolezza fil-muskoli,
- ħalq xott flimkien ma' għatx u/jew awrina mnaqqsa jew aktar skura,
- infjammazzjoni tal-kisja niedja tal-ħalq u l-musrana, pulmun u passaġġi tal-arja, apparat riproduttiv u tal-awrina,
- feriti fil-ħalq u fil-pajp mill-ħalq sal-istonku, li jistgħu juġġghu u jikkawżaw diffikultà biex tibra',
- uġigh, inkluż uġigh ta' ras, uġigh ta' dahar u uġigh fil-pelvi u l-partijiet anali,
- gabra lokalizzata ta' materja,
- infezzjoni, speċjalment infezzjoni fid-demmm jew fil-bużzieqa ta' l-awrina,
- provista mnaqqsa ta' demm għall-moħħ jew puplesija,
- nġhas,
- fsada mill-imnieħer,
- zjieda fir-rata li tħabbat il-qalb (polz),
- sadd addominali jew fil-musrana,
- test ta' l-awrina mhux normali (proteina fl-awrina),
- qtuħ ta' nifs jew livelli baxxi ta' ossiġnu fid-demmm,
- infezzjonijiet tal-ġilda jew tas-saffi aktar fil-fond taht il-ġilda,
- fistula: konnessjoni mhux normali qisha pajp bejn l-organi interni u l-ġilda jew tessuti oħra li normalment ma jkunux konnessi, inklużi konnessjonijiet bejn il-vaġina u l-imsaren f'pazjenti b'kanċer tal-għonq tal-utru.

Effetti sekondarji severi ta' frekwenza **mhux magħrufa** (frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli) jinkludu:

- Infezzjonijiet serji tal-ġilda jew fis-saffi aktar fondi taht il-ġilda, speċjalment jekk kellek toqob fil-ħajt tal-musrana jew problemi bil-fejġan tal-feriti,
- reazzjonijiet allergiċi (is-sinjali jistgħu jinkludu diffikultà biex tieħu nifs, ħmura fil-wieċ, raxx, pressjoni baxxa jew pressjoni għolja, ossiġnu baxx fid-demmm tiegħek, uġigh fis-sider, jew dardir/rimettar),

- effett negattiv fuq il-hila ta' mara li jkollha t-tfal (ara l-paragrafi taht il-lista ta' effetti sekondarji ghal aktar rakkomandazzjonijiet),
- kondizzjoni fil-moħħ b'sintomi li jinkludu aċċessjonijiet (attakki epilettici), uġigh ta' ras, konfużżjoni, u bidliet fil-vista (Sindrome ta' Enċefalopatija Posterjuri Riversibbli jew PRES - *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*),
- sintomi li jissuġġerixxu bidliet fil-funzjoni normali tal-moħħ (uġigh ta' ras, bidliet fil-vista, konfużżjoni, jew aċċessjonijiet), u pressjoni gholja,
- imblokk ta' kanal(i) tad-demem żgħar hafna fil-kliewi,
- pressjoni gholja b'mod mhux normali fil-vini/arterji tal-pulmun li ġġieghel lill-parti tal-lemin tal-qalb taħdem aktar minn normal,
- toqba fil-ħajt tal-kartilagini li jissepara l-immifsejn tal-immieher,
- toqba fl-istonku jew fl-imsaren,
- ferita miftuħa jew toqba fil-kisja tal-istonku jew tal-musrana ż-żgħira (is-sinjali jistgħu jinkludu uġigh addominali, thossok minfuh, ippurgar iswed qisgħu qatran jew demm fl-ippurgar tiegħek jew demm fir-rimettar tiegħek),
- fsada mill-parti t' isfel tal-musrana l-kbira
- feriti fil-hanek bl-ghadma tax-xedaq mikxufa li ma jfiegħux u li jistgħu jkunu assoċjati ma' uġigh u infjammazzjoni tat-tessut tal-madwar (ara l-paragrafi taht il-lista ta' effetti sekondarji ghal rakkomandazzjonijiet oħra),
- toqba fil-bużżieqa tal-marrara (sintomi u sinjali jistgħu jinkludu uġigh addominali, deni, u tqalligh/rimettar).

**Ghandek tfittex ghajnuna malajr kemm jista' jkun jekk issofri minn xi wiehed mill-effetti sekondarji msemmija taht.**

Effetti sekondarji **komuni hafna** (jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 li juzawh), mhux severi jinkludu:

- stitikezza,
- nuqqas ta' aptit,
- deni,
- problemi fl-ghajnejn (inkluż żjieda fil-produzzjoni ta' dmugħ),
- bidliet fid-diskors,
- bidliet fis-sens tat-togħma,
- immieher iqattar,
- ġilda xotta, qoxra u infjammazzjoni tal-ġilda, bilda fil-kulur tal-ġilda,
- telf tal-piż tal-ġisem
- l-immieher jinfaraġ.

