ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Onbevzi 25 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GĦAMLA 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.

*Bevacizumab huwa antikorp monoklonali rikombinanti umanizzat, prodott permezz ta' teknoloġija ta' DNA f'ċelluli tal-Ovarji tal-Ħamster Ċiniż.

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Likwidu ċar għal kemxejn ikanġi, bla kulur għal kannella ċar.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Onbevzi flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'karċinoma metastatika tal-kolon jew tar-rektum.

Onbevzi flimkien ma' paclitaxel huwa indikat għat-trattament primarju ta' pazjenti adulti b'kanċer metastatiku tas-sider. Għal aktar tagħrif dwar l-istat tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir epidermali uman 2 (HER2 - *human epidermal growth factor receptor 2*), jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

Onbevzi flimkien ma' capecitabine huwa indikat għat-trattament primarju ta' pazjenti adulti b'kanċer metastatiku tas-sider li għalihom trattament b'għażliet kimoterapewtiċi oħra inklużi taxanes jew anthracyclines mhuwiex ikkunsidrat xieraq. Pazjenti li rċevew korsijiet li fihom taxane u anthracycline f'ambjent awżiljarju fl-aħħar 12-il xahar għandhom jiġu esklużi minn trattament b'Onbevzi flimkien ma' capecitabine. Għal aktar tagħrif dwar l-istat ta' HER2, jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

Onbevzi, flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq platinum, huwa indikat għat-trattament primarju ta' pazjenti adulti b'kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun, li ma jistax jitneħħa, avvanzat, metastatiku jew rikorrenti, minbarra istoloġija taċ-ċellula fil-biċċa l-kbira skwamuża.

Onbevzi, flimkien ma' erlotinib, huwa indikat għat-trattament primarju ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-pulmun taċ-ċelluli mhux żgħar u mhux skwamużi, li ma jistax jitneħħa, avvanzat, metastatiku jew rikorrenti b'mutazzjonijiet li jattivaw ir-Riċettur tal-Fattur ta' Tkabbir Epidermali (EGFR - *Epidermal Growth Factor Receptor*) (ara sezzjoni 5.1).

Onbevzi flimkien ma' interferon alfa-2a huwa indikat għat-trattament primarju ta' pazjenti adulti b'kanċer taċ-ċelluli renali avvanzat u/jew metastatiku.

Onbevzi, flimkien ma' carboplatin u paclitaxel huwa indikat bħala trattament ippreferut ta' pazjenti adulti b'kanċer avvanzat (l-istadji III B, III C u IV tal-Federazzjoni Internazzjonali tal-Ġinekoloġija u l-Ostetriċija (FIGO - *International Federation of Gynecology and Obstetrics*)) tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew kanċer primarju tal-peritonew (ara sezzjoni 5.1).

Onbevzi, flimkien ma' carboplatin u gemcitabine jew flimkien ma' carboplatin u paclitaxel, huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti bl-ewwel rikorrenza ta' kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew sensittiv għall-platinum, li ma rċevewx terapija minn qabel b'bevacizumab jew b'inibituri oħra ta' VEGF jew sustanzi mmirati lejn ir-riċettur ta' VEGF.

Onbevzi, flimkien ma' paclitaxel, topotecan jew doxorubicin liposomali pegilat huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew reżistenti għall-platinum li rċevew mhux aktar minn żewġ korsijiet ta' kimoterapija minn qabel u li ma rċevewx terapija minn qabel b'bevacizumab jew b'inibituri oħra ta' VEGF jew sustanzi mmirati lejn ir-riċettur ta' VEGF (ara sezzjoni 5.1).

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Tħawwadx il-kunjett.

Onbevzi għandu jingħata taħt is-sorveljanza ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali antineoplastiċi.

Pożoloġija

Karċinoma metastatika tal-kolon jew tar-rektum (mCRC - metastatic carcinoma of the colon or rectum)

Id-doża rakkomandata ta' Onbevzi, mogħtija bħala infużjoni fil-vini, hija ta' 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 rakkomandat li t-trattament jitkompla sal-progressjoni tal-marda eżistenti jew sa tossiċità inaċċettabbli.

Kanċer metastatiku tas-sider (mBC - metastatic breast cancer)

Id-doża rakkomandata ta' Onbevzi hija ta' 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 rakkomandat li t-trattament jitkompla sal-progressjoni tal-marda eżistenti jew sa tossiċità inaċċettabbli.

Kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC - non-small cell lung cancer)

Trattament primarju ta' NSCLC mhux skwamuż flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq platinum

Onbevzi jingħata flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq platinum sa 6 ċikli ta' trattament segwit minn Onbevzi bħala sustanza waħedha sal-progressjoni tal-marda.

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

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

Huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla sal-progressjoni tal-marda eżistenti jew sa tossiċità inaċċettabbli.

Trattament primarju ta' NSCLC mhux skwamuż b'mutazzjonijiet li jattivaw EGFR flimkien ma' erlotinib

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

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

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

Għall-pożoloġija u l-metodu ta' kif għandu jingħata erlotinib, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni sħiħa għar-riċetta ta' erlotinib.

Kanċer taċ-ċelluli renali avvanzat u/jew matastatiku (mRCC - metastatic renal cell cancer)

Id-doża rakkomandata ta' Onbevzi hija ta' 10 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull ġimagħtejn bħala infużjoni fil-vini.

Huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla sal-progressjoni tal-marda eżistenti jew sa tossiċità inaċċettabbli.

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

Trattament primarju
Onbevzi jingħata flimkien ma' carboplatin u paclitaxel sa 6 ċikli ta' trattament segwit minn użu kontinwu ta' Onbevzi bħala 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' Onbevzi hija ta' 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini.

Trattament ta' marda rikorrenti sensittiva għall-platinum
Onbevzi 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' Onbevzi bħala sustanza waħedha sal-progressjoni tal-marda. Id-doża rakkomandata ta' Onbevzi hija ta' 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini.

Trattament ta' marda rikorrenti reżistenti għall-platinum
Onbevzi jingħata flimkien ma' wieħed mis-sustanzi li ġejjin - paclitaxel, topotecan (mogħti kull ġimgħa) jew doxorubicin liposomali pegilat. Id-doża rakkomandata ta' Onbevzi hija ta' 10 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull ġimagħtejn bħala infużjoni fil-vini. Meta Onbevzi jingħata flimkien ma' topotecan (mogħti fil-ġranet 1-5, kull 3 ġimgħat), id-doża rakkomandata ta' Onbevzi hija ta' 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini. Huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli (ara sezzjoni 5.1, studju MO22224).

Kanċer tal-għonq tal-utru

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

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

Huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla sal-progressjoni tal-marda eżistenti jew sa tossiċità inaċċettabbli (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani
M'hemmx bżonn aġġustament fid-doża fil-pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena.

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 b'età ta' inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati. *Data* disponibbli bħalissa hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' bevacizumab fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjonijiet għat-trattament ta' kanċers tal-kolon, tar-rektum, tas-sider, tal-pulmun, tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, tal-peritonew, tal-għonq tal-utru u tal-kliewi.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Onbevzi huwa għal użu għal ġol-vini. 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'għandhiex tingħata bħala push jew bolus fil-vini.

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

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6. Infużjonijiet ta' Onbevzi m'għandhomx jingħataw jew jitħalltu ma' soluzzjonijiet ta' glucose. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jitħallat ma' prodotti mediċinali oħra minbarra dawk imsemmija 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-Ħamster Ċiniż (CHO) jew għal antikorpi oħra umani rikombinanti jew umanizzati.

•	Tqala (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità
Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati .

Perforazzjonijiet gastrointestinali (GI - gastrointestinal) u fistuli (ara sezzjoni 4.8)
Il-pazjenti jistgħu jkunu f'risku akbar li jiżviluppaw perforazzjoni gastrointestinali u perforazzjoni tal-marrara meta ttrattati b'bevacizumab. Proċess ta' infjammazzjoni intraaddominali jista' jkun fattur ta' riskju għall-perforazzjonijiet gastrointestinali f'pazjenti b'karċinoma metastatika tal-kolon jew tar-rektum, għalhekk, irid ikun hemm kawtela meta dawn il-pazjenti jiġu ttrattati. Radjazzjoni minn qabel hija fattur ta' riskju għall-perforazzjoni GI f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab għall-kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru u l-pazjenti kollha b'perforazzjoni GI kellhom passat ta' radjazzjoni minn qabel. It-terapija trid titwaqqaf għalkollox f'pazjenti li żviluppaw perforazzjoni gastrointestinali.

Fistuli GI-vaġinali fl-istudju GOG-0240
Pazjenti ttrattati b'bevacizumab għall-kanċer persistenti, rikorrenti, jew metastatiku tal-għonq tal-utru huma f'riskju akbar ta' fistuli 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)
Il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju akbar għall-iżvilupp ta' fistuli meta ttrattati b'bevacizumab.
Waqqaf Onbevzi b'mod permanenti f'pazjenti b'fistula trakeoesofagali (TE) jew kull fistula ta' Grad 4 [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.3)].
Hemm tagħrif limitat dwar it-tkomplija tal-użu ta' bevacizumab f'pazjenti b'fistuli oħra.
F'każijiet ta' fistuli fil-ġewwieni b'oriġini mhux fl-apparat gastrointestinali, għandu jiġi kkunsidrat il-waqfien ta' Onbevzi.

Komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti (ara sezzjoni 4.8)
Bevacizumab jista' jaffettwa b'mod avvers il-proċess ta' fejqan tal-feriti. Kienu rrappurtati komplikazzjonijiet serji fil-fejqan tal-feriti, inklużi komplikazzjonijiet anastomiċi, b'riżultat fatali. Terapija m'għandiex tinbeda qabel tal-inqas 28 ġurnata wara operazzjoni maġġuri jew qabel ma l-ferita tal-operazzjoni tfiq għalkollox. F'pazjenti li kellhom komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-ferita waqt terapija, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm il-ferita tfiq għalkollox. It-terapija għandha titwaqqaf għall-operazzjoni meħtieġa.

Faxxite b'nekrosi, inklużi każijiet fatali, kienet irrappurtata b'mod rari f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab. Din il-kondizzjoni normalment hija sekondarja għall-komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti, għall-perforazzjoni gastrointestinali jew għall-formazzjoni ta' fistula. Terapija b'Onbevzi għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw faxxite b'nekrosi, u għandu jinbeda trattament xieraq minnufih.

Pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.8)
Ġiet osservata żieda fl-inċidenza ta' pressjoni għolja f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab. Tagħrif kliniku dwar is-sigurtà jissuġġerixxi li l-inċidenża ta' pressjoni għolja probabbli hija dipendenti mid-doża. Pressjoni għolja eżistenti minn qabel għandha tiġi kkontrollata b'mod xieraq qabel jinbeda trattament b'Onbevzi. M'hemmx tagħrif dwar l-effett ta' bevacizumab f'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata fil-bidu tat-terapija.

Sorveljanza tal-pressjoni tad-demm ġeneralment hija rakkomandata waqt it-terapija.

Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, il-pressjoni għolja kienet ikkontrollata b'mod adegwat permezz ta' trattament standard xieraq kontra l-pressjoni għolja għas-sitwazzjoni individwali tal-pazjent affettwat. L-użu ta' dijuretiċi għall-immaniġġjar ta' pressjoni għolja mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li qed jirċievu kors ta' kimoterapija bbażata fuq cisplatin. Onbevzi għandu jitwaqqaf għalkollox, jekk pressjoni għolja ta' sinifikanza medika ma tistax tiġi kkontrollata b'mod adegwat b'terapija kontra l-pressjoni għolja, jew jekk il-pazjent jiżviluppa kriżi ipertensiva jew enċefalopatija ipertensiva.

Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) (ara sezzjoni 4.8)
Kien hemm rapporti rari ta' pazjenti ttrattati b'bevacizumab li żviluppaw sinjali u sintomi li huma konsistenti ma' PRES, marda newroloġika rari, li tista' tippreżenta ruħha bis-sinjali u s-sintomi li ġejjin, fost oħrajn: aċċessjonijiet, uġigħ ta' ras, stat mentali mibdul, problemi fil-vista, jew telf tal-vista kortikali, bi jew bla pressjoni għolja assoċjata. Dijanjożi ta' PRES jeħtieġ li tiġi kkonfermata permezz ta' immaġini tal-moħħ, preferibbilment immaġini ta' reżonanza manjetika (MRI - *magnetic resonance imaging*). F'pazjenti li qed jiżviluppaw PRES, it-trattament ta' sintomi speċifiċi inkluż il-kontroll ta' pressjoni għolja huwa rakkomandat flimkien mal-waqfien ta' Onbevzi. Is-sigurtà ta' bidu mill-ġdid ta' terapija b'bevacizumab f'pazjenti li kellhom PRES fil-passat, 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 ttrattati b'bevacizumab. Hemm evidenza li tissuġġerixxi li proteina fl-awrina ta' kull Grad (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3] tista' tkun relatata mad-doża. Is-sorveljanza ta' proteina fl-awrina permezz ta' analiżi bl-istikka tal-awrina hija rakkomandata li ssir qabel ma tinbeda u waqt it-terapija. Proteina fl-awrina ta' Grad 4 (sindrome nefrotiku) kienet osservata f'sa 1.4% tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab. It-terapija għandha titwaqqaf għalkollox f'pazjenti li żviluppaw sindrome nefrotiku (NCI-CTCAE v.3).

Tromboemboliżmu arterjali (ara sezzjoni 4.8)
Fi provi kliniċi, l-inċidenza ta' reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali, inklużi inċidenti ċerebrovaskulari (CVAs - *cerebrovascular accidents*), attakki iskemiċi temporanji (TIAs - *transient ischaemic attacks*) u infarti mijokardiċi (Mis - *myocardial infarctions*), kienet ogħla f'pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' pazjenti li ħadu kimoterapija biss.

Pazjenti li qed jirċievu bevacizumab flimkien ma' kimoterapija, b'passat ta' tromboemboliżmu arterjali, dijabete jew età aktar minn 65 sena għandhom riskju akbar ta' żvilupp ta' reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali waqt it-terapija. Għandu jkun hemm kawtela fit-trattament ta' dawn il-pazjenti b'Onbevzi.

It-terapija għandha titwaqqaf għalkollox f'pazjenti li jiżviluppaw reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali

Tromboemboliżmu fil-vini (ara sezzjoni 4.8)
Waqt trattament b'bevacizumab, il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju li jiżviluppaw reazzjonijiet tromboemboliċi venużi, inkluż emboliżmu pulmonari.

Pazjenti ttrattati b'bevacizumab flimkien ma' paclitaxel u cisplatin għal kanċer persistenti, rikorrenti, jew metastatiku tal-għonq tal-utru jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' avvenimenti tromboemboliċi venużi.

Onbevzi għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'reazzjonijiet tromboemboliċi ta' periklu għall-ħajja (Grad 4), inkluż emboliżmu pulmonari (NCI-CTCAE v.3). Pazjenti b'reazzjonijiet tromboemboliċi ta' ≤ Grad 3 għandhom jiġu sorveljati mill-viċin (NCI-CTCAE v.3).

Emorraġija
Pazjenti ttrattati b'bevacizumab għandhom riskju akbar li jiżviluppaw emorraġija, speċjalment emorraġija assoċjata mat-tumur. Onbevzi għandu jitwaqqaf għalkollox f'pazjenti li jkollhom esperjenza ta' fsada ta' Grad 3 jew 4 waqt terapija b'bevacizumab (NCI-CTCAE v.3) (ara sezzjoni 4.8).

Ibbażat fuq proċeduri ta' immaġini jew sinjali u sintomi, pazjenti b'metastasi mhux ittrattati fis-CNS kienu esklużi b'mod regolari minn provi kliniċi b'bevacizumab. Għalhekk, ir-riskju ta' emorraġija fis-CNS f'pazjenti bħal dawn ma ġietx evalwata 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 t-trattament b'Onbevzi għandu jitwaqqaf f'każ ta' fsada intrakranjali.

M'hemmx tagħrif dwar il-profil ta' sigurtà ta' bevacizumab f'pazjenti b'diathesis bi fsada konġenitali, b'marda akkwistata tal-koagulazzjoni, jew f'pazjenti li rċevew doża sħiħa ta' antikoagulanti għat-trattament ta' tromboemboliżmu qabel ma nbeda t-trattament b'bevacizumab, minħabba li dawn il-pazjenti kienu esklużi mill-provi kliniċi. Għalhekk, f'dawn il-pazjenti, irid ikun hemm kawtela qabel ma tinbeda t-terapija. Iżda, pazjenti li żviluppaw trombożi venuża waqt li kienu qed jirċievu t-terapija, ma dehrux li kellhom rata għola ta' fsada ta' Grad 3 jew aktar meta ttrattati b'doża sħiħa ta' warfarin u bevacizumab flimkien (NCI-CTCAE v.3).

Emorraġija fil-pulmun/emoptisi
Pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun ittrattati b'bevacizumab 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 ttrattati b'bevacizumab.

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
L-użu ta' inibituri tal-perkors VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jippromwovu l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jingħata Onbevzi, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħal pressjoni għolja jew storja ta' anewriżmu.

Insuffiċjenza tal-qalb konġestiva (CHF - congestive heart failure) (ara sezzjoni 4.8)
Fi provi kliniċi kienu rrappurtati reazzjonijiet konsistenti ma' CHF. Is-sejbiet varjaw minn tnaqqis mingħajr sintomi tal-porzjon ta' tfigħ tal-ventriklu tax-xellug, għal CHF bis-sintomi li kienet teħtieġ trattament jew li l-pazjent jiddaħħal l-isptar. Għandu jkun hemm attenzjoni meta pazjenti b'mard kardjovaskulari ta' sinifikanza klinika bħal mard tal-arterja koronarja, jew insuffiċjenza konġestiva tal-qalb eżistenti minn qabel jiġu ttrattati b'bevacizumab.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li kellhom esperjenza ta' CHF kellhom kanċer metastatiku tas-sider u kienu rċevew trattament 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 rċevew trattament b'anthracyclines u li ma kinux irċevew anthracyclines qabel, ma kienet osservata l-ebda żieda fl-inċidenza ta' CHF ta' kull Grad fil-grupp ta' anthracycline + bevacizumab meta mqabbel mat-trattament b'anthracyclines biss. Reazzjonijiet ta' CHF ta' Grad 3 jew ogħla kienu kemxejn 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-riżultati f'pazjenti fi studji oħrajn dwar kanċer metastatiku tas-sider li ma rċevewx trattament b'anthracycline fl-istess waqt (NCI-CTCAE v.3) (ara sezzjoni 4.8).

Newtropenija u infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.8)
Kienu osservati żidiet fir-rati ta' newtropenija severa, newtropenija bid-deni, jew infezzjoni bi jew mingħajr newtropenija severa (inklużi xi fatalitajiet) f'pazjenti ttrattati b'xi korsijiet ta' kimoterapija majelotossika flimkien ma' bevacizumab meta mqabbla ma' kimoterapija waħedha. Fil-biċċa l-kbira dan kien osservat flimkien ma' terapiji bbażati fuq platinum jew taxane fit-trattament ta' NSCLC, mBC, u flimkien ma' paclitaxel u topotecan għall-kanċer persistenti, rikorrenti, jew metastatiku tal-għonq tal-utru.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (inkluż xokk anafilattiku)/relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.8)
Il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju li jiżviluppaw reazzjonijiet relatati mal-infużjoni/ta' sensittività eċċessiva (inkluż xokk anafilattiku). Osservazzjoni mill-viċin tal-pazjent matul u wara l-għoti ta' bevacizumab huwa rakkomandat kif mistenni għal kull infużjoni ta' antikorp monoklonali umanizzat terapewtiku. Jekk isseħħ reazzjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf u għandhom jingħataw terapiji mediċi xierqa. Mhijiex iġġustifikata medikazzjoni sistematika minn qabel.

Osteonekrożi tax-xedaq (ONJ - Osteonecrosis of the jaw) (ara sezzjoni 4.8)
Każijiet ta' ONJ kienu rrappurtati f'pazjenti bil-kanċer ittrattati b'bevacizumab, li l-maġġoranza tagħhom kienu rċevew trattament minn qabel jew flimkien ma' bisphosphonates fil-vini, li għalihom ONJ hija riskju identifikat. Għandu jkun hemm attenzjoni meta bevacizumab u bisphosphonates fil-vini jingħataw flimkien jew wara xulxin.

Proċeduri invażivi fis-snien huma wkoll fattur ta' riskju identifikat. Eżami tas-snien u dentistrija preventiva xierqa għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma jinbeda trattament b'Onbevzi. F'pazjenti li rċevew minn qabel jew li qed jirċievu bisphosphonates fil-vini, għandhom jiġu evitati proċeduri invażivi fis-snien jekk possibbli.

Użu għal ġol-vitriju
Onbevzi mhux magħmul għall-użu għal ġol-vitriju.

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

Effetti sistemiċi wara użu ġol-vitriju
Wara terapija ġol-vitriju kontra VEGF intwera tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' VEGF fiċ-ċirkolazzjoni. Reazzjonijiet avversi sistemiċi inkluż emorraġiji mhux okulari u reazzjonijiet arterjali tromboemboliċi kienu rrappurtati wara injezzjoni ġol-vitriju ta' inibituri ta' VEGF.

Insuffiċjenza tal-ovarji/fertilità
Bevacizumab jista' jtellef 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 it-trattament b'bevacizumab.

Kontenut ta' sodium
Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg), jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra 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 tal-għoti flimkien ta' kimoterapija fuq il-farmakokinetika ta' bevacizumab. La kien hemm differenzi statistikament sinifikanti u lanqas ta' rilevanza klinika fit-tneħħija ta' bevacizumab f'pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija ta' bevacizumab meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab 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 oħra
Ma kienet osservata l-ebda interazzjoni ta' rilevanza klinika ta' bevacizumab fuq il-farmakokinetika ta' interferon alfa 2a, erlotinib (u l-metabolit attiv tiegħu OSI-420), jew il-kimoterapiji irinotecan (u l-metabolit attiv tiegħu SN38), capecitabine, oxaliplatin (kif iddeterminat 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 irrappurtata anemija emolitika mikroanġjopatika (MAHA - *microangiopathic haemolytic anaemia*), f'7 minn 19-il pazjent ittrattati 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 ħomor, anemija u tromboċitopenija. Barra dan, f'xi wħud minn dawn il-pazjenti kienu osservati pressjoni għolja (inkluż kriżi ipertensiva), kreatinina għolja, u sintomi newroloġiċi. Dawn is-sejbiet kollha kienu riversibbli 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 ogħla ta' newtropenija severa, newtropenija bid-deni, jew infezzjoni bi jew mingħajr newtropenija severa (inkluż xi fatalitajiet) l-aktar f'pazjenti ttrattati b'terapiji bbażati fuq platinum jew taxane fit-trattament ta' NSCLC u mBC.

Radjuterapija
Is-sigurtà u l-effikaċja tal-għoti fl-istess ħin ta' radjuterapija u bevacizumab ma ġewx determinati.

Antikorpi monoklonali għal EGFR flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapija b'bevacizumab
Ma sarux studji dwar l-interazzjoni. Antikorpi monoklonali għal EGFR m'għandhomx jingħataw għat-trattament ta' mCRC flimkien ma' kimoterapija li fiha bevacizumab. Riżultati mill-istudji *randomised* ta' fażi III, PACCE u CAIRO-2, f'pazjenti b'mCRC jissuġġerixxu li l-użu tal-antikorpi monoklonali kontra EGFR panitumumab u cetuximab, rispettivament, flimkien ma' bevacizumab u kimoterapija, huwa assoċjat ma' tnaqqis f'sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression-free survival*) u/jew sopravivenza globali (OS, *overall survival*), u ma' żieda fit-tossiċità meta mqabbla ma' kimoterapija u bevacizumab biss.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

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

Tqala
M'hemmx *data* minn provi kliniċi dwar l-użu ta' bevacizumab f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, inklużi malformazzjonijiet (ara sezzjoni 5.3). IgGs huma magħrufa li jgħaddu mill-plaċenta, u bevacizumab 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 ttrattati b'bevacizumab waħdu jew flimkien ma' kimoterapewtiċi embrijotossiċi magħrufa (ara sezzjoni 4.8). Bevacizumab hu kontra-indikat fit-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Treddigħ
Mhux magħruf jekk bevacizumab jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minħabba li IgG tal-omm jitneħħa fil-ħalib u bevacizumab jista' jagħmel ħsara lit-tkabbir u l-iżvilupp tat-tarbija (ara sezzjoni 5.3), in-nisa jridu jwaqqfu t-treddigħ waqt it-terapija u ma jreddgħux għal tal-inqas sitt xhur wara l-aħħar doża ta' bevacizumab.

Fertilità
Studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fl-annimali wrew li bevacizumab jista' jkollu effett avvers fuq il-fertilità tan-nisa (ara sezzjoni 5.3). Fi prova ta' fażi III fi trattament awżiljarju ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon, sottostudju b'nisa li kienu għadhom m'għaddewx mill-menopawża wera inċidenza ogħla ta' każijiet ġodda ta' insuffiċjenza tal-ovarji fil-grupp ta' bevacizumab meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll. Wara l-waqfien tat-trattament b'bevacizumab, il-funzjoni tal-ovarji rkuprat fil-maġġoranza tal-pazjenti. Mhumiex magħrufa l-effetti fit-tul tat-trattament b'bevacizumab fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Bevacizumab m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Madankollu, ngħas u sinkope kienu rrappurtati bl-użu ta' bevacizumab (ara tabella 1 f'sezzjoni 4.8). Jekk il-pazjenti jkollhom sintomi li jaffettwaw il-vista jew il-konċentrazzjoni tagħhom, jew il-ħila tagħhom li jirreaġixxu, huma għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jħaddmux magni qabel ma jbattu s-sintomi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

L-aktar reazzjonijiet avversi serji kienu:
- Perforazzjoni gastrointestinali (ara sezzjoni 4.4).
- Emorraġija, inkluż emorraġija fil-pulmun/emoptisi li hija aktar komuni f'pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (ara sezzjoni 4.4).
- Tromboemboliżmu arterjali (ara sezzjoni 4.4).

L-aktar reazzjonijiet avversi osservati tul il-provi kliniċi f'pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab kienu pressjoni għoja, għeja jew astenja, dijarea, u wġigħ addominali.

Analiżi tad-*data* klinika dwar is-sigurtà tissuġġerixxi li l-okkorrenza ta' pressjoni għolja u proteina fl-awrina mat-terapija b'bevacizumab 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 tittieħed stima mid-*data* disponibbli).