Effetti sekondarji **komuni** (jaffettwaw minn persuna waħda sa 10 persuni minn kull 100 li juzawh), mhux severi jinkludu:

- bidliet fil-vuċi u ħanqa.

Pazjenti li ghandhom aktar minn 65 sena ghandhom riskju akbar li jkollhom l-effetti sekondarji li ġejjin:

- embolu fl-arterji li jista' jwassal ghal puplessija jew attakk ta' qalb,
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod fid-demem, u ċelluli li jgħinu d-demem jagħqad,
- dijarea,
- tqalligh,
- uġigh ta' ras,
- għeja
- pressjoni gholja.

Avastin jista' wkoll jikkawża bidliet fir-rizultati tat-testijiet tal-laboratorju preskritti mit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu nuqqas fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demem, speċjalment neutrofili (tip wiehed ta' ċelluli bojod tad-demem li jgħinu biex jipproteġu kontra nfezzjonijiet); preżenza ta' proteina fl-awrina;

tnaqqis tal-pottassju, sodju jew fosforu (minerali) fid-demm; żjieda tal-livel taz-zokkor fid-demm; żjieda ta' l-alkaline phosphatase (enzima) fid-demm; żieda tal-kreatinina fis-serum (proteina imkejla permezz ta' test tad-demm jiġi determinat kemm qed jahdmu tajjeb il-kliwi tiegħek); tnaqqis ta' l-emoglobina (jinstab fiċ-ċelluli l-homor tad-demm, li jgħorru l-ossigenu), li jista' jkun sever.

Ugħigh fil-halq, snien u/jew xedaq, nefha jew griċhi fil-halq, tnefnim jew sensazzjoni ta' toqpla fix-xedaq, jew illaxkar ta' sinna. Dawn jistgħu jkunu sinjali u sintomi ta' ħsara fl-għadam fix-xedaq (osteonekrozi). Għid lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk ikollok esperjenza ta' xi wieħed minn dawn.

Nisa li għadhom m'għaddewx mill-menopawsa (nisa li għandhom ciklu mestrwali) għandu mnejn jinnutaw li l-pirjids tagħhom isiru aktar irregolari jew jinqabzu u jista' jkollhom fertilità mnaqqsa. Jekk qed tikkunsidra li jkollok it-tfal għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel tibda l-kura tiegħek.

Avastin ġie żviluppat u magħmul għall-kura tal-kanċer billi jiġi injettat fid-demm. Ma ġiex żviluppat jew magħmul għall-injezzjoni fl-għajn. Għalhekk mhux awtorizzati biex jintuza b'dan il-mod. Meta Avastin jiġi injettat direttament fil-għajn (użu mhux approvat), jistgħu jseħħu l-effetti sekondarji li ġejjin:

- Infjezzjoni jew infjammazzjoni tal-boċċa tal-għajn,
- Ħmura fl-għajn, frak żgħir jew tikek fil-vista tiegħek (floaters), ugħigh fl-għajn,
- Tara leħha ta' dawl flimkien ma' frak żgħir jew tikek, li javanza għal telf ta' xi ftit mill-vista tiegħek,
- Żjieda fil-pressure tal-għajn,
- Fsada fl-għajn.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizża f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Avastin**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u fuq it-tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigg (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjonijiet għall-infuzjoni għandhom jintużaw immedjatament wara li jiġu dilwiti. Tużax Avastin jekk tinnotta xi frak jew bidla fil-kulur qabel l-għoti.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuza. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.



## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Avastin

- Is-sustanza attiva hi bevacizumab. Kull ml ta' konċentrat fih 25 mg ta' bevacizumab, li jikkorrispondu għal 1.4 sa 16.5 mg/ml meta dilwit kif irrakkomandat. Kull kunjett ta' 4 ml fih 100 mg ta' bevacizumab, li jikkorrispondu għal 1.4 mg/ml meta dilwit kif irrakkomandat. Kull kunjett ta' 16 ml fih 400 mg ta' bevacizumab, li jikkorrispondu għal 16.5 mg/ml meta dilwit kif irrakkomandat.
- Is-sustanzi l-oħra huma trehalose dihydrate, sodium phosphate, polysorbate 20 u ilma għall-injezzjoni.

### Kif jidher Avastin u l-kontenut tal-pakkett

Avastin huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni. Il-konċentrat huwa likwidu ċar, bla kulur għal kannella ċar, f' kunjett tal-ħġieg b' tapp tal-lastiku. Kull kunjett fih 100 mg bevacizumab f' 4 ml ta' soluzzjoni jew 400 mg bevacizumab f' 16 ml ta' soluzzjoni. Kull pakkett ta' Avastin fih kunjett wieħed.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

### Manifattur

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

### 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

### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

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

### Malta

(Ara Ireland)

### Deutschland

Hoffmann-La Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

### Nederland

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

### Eesti

Roche Eesti OÜ  
Tel: +372 - 6 177 380

### Norge

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

**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

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>