It-Tabelli 1 u 2 jelenkaw ir-reazzjonijiet avversi assoċjati mal-użu ta' bevacizumab flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapija differenti f'indikazzjonijiet multipli, skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA.

It-Tabella 1 tipprovdi r-reazzjonijiet avversi kollha skont il-frekwenza li kienu ddeterminati li huma kkawżati minn bevacizumab permezz ta':
- inċidenza komparattiva nnotata bejn il-gruppi ta' trattament tal-prova klinika (b'differenza ta' mill-inqas 10% meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll għal reazzjonijiet ta' NCI-CTCAE Grad 1-5 jew b'differenza ta' mill-inqas 2% meta mqabbla 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.

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

Reazzjonijiet avversi ta' wara t-tqegħid fis-suq huma inklużi 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 hawn taħt, skont l-ogħla inċidenza osservata f'kull indikazzjoni.
F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Xi wħud mir-reazzjonijiet avversi huma reazzjonijiet osservati b'mod komuni b'kimoterapija; iżda bevacizumab jista' jaggrava dawn ir-reazzjonijiet meta jiġi kkombinat ma' sustanzi kimoterapewtiċi. Eżempji jinkludu s-sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari ma' doxorubicin liposomali 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

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni Ħafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Ħafna	Frekwenza Mhux Magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Sepsi, Axxess[b,d], Ċellulite, Infezzjoni, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina		Faxxite b'nekrosi[a]		
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija bid-deni, Lewkopenija, Newtropenija[b], Tromboċitopenija	Anemija, Limfopenija				
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva, reazzjonijiet għall-infużjoni[a,b,d]		Xokk anafilattiku		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoressija Ipomanjesimja Iponatrimija	Deidratazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali tas-sensi[b], Disartrija, Uġigħ ta' ras, Disgewżja	Inċident ċerebrovaskulari, Sinkope, Ngħas		Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli[a,b,d]	Enċefalopatija ipertensiva[a]	
Disturbi fl-għajnejn	Disturb fl-għajnejn, Żieda fid-dmugħ					
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza konġestiva tal-qalb[b,d], Takikardija supraventrikolari				
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja[b,d], Tromboemboliżmu (fil-vini)[b,d]	Tromboemboliżmu (arterjali)[b,d], Emorraġija[b,d], Trombożi fil-vini tal-fond				Mikroanġjopatija trombotika fil-kliewi[a],[b], Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugħ ta' nifs, Rinite Epistassi Sogħla	Emorraġija fil-pulmun/ Emoptisi[b,d], Emboliżmu pulmonari, Ipoxja, Disfonija[a]				Pressjoni pulmonari għolja[a], Perforazzjoni tas-septum tal-imnieħer[a]
Disturbi gastro-intestinali	Emorraġija mir-rektum, Stomatite, Stitikezza, Dijarea, Tqalligħ, Rimettar, Uġigħ addominali	Perforazzjoni gastrointestinali[b,d], Perforazzjoni tal-musrana, Ileus, Sadd tal-musrana, Fistuli rekto-vaġinali[d,e], Disturb gastrointestinali, Proktalġja				Ulċera gastrointestinali[a]
Disturbi fil-fwied u fil-marrara						Perforazzjoni tal-bużżieqa tal-marrara[a,b]

Sistema tal-klassifika tal-organi	**Komuni Ħafna**	**Komuni**	**Mhux Komuni**	**Rari**	**Rari Ħafna**	**Frekwenza Mhux Magħrufa**
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti[b,d,] Dermatite bil-qxur, Ġilda xotta, Bilda fil-kulur tal-ġilda	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari				
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja Majalġja	Fistula[b,d], Dgħufija fil-muskoli, Uġigħ ta' dahar				Osteonekrożi tax-xedaq[a,b] Osteonekrożi mhux tax-xedaq[a,f]
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Proteina fl-awrina[b,d]					
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Insuffiċjenza tal-ovarji[b,ċ,d]	Uġigħ fil-pelvi				
Disturbi konġenitali, familjali u ġenetiċi						Anormalitajiet fil-fetu[a,b]
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja, Għeja, Deni, Uġigħ, Infjammazzjoni tal-mukuża	Letarġija				
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż					

Meta l-avvenimenti kienu nnotati kemm bħala reazzjonijiet avversi tal-mediċina ta' kull grad kif ukoll ta' grad 3-5 fi provi kliniċi, kienet irrappurtata l-ogħla frekwenza osservata fil-pazjenti. Id-*data* mhijiex aġġustata għaż-żmien differenzjali fuq it-trattament.

[a] Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal Tabella 3 "Reazzjonijiet avversi rrappurtati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq".

[b] Termini jirrappreżentaw 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 patofiżjoloġija sottostanti (eż. reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji jinkludu inċident ċerebrovaskulari, infart mijokardijaku, attakk iskemiku temporanju u reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji oħrajn).

[ċ] Ibbażat fuq sottostudju minn NSABP C-08 b'295 pazjent.

[d] Għal tagħrif addizzjonali rreferi hawn taħt fis-sezzjoni "Aktar informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi serji magħżula".

[e] Fistuli rekto-vaġinali huma l-aktar fistuli komuni fil-kategorija fistula GI-vaġinali.

[f] Osservat fil-popolazzjoni pedjatrika biss

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi severi skont il-frekwenza

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni Ħafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Ħafna	Frekwenza Mhux Magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Sepsi, Ċellulite, Axxess[a,b], Infezzjoni, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina				Faxxite b'nekrosi[ċ]
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija bid-deni, Lewkopenija, Newtropenija[a], Tromboċitopenija	Anemija, Limfopenija				
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva, Reazzjonijiet għall-infużjoni[a,b,ċ]		Xokk anafilattiku		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni Iponatrimija				
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali tas-sensi[a]	Inċident ċerebrovaskulari, Sinkope, Ngħas, Uġigħ ta' ras				Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli[a,b,ċ], Enċefalopatija ipertensiva[ċ]
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza konġestiva tal-qalb[a,b], Takikardija supraventrikolari				
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja[a,b]	Tromboemboliżmu arterjali[a,b], Emorraġija[a,b], Tromboemboliżmu (fil-vini)[a,b] Trombożi fil-vini tal-fond				Mikroanġjopatija trombotika fil-kliewi[b,ċ], Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Emorraġija pulmonari/ Emoptisi[a,b], Emboliżmu pulmonari, Epistassi, Qtugħ ta' nifs, Ipoxja				Pressjoni pulmonari għolja[ċ], Perforazzjoni tas-septum tal-imnieħer[ċ]

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni Ħafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Ħafna	Frekwenza Mhux Magħrufa
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea, Tqalligħ, Rimettar, Uġigħ addominali	Perforazzjoni tal-musrana, Ileus, Ostruzzjoni fil-musrana, Fistuli rekto-vaġinali[ċ,d], Disturbi gastrointestinali, Stomatite, Proktalġja				Perforazzjoni gastrointestinali[a,b], Ulċera gastrointestinali[ċ], Emorraġija mir-rektum
Disturbi fil-fwied u fil-marrara						Perforazzjoni tal-bużżieqa tal-marrara[b,c]
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti[a,b] , Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari				
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Fistula[a,b], Mijalġja, Artralġja, Dgħufija fil-muskoli, Uġigħ ta' dahar				Osteonekrożi tax-xedaq[b,ċ]
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Proteina fl-awrina[a,b,]				
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Uġigħ fil-pelvi				Insuffiċjenza tal-ovarji[a,b]
Disturbi konġenitali, familjali u ġenetiċi						Anormalitajiet fil-fetu[a,ċ]
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja, Għeja,	Uġigħ, Letarġija, Infjammazzjoni tal-mukuża				

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

[a] Termini jirrappreżentaw 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 patofiżjoloġija sottostanti (eż. reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji jinkludu inċident ċerebrovaskulari, infart mijokardijaku, attakk iskemiku temporanju u reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji oħrajn).

[b] Għal tagħrif addizzjonali rreferi hawn taħt fis-sezzjoni "Aktar informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi serji magħżula"

[c] Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal Tabella 3 "Reazzjonijiet avversi rrappurtati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq."
[d] Fistuli rekto-vaġinali huma l-aktar fistuli komuni fil-kategorija fistula GI-vaġinali.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi serji magħżula

Perforazzjonijiet gastrointestinali (GI) u fistuli (ara sezzjoni 4.4)
Bevacizumab kien assoċjat ma' każijiet serji ta' perforazzjoni gastrointestinali.

Fi provi kliniċi, perforazzjonijiet gastrointestinali kienu rrappurtati b'inċidenza ta' anqas minn 1% f'pazjenti b'kanċer mhux skwamuż taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun, sa 1.3% f'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, sa 2.0% f'pazjenti b'kanċer metastatiku taċ-ċellula renali jew f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji, u sa 2.7% (inklużi fistula u axxess gastrointestinali) f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum. Minn prova klinika f'pazjenti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq 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 tal-addome, li għaddiet mingħajr trattament, għal perforazzjoni intestinali b'axxess addominali u riżultat fatali. F'xi każijiet kien hemm infjammazzjoni intraaddominali minn qabel, jew minn marda ta' ulċera gastrika, nekrożi mit-tumur, divertikulite, jew kolite assoċjata ma' kimoterapija.

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

Fi provi kliniċi b'bevacizumab, fistuli gastrointestinali (kull grad) kienu rrappurtati 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 oħra ta' kanċer.

Fistuli GI-vaġinali fl-istudju GOG-0240
Fi prova ta' pazjenti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru, l-inċidenza ta' fistuli GI-vaġinali kienet ta' 8.3% f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab 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 ittrattat b'bevacizumab + kimoterapija kienet ogħla f'pazjenti b'rikorrenza f'ambjent ta' radjazzjoni preċedenti (16.7%) meta mqabbla ma' pazjenti bl-ebda radjazzjoni preċedenti u/jew bl-ebda rikorrenza fil-post ta' radjazzjoni preċedenti (3.6%). Il-frekwenzi korrispondenti fil-grupp ta' kontroll li rċevew kimoterapija waħedha kienu ta' 1.1% kontra 0.8%, rispettivament. Pazjenti li jiżviluppaw fistuli GI-vaġinali jista' jkollhom ukoll ostruzzjonijiet fil-musrana u jkunu jeħtieġu intervent kirurġiku, kif ukoll *diverting ostomies*.

Fistuli mhux GI (ara sezzjoni 4.4)
L-użu ta' bevacizumab kien assoċjat ma' każijiet serji ta' fistuli inklużi reazzjonijiet li rriżultaw f'mewt.

Minn prova klinika f'pazjenti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru (GOG-240), 1.8% tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab u 1.4% tal-pazjenti ta' kontroll kien irrappurtat li kellhom fistuli mhux gastrointestinali vaġinali, tal-bużżieqa tal-awrina, jew tal-apparat ġenitali femminili.

Rapporti mhux komuni (≥ 0.1% sa < 1%) ta' fistuli li jinvolvu partijiet oħra tal-ġisem minbarra l-apparat gastrointestinali (eż. fistuli bronkoplewrali u biljari) kienu osservati tul diversi indikazzjonijiet. Fistuli kienu rrappurtati wkoll fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Reazzjonijiet kienu rrappurtati f'diversi punti ta' żmien waqt it-trattament b'firxa minn ġimgħa sa aktar minn sena mill-bidu ta' bevacizumab, bil-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet iseħħu fl-ewwel 6 xhur ta' terapija.

Fejqan tal-feriti (ara sezzjoni 4.4)
Minħabba li bevacizumab jista' jaffettwa ħażin il-fejqan tal-feriti, pazjenti li kellhom operazzjoni maġġuri fl-aħħar 28 ġurnata kienu esklużi milli jipparteċipaw fil-provi kliniċi ta' fażi III.

Fi provi klinċi ta' karċinoma metastatika tal-kolon jew tar-rektum, ma kienet osservata l-ebda żieda fir-riskju ta' fsada jew komplikazzjonijiet fil-fejqan ta' feriti wara l-operazzjoni f'pazjenti li kellhom operazzjoni maġġuri 28-60 ġurnata qabel ma nbeda bevacizumab. Żieda fl-inċidenza ta' fsada jew komplikazzjoni fil-fejqan tal-ferita wara l-operazzjoni li seħħew sa 60 ġurnata wara kirurġija maġġuri kienet osservata jekk il-pazjent kien ittrattat b'bevacizumab fiż-żmien tal-kirurġija. L-inċidenza varjat bejn 10% (4/40) u 20% (3/15).

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

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

Fi provi kliniċi ta' kanċer tal-ovarji, komplikazzjonijiet ta' Grad 3-5 fil-fejqan tal-feriti 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 tal-istudju JO25567, l-inċidenza globali ta' pressjoni għolja (kull grad) varjat sa 42.1% fil-gruppi li fihom bevacizumab 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 bevacizumab varjat minn 0.4% sa 17.9%. Pressjoni għolja ta' Grad 4 (kriżi ipertensiva) seħħet f'mhux aktar minn 1.0% tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab u kimoterapija meta mqabbla ma' mhux aktar minn 0.2% tal-pazjenti ttrattati bl-istess kimoterapija waħedha.

Fl-istudju JO25567, pressjoni għolja ta' kull grad kienet osservata f'77.3% tal-pazjenti li rċevew bevacizumab flimkien ma' erlotinib bħala trattament primarju għal NSCLC mhux skwamuż b'mutazzjonijiet li jattivaw EGFR, meta mqabbla ma' 14.3% tal-pazjenti ttrattati b'erlotinib waħdu. Pressjoni għolja ta' Grad 3 seħħet f'60.0% tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab flimkien ma' erlotinib meta mqabbla 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 ġeneralment kienet ikkontrollata b'mod xieraq permezz ta' antiipertensivi orali bħal inibituri tal-enzima li tibdel angiotensin, dijuretiċi u mblokkaturi tal-kanali tal-calcium. Rarament irriżultat fil-waqfien tat-trattament b'bevacizumab jew dħul fl-isptar.

Każijiet rari ħafna ta' enċefalopatija ipertensiva, uħud minnhom fatali, ġew irrappurtati.

Ir-riskju ta' pressjoni għolja assoċjata ma' bevacizumab ma kkorrelatax mal-karatteristiċi fil-linja bażi tal-pazjenti, mard eżistenti jew terapija oħra fl-istess waqt.

Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (ara sezzjoni 4.4)
Kien hemm rapporti rari ta' pazjenti ttrattati b'bevacizumab li żviluppaw sinjali u sintomi li huma konsistenti ma' PRES, disturb newroloġiku rari. Preżentazzjoni tista' tinkludi aċċessjonijiet, uġigħ ta' ras, stat mentali mibdul, disturbi fil-vista, jew telf tal-vista kortikali, flimkien ma' jew mingħajr pressjoni għolja fl-istess waqt. Il-preżentazzjoni klinika ta' PRES spiss ma tkunx speċifika, u għalhekk id-dijanjosi ta' PRES teħtieġ konferma permezz ta' immaġini tal-moħħ, preferibbilment MRI.

F’pazjenti li qed jiżviluppaw PRES, għarfien bikri tas-sintomi flimkien ma’ trattament immedjat ta’ sintomi speċifiċi inkluż kontroll ta’ pressjoni għolja (jekk assoċjati ma’ pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata) huwa rakkomandat flimkien ma’ waqfien tat-terapija b’bevacizumab. Is-sintomi normalment jgħaddu jew jitjiebu fi żmien ġranet wara l-waqfien tat-trattament, għalkemm xi pazjenti kellhom xi konsegwenzi newroloġiċi. Is-sigurtà ta’ bidu mill-ġdid ta’ terapija b’bevacizumab f’pazjenti li qabel kellhom PRES, mhix magħrufa.

Matul il-provi kliniċi, kienu rrappurtati 8 każijiet ta’ PRES. Tnejn mit-tmien każijiet ma kellhomx konferma radjoloġika permezz ta’ MRI.

<u>*Proteina fl-awrina* (ara sezzjoni 4.4)</u>
Fi provi kliniċi, proteina fl-awrina kienet irrappurtata fil-firxa ta’ 0.7% sa 54.7% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab.

Proteina fl-awrina, varjat fis-severità minn klinikament bla sintomi, temporanja, traċċa ta’ proteina fl-awrina għal sindrome nefrotiku, bil-maġġoranza l-kbira tkun proteina fl-awrina ta’ Grad 1 (NCI-CTCAE v.3). Proteina fl-awrina ta’ Grad 3 kienet irrappurtata f’sa 10.9% tal-pazjenti ttrattati. Proteina fl-awrina ta’ Grad 4 (sindrome nefrotiku) kienet osservata f’mhux aktar minn 1.4% tal-pazjenti ttrattati. Ittestjar għall-proteina fl-awrina huwa rakkomandat qabel ma tinbeda terapija b’bevacizumab. Fil-biċċa l-kbira tal-provi kliniċi livelli ta’ proteina fl-awrina ta’ ≥ 2g /24 siegħa wasslu għal twaqqif ta’ bevacizumab sakemm irpiljaw għal < 2g/24 siegħa.

<u>*Emorraġija* (ara sezzjoni 4.4)</u>
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 ttrattati b’bevacizumab, 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-għonq tal-utru (studju GOG-0240), kienu rrappurtati reazzjonijiet ta’ fsada ta’ grad 3-5 f’sa 8.3% tal-pazjenti ttrattati b’bevacizumab flimkien ma’ paclitaxel u topotecan meta mqabbla ma’ sa 4.6% tal-pazjenti ttrattati b’paclitaxel u topotecan.

Ir-reazzjonijiet ta’ emorraġija li ġew osservati fl-istudji kliniċi kienu fil-maġġoranza emorraġija assoċjata mat-tumur (ara hawn taħt) u emorraġija mukokutanja ħafifa (e.ż. epistassi).

<u>*Emorraġija assoċjata mat-tumur* (ara sezzjoni 4.4)</u>
Emorraġija fil-pulmun/emoptisi maġġuri jew massiva kienet osservata primarjament fi provi f’pazjenti b’kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC - *non-small cell lung cancer*). Fatturi ta’ riskju possibli jinkludu istoloġija ta’ ċelluli skwamużi, trattament b’mediċini antirewmatiċi/antiinfjammatorji, trattament b’sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm, radjuterapija minn qabel, terapija b’bevacizumab, passat mediku ta’ arterjosklerożi, tumur f’lok ċentrali u formazzjoni ta’ ħofra fit-tumuri qabel jew waqt it-terapija. L-uniċi varjabbli li wrew relazzjoni statistikament sinifikanti ma’ fsada kienu terapija b’bevacizumab 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’ fażi III, waqt li pazjenti b’istoloġija tat-tumur mhux magħrufa kienu inklużi.

F’pazjenti b’NSCLC, barra minn istoloġija bi predominanza ta’ ċelluli skwamużi, ir-reazzjonijiet ta’ kull Grad dehru bi frekwenza sa 9.3% meta ttrattati b’bevacizumab flimkien ma’ kimoterapija meta mqabbla ma’ frekwenza sa 5% fil-pazjenti ttrattati b’kimoterapija biss. Reazzjonijiet ta’ Grad 3-5 kienu osservati f’sa 2.3% tal-pazjenti ttrattati b’bevacizumab flimkien ma’ kimoterapija meta mqabbla ma’ < 1% b’kimoterapija biss (NC-CTCAE v.3). Emorraġija fil-pulmun/emoptisi maġġuri jew massiva tista’ sseħħ f’daqqa waħda u sa żewġ terzi tal-emorraġiji serji fil-pulmun irriżultaw f’riżultat fatali.

Emorraġiji gastrointestinali, inklużi fsada mir-rektum u melaena kienu rrappurtati f’pazjenti b’kanċer tal-kolorektum, u kienu stmati bħala emorraġiji assoċjati mat-tumur.

Emorraġija assocjata mat-tumur rarament dehret wkoll f'tipi u postijiet oħra ta' tumur, inklużi każijiet ta' fsada fis-sistema nervuża ċentrali (CNS - *central nervous system*) f'pazjenti b'metastasi fis-CNS (ara sezzjoni 4.4).

L-inċidenza ta' fsada fis-CNS f'pazjenti b'metastasi mhux ittrattati fis-CNS li kienu qed jirċievu bevacizumab ma ġietx ivvalutata b'mod prospettiv fi provi kliniċi *randomised*. F'analiżi retrospettiva esploratorja ta' *data* minn 13-il prova *randomised* kompleta 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 ttrattati b'bevacizumab, imqabbla ma' każ wieħed (Grad 5) minn 96 pazjent (1%) li ma kinux esposti għal bevacizumab. F'żewġ studji sussegwenti f'pazjenti b'metastasi ttrattati fil-moħħ (li kienu jinkludu madwar 800 pazjent), kien irrappurtat każ wieħed ta' emorraġija fis-CNS ta' Grad 2 minn 83 individwu ttrattat b'bevacizumab (1.2%) fiż-żmien tal-analiżi interim tas-sigurtà (NCI-CTCAE v.3).

Tul il-provi kliniċi kollha, emorraġija mukokutanja dehret f'mhux aktar minn 50% tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab. Dawn kienu l-biċċa l-kbira epistassi ta' NCI-CTCAE v. 3 Grad 1 li damu inqas minn 5 minuti, għaddew mingħajr intervent mediku u ma kinux jeħtieġu tibdil fil-kors ta' trattament b'bevacizumab. *Data* dwar is-sigurtà klinika tissuġġerixxi li l-inċidenza ta' emorraġija mukokutanja minuri (e.ż. epistassi) tista' tkun dipendenti mid-doża.

Kien hemm ukoll reazzjonijiet anqas komuni ta' emorraġija mukokutanja ħafifa f'postijiet oħra, bħal fsada mill-ħanek jew fsada mill-vaġina.

<u>*Tromboemboliżmu* (ara sezzjoni 4.4)</u>
Tromboemboliżmu arterjali: Żieda fir-reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali kienet osservata f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab fil-firxa tal-indikazzjonijiet kollha, inklużi inċidenti ċerebrovaskulari, infart mijokardijaku, attakki iskemiċi temporanji u reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali oħrajn.

Fi provi kliniċi, l-inċidenza globali ta' reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali varjaw sa 3.8% fil-gruppi li kien fihom bevacizumab meta mqabbla ma' inċidenza sa 2.1% fil-gruppi ta' kontroll b'kimoterapija. Riżultat fatali kien irrappurtat f'0.8% tal-pazjenti li ngħataw bevacizumab, meta mqabbla ma' 0.5% fil-pazjenti li rċievew kimoterapija biss. Inċidenti ċerebrovaskulari (inklużi attakki iskemiċi temporanji) kienu rrappurtati f'mhux aktar minn 2.7% tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' mhux aktar minn 0.5% tal-pazjenti ttrattati b'kimoterapija biss. Infart mijokardijaku kien irrappurtat f'mhux aktar minn 1.4% tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' mhux aktar minn 0.7% tal-pazjenti ttrattati b'kimoterapija biss.

Fi prova klinika waħda li evalwat bevacizumab flimkien ma' 5-fluorouracil/folinic acid, AVF2192g, kienu inklużi pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum li ma kinux kandidati għat-trattament b'irinotecan. F'din il-prova reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali kienu osservati fi 11% (11/100) tal-pazjenti meta mqabbla ma' 5.8% (6/104) fil-grupp ta' kontroll b'kimoterapija.

Tromboemboliżmu venuż: L-inċidenza ta' reazzjonijiet tromboemboliċi venużi fi provi kliniċi f'pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab flimkien ma' kimoterapija kienet simili meta mqabbla ma' dawk li rċievew kimoterapija ta' kontroll biss. Reazzjonijiet tromboemboliċi venużi jinkludu trombożi fil-vini tal-fond, emboliżmu fil-pulmun u tromboflebite.

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

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

Minn prova klinika f'pazjenti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru (studju GOG-0240), avvenimenti tromboemboliċi venużi ta' grad 3-5 kienu rrappurtati f'sa 15.6% tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab flimkien ma' paclitaxel u cisplatin meta mqabbla ma' sa 7.0% tal-pazjenti ttrattati b'paclitaxel u cisplatin.

Pazjenti li kellhom esperjenza ta' reazzjonijiet tromboemboliċi venużi jistgħu jkunu f'riskju akbar li dan jerġa' jseħħ jekk jirċievu bevacizumab flimkien ma' kimoterapija kontra kimoterapija waħedha.

Insuffiċjenza tal-qalb konġestiva (CHF - congestive heart failure)
Fi provi kliniċi b'bevacizumab, insuffiċjenza tal-qalb konġestiva (CHF - *congestive heart failure*) kienet osservata fl-indikazzjonijiet tal-kanċer kollha studjati s'issa, iżda seħħet l-aktar f'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider. F'erba' provi kliniċi ta' Fażi III (AVF2119g, E2100, BO17708 u AVF3694g) f'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, CHF ta' Grad 3 (NCI-CTCAE v.3) jew ogħla kienet irrappurtata f'sa 3.5% tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' mhux aktar minn 0.9% fil-gruppi ta' kontroll. Għall-pazjenti fl-istudju AVF3694g li rċevew anthracyclines flimkien ma' bevacizumab, l-inċidenzi ta' CHF ta' Grad 3 jew ogħla għall-gruppi rispettivi ta' bevacizumab u ta' kontroll kienu simili għal dawk fl-istudji l-oħra dwar kanċer metastatiku tas-sider: 2.9% fil-grupp ta' anthracycline + bevacizumab u 0% fil-grupp ta' anthracycline + plaċebo. Barra dan, fl-istudju AVF3694g l-inċidenzi ta' CHF ta' kull Grad kienu simili fil-gruppi ta' anthracycline + bevacizumab (6.2%) u anthracycline + plaċebo (6.0%).

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

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

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

Fi prova klinika ta' pazjenti b'limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa, kienet osservata inċidenza akbar ta' CHF meta jingħata bevacizumab b'doża kumulattiva ta' doxorubicin akbar minn 300 mg/m^2. 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 b'doxorubicin, ir-rata kienet ogħla 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 dożi kumulattivi ta' doxorubicin akbar minn 300 mg/m^2 flimkien ma' bevacizumab.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (inkluż xokk anafilattiku)/reazzjonijiet għall-infużjoni (ara sezzjoni 4.4 u *Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq* hawn taħt)
F'xi provi kliniċi reazzjonijiet anafilattiċi u reazzjonijiet anafilattojdi kienu rrappurtati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbel ma' kimoterapija waħedha. L-inċidenza ta' dawn ir-reazzjonijiet f'uħud mill-provi kliniċi ta' bevacizumab hija komuni (sa 5% fil-pazjenti ttrattati b'bevacizumab).

Infezzjonijiet
Minn prova klinika f'pazjenti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru (studju GOG-0240), infezzjonijiet ta' grad 3-5 kienu rrappurtati f'sa 24% tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab flimkien ma' paclitaxel u topotecan meta mqabbla ma' sa 13% tal-pazjenti ttrattati b'paclitaxel u topotecan.

Insuffiċjenza tal-ovarji/fertilità (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)
F'NSABP C-08, prova ta' fażi III ta' bevacizumab fit-trattament awżiljarju ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon, l-inċidenza ta' każijiet ġodda ta' insuffiċjenza tal-ovarji, iddefinita bħala amenorreja li ddum 3

xhur jew aktar, livell ta' FSH ta' ≥ 30 mIU/mL u test tat-tqala ta' β-HCG fis-serum negattiv, ġiet evalwata f'295 mara li kienu għadhom m'għaddewx mill-menopawża. Każijiet ġodda ta' insuffiċjenza tal-ovarji kienu rrappurtati fi 2.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' mFOLFOX-6 meta mqabbla ma' 39% fil-grupp ta' mFOLFOX-6 + bevacizumab. Wara l-waqfien tat-trattament b'bevacizumab, il-funzjoni tal-ovarji rkuprat f'86.2% ta' dawn in-nisa li setgħu jiġu evalwati. Mhumiex magħrufa l-effetti fit-tul ta' trattament b'bevacizumab fuq il-fertilità.

Anormalitajiet tal-laboratorju
Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm, u l-preżenza ta' proteina fl-awrina, jistgħu jkunu assoċjati ma' trattament b'bevacizumab.

Tul il-provi kliniċi, l-anormalitajiet tal-laboratorju ta' Grad 3 u 4 (NCI-CTCAE v.3) li ġejjin seħħew f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab b'mill-inqas differenza ta' 2% meta mqabbla mal-gruppi ta' kontroll korrispondenti: ipergliċemija, emoglobina mnaqqsa, ipokalimja, iponatrimja, għadd ta' ċelluli bojod tad-demm imnaqqas, żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR - *international normalised ratio*).

Provi kliniċi wrew li żidiet temporanji fil-kreatinina 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' bevacizumab. Iż-żieda osservata fil-kreatinina fis-serum ma kinitx assoċjata ma' inċidenza ogħla ta' manifestazzjonijiet kliniċi ta' indeboliment renali f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Pazjenti anzjani
Fi provi kliniċi *randomised*, età > 65 sena kienet assoċjata ma' żieda fir-riskju ta' żvilupp ta' reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali, inklużi inċidenti ċerebrovaskulari (CVAs - *cerebrovascular accidents*), attakki iskemiċi temporanji (TIAs - *transient ischaemic attacks*) u infarti mijokardiċi (Mis - *myocardial infarctions*). Reazzjonijiet oħra bi frekwenza ogħla 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, dijarea, tqalligħ, uġigħ ta' ras u għeja ta' kull Grad meta mqabbla ma' dawk b'età ta' ≤ 65 sena meta ttrattati b'bevacizumab (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 taħt *Tromboemboliżmu*). Fi prova klinika waħda, l-inċidenza ta' pressjoni għolja ta' grad ≥ 3 kienet ogħla d-doppju f'pazjenti b'età ta' > 65 sena meta mqabbla mal-grupp ta' età iżgħar (<65 sena). Fi studju ta' pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-ovarji reżistenti għall-platinum, kienu rrappurtati wkoll alopeċja, infjammazzjoni tal-mukuża, newropatija periferali tas-sensi, proteina fl-awrina u pressjoni għolja u seħħew b'rata mill-inqas 5% ogħla fil-grupp ta' CT + BV għal pazjenti ttrattati b'bevacizumab b'età ta' ≥ 65 sena meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'bevacizumab b'età ta' < 65 snin.
L-ebda żieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet oħra, inkluż perforazzjoni gastrointestinali, komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-ferita, insuffiċjenza tal-qalb konġestiva u emorraġija, ma ġew osservati f'pazjenti anzjani (> 65 sena) li kienu qed jirċievu bevacizumab meta mqabbla ma' dawk b'età ta' ≤ 65 sena ttrattati b'bevacizumab.

Popolazzjoni pedjatrika
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fit-tfal ta' età inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati.

Fl-istudju BO25041 ta' bevacizumab miżjud ma' terapija b'radjazzjoni (RT - *radiation therapy*) wara l-kirurġija flimkien ma' temozolomide fl-istess waqt bħala sustanza awżiljarja f'pazjenti pedjatriċi bi glijoma ta' grad għoli supratentorjali, infratentorjali, ċerebellari, jew pedunkulari li kienet għadha kif ġiet iddijanjostikata, il-profil tas-sigurtà kien komparabbli ma' dak osservat f'tipi oħra ta' tumuri f'adulti ttrattati b'bevacizumab.

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

Bevacizumab mhux approvat għall-użu f'pazjenti b'età inqas minn 18-il sena. F'rapporti ppubblikati fil-letteratura, kienu osservati każijiet ta' osteonekrożi mhux tax-xedaq f'pazjenti b'età inqas minn 18-il sena ttrattati b'bevacizumab.

Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi rrappurtati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC)	Reazzjonijiet (frekwenza*)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Faxxite b'nekrosi, ġeneralment sekondarja għall-komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti, perforazzjoni gastrointestinali jew formazzjoni ta' fistula (rari) (ara wkoll sezzjoni 4.4)
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u reazzjonijiet għall-infużjoni (komuni); bil-possibbiltà tal-manifestazzjonijiet li ġejjin fl-istess waqt: qtugħ ta' nifs/diffikultà biex tieħu n-nifs, fwawar/ħmura/raxx, pressjoni baxxa jew pressjoni għolja, desaturazzjoni ta' ossiġnu, uġigħ fis-sider, tertir u tqalligħ/rimettar (ara wkoll sezzjoni 4.4 u *Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva/reazzjonijiet għall-infużjoni* hawn fuq) Xokk anafilattiku (rari) (ara wkoll sezzjoni 4.4)
Disturbi fis-sistema nervuża	Enċefalopatija ipertensiva (rari ħafna) (ara wkoll sezzjoni 4.4 u *Pressjoni għolja* f'sezzjoni 4.8) Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES - *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*), (rari) (ara wkoll sezzjoni 4.4)
Disturbi vaskulari	Mikroanġjopatija trombotika renali, li klinikament tista' tidher bħala proteina fl-awrina (mhux magħrufa) b'użu fl-istess waqt ta' sunitinib jew mingħajru. Għal aktar tagħrif dwar proteina fl-awrina ara sezzjoni 4.4 u *Proteina fl-awrina* f'sezzjoni 4.8.
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Perforazzjoni tas-septum tal-imnieħer (mhux magħrufa) Pressjoni pulmonari għolja (mhux magħrufa) Disfonija (komuni)
Disturbi gastro-intestinali	Ulċera gastrointestinali (mhux magħrufa)
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Perforazzjoni tal-marrara (mhux magħrufa)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Każijiet ta' Osteonekrożi tax-Xedaq (ONJ) kienu rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab, li ħafna minnhom seħħew 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' osteonekrożi mhux tax-xedaq kienu osservati f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'bevacizumab (ara sezzjoni 4.8, Popolazzjoni pedjatrika)
Disturbi konġenitali, familjali u ġenetiċi	Kienu osservati każijiet ta' anormalitajiet fil-fetu f'nisa ttrattati b'bevacizumab waħdu jew flimkien ma' kimoterapewtiċi embrijotossiċi magħrufa (ara sezzjoni 4.6)

* jekk speċifikata, il-frekwenza ġiet idderivata minn *data* minn provi kliniċi

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

L-għola doża studjata fil-bniedem (20 mg/kg ta' piż 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 immunomodulaturi, sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati ta' antikorp u mediċina, Kodiċi ATC: L01F G01

Onbevzi huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Bevacizumab jeħel ma' fattur tal-iżvilupp tal-endotelju vaskulari uman (VEGF - *vascular endothelial growth factor*), il-mutur kruċjali ta' vaskuloġenesi u ta' anġjoġenesi u b'hekk jimpedixxi lil VEGF milli jeħel mar-riċetturi tiegħu, Flt-1 (VEGFR-1) u KDR (VEGFR-2), fuq il-wiċċ taċ-ċelluli tal-endotelju. Newtralizzazzjoni tal-attività bijoloġika ta' VEGF treġġa' 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-għoti ta' bevacizumab, jew l-antikorp mill-ġrieden li jiġi minnu, lill-mudelli xenotransplant ta' kanċer fi ġrieden għerwiena wassal għal attività estensiva kontra t-tumur f'kanċer uman, inkluż kolon, sider, frixa u prostata. Progressjoni metastatika tal-marda kienet imxekkla u l-permeabilità mikrovaskulari tnaqqset.

Effikaċja klinika u sigurtà

Karċinoma metastatika tal-kolon jew tar-rektum (mCRC - metastatic carcinoma of the colon or rectum)

Is-sigurtà u l-effikaċja tad-doża rakkomandata (5 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull ġimagħtejn) f'karċinoma metastatika tal-kolon jew tar-rektum ġew studjati fi 3 provi kliniċi *randomised* u *active-controlled* flimkien ma' kimoterapija primarja bbażata fuq fluorinopyrimidine. Bevacizumab kien ikkombinat ma' żewġ korsijiet 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 (kors ta' Saltz).
- AVF0780g: Flimkien ma' 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) bħala bolus għal total ta' 6 ġimgħat ta' kull ċiklu ta' 8 ġimgħat (kors ta' Roswell Park).
- AVF2192g: Flimkien ma' 5-FU/FA bħala bolus għal total ta' 6 ġimgħat ta' kull ċiklu ta' 8 ġimgħat (kors ta' Roswell Park) f'pazjenti li ma kinux kandidati ideali għat-trattament primarju b'irinotecan.

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

- NO16966: Bevacizumab 7.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull 3 ġimgħat flimkien ma' capecitabine orali u oxaliplatin (XELOX) ġol-vini jew bevacizumab 5 mg/kg kull ġimagħtejn flimkien ma' leucovorin u bolus ta' 5-fluorouracil, segwit minn infużjoni ta' 5-fluorouracil, b'oxaliplatin (FOLFOX-4) ġol-vini.
- E3200: Bevacizumab 10 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull ġimagħtejn flimkien ma' leucovorin u bolus ta' 5-fluorouracil, segwit minn infużjoni ta' 5-fluorouracil, b'oxaliplatin (FOLFOX-4) ġol-vini f'pazjenti li qatt ma ħadu bevacizumab qabel.
- ML18147: Bevacizumab 5.0 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull ġimagħtejn jew bevacizumab 7.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull 3 ġimgħat flimkien ma' fluoropyrimidine/irinotecan jew fluoropyrimidine/oxaliplatin f'pazjenti bi progressjoni tal-marda wara trattament primarju b'bevacizumab. L-użu ta' kors li fih irinotecan jew oxaliplatin kien maqlub skont l-użu ta' oxaliplatin jew irinotecan bħala trattament primarju.

AVF2107g
Din kienet prova klinika *randomised, double-blind* u *active-controlled* ta' fażi III li stmat lil bevacizumab flimkien ma' IFL bħala trattament primarju ta' karċinoma metastatika tal-kolon jew tar-rektum. Tmien mija u tlettax-il pazjent kienu *randomised* biex jirċievu IFL + plaċebo (Grupp 1) jew IFL + bevacizumab (5 mg/kg kull ġimagħtejn, Grupp 2). It-tielet grupp ta' 110 pazjent irċieva 5-FU/FA + bevacizumab (Grupp 3) bħala bolus. Kif is-sigurtà ta' bevacizumab bil-kors IFL ġiet stabbilita u kkunsidrata bħala aċċettabbli, ma baqgħux jiddaħħlu pazjenti fil-Grupp 3 hekk kif kien speċifikat minn qabel. Kull trattament tkompla sal-progressjoni tal-marda. L-eta medja globali kienet ta' 59.4 sena; 56.6% tal-pazjenti kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0, 43% kellhom valur ta' 1 u 0.4% kellhom valur ta' 2. 15.5% kienu rċevew radjuterapija minn qabel u 28.4% kimoterapija minn qabel.

L-ewwel varjabbli tal-effikaċja tal-prova kien l-OS. Iż-żieda ta' bevacizumab ma' IFL wasslet għal żidiet statistikament sinifikanti fl-OS, fil-PFS u fir-rata ta' rispons globali (ara Tabella 4). Il-benefiċċju kliniku, hekk kif imkejjel mill-OS, deher f'kull sottogrupp ta' pazjenti speċifikat minn qabel, inklużi dawk iddefiniti skont l-età, is-sess, l-istat ta' eżekuzzjoni, il-post tat-tumur primarju, in-numru ta' organi involuti u t-tul tal-marda metastatika.

Ir-riżultati tal-effikaċja ta' bevacizumab flimkien ma' kimoterapija b'IFL huma mniżżla f'Tabella 4.

Tabella 4. Riżultati ta' effikaċja għall-prova AVF2107g

	AVF2107g	
	Grupp 1 **IFL + plaċebo**	**Grupp 2** **IFL + bevacizumab**[a]
Numru ta' pazjenti	411	402
Sopravivenza globali		
Żmien medjan (xhur)	15.6	20.3
CI ta' CI ta' 95%	14.29 – 16.99	18.46 – 24.18
Proporzjon ta' periklu[b]	0.660 (valur p = 0.00004)	
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Żmien medjan (xhur)	6.2	10.6
Proporzjon ta' periklu	0.54 (valur p < 0.0001)	
Rata ta' rispons globali		
Rata (%)	34.8	44.8
	(valur p = 0. 0036)	

[a] 5 mg/kg kull ġimagħtejn.
[b] Relattiv għall-grupp ta' kontroll.

Fost il-110 pazjenti *randomised* għall-Grupp 3 (5-FU/FA + bevacizumab) qabel it-twaqqif ta' dan il-grupp, l-OS medjana kienet ta' 18.3 xhur u l-PFS 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' bevacizumab flimkien ma' 5-FU/FA bħala trattament primarju ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum f'pazjenti li ma kinux kandidati ideali għat-trattament primarju b'irinotecan. Mija u ħames pazjenti kienu *randomised* għall-grupp ta' 5-FU/FA + plaċebo u 104 pazjenti għall-grupp ta' 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg kull ġimagħtejn). Kull trattament tkompla sal-progressjoni tal-marda. Iż-żieda ta' 5 mg/kg bevacizumab kull ġimagħtejn ma' 5-FU/FA wasslet għal rati ta' rispons oġġettiv ogħla, żieda sinifikanti fil-PFS, u tendenza għal sopravivenza itwal, meta mqabbla ma' kimoterapija b'5-FU/FA waħedha.

AVF0780g
Din kienet prova klinika ta' fażi II *randomised, active-controlled* u *open-labelled* li stmat lil bevacizumab flimkien ma' 5-FU/FA bħala trattament primarju ta' kanċer metastatiku tal-korektum. L-età medjana kienet ta' 64 sena. 19% tal-pazjenti rċevew kimoterapija minn qabel u 14% radjuterapija minn qabel. Wieħed u sebgħin pazjent kienu *randomised* biex jingħataw 5-FU/FA bħala bolus jew 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg kull ġimagħtejn). It-tielet grupp ta' 33 pazjent irċevew 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg kull ġimagħtejn) bħala bolus. Il-pazjenti kienu ttrattati sal-progressjoni tal-marda. Il-punti finali primarji tal-prova kienu r-rata ta' rispons oġġettiv u l-PFS. Iż-żieda ta' bevacizumab 5 mg/kg kull ġimagħtejn ma' 5-FU/FA wasslet għal rata ta' rispons oġġettiv ogħla, PFS itwal, u tendenza ta' sopravivenza itwal, meta mqabbla ma' kimoterapija b'5-FU/FA waħedha (ara Tabella 5). Din id-*data* dwar l-effikaċja kienet konsistenti mar-riżultati osservati fil-prova AVF2107g.

Id-*data* dwar l-effikaċja mill-provi AVF0780g u AVF2192g li studjaw lil bevacizumab flimkien ma' kimoterapija b'5-FU/FA huma miġbura fil-qosor f'Tabella 5.

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

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab[a]	5-FU/FA + bevacizumab[b]	5-FU/FA + plaċebo	5-FU/FA + bevacizumab
Numru ta' pazjenti	36	35	33	105	104
Sopravivenza globali					
Żmien medjan (xhur)	13.6	17.7	15.2	12.9	16.6
CI ta' 95%				10.35 - 16.95	13.63 - 19.32
Proporzjon ta' periklu[c]	-	0.52	1.01		0.79
Valur p		0.073	0.978		0.16
Sopravivenza mingħajr progressjoni					
Żmien medjan (xhur)	5.2	9.0	7.2	5.5	9.2
Proporzjon ta' periklu		0.44	0.69		0.5
Valur p	-	0.0049	0.217		0.0002
Rata ta' rispons globali					
Rata (%)	16.7	40.0	24.2	15.2	26
CI ta' 95%	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					
Żmien medjan (xhur)	NR	9.3	5.0	6.8	9.2
25–75 perċentil (xhur)	5.5 –NR	6.1 –NR	3.8 – 7.8	5.59 - 9.17	5.88 - 13.01

[a] 5 mg/kg kull ġimagħtejn.
[b] 10 mg/kg kull ġimagħtejn.
[c] Relattiv għall-grupp ta' kontroll.
NR = ma ntlaħaqx.

NO16966

Din kienet prova klinika ta' fażi III, *randomised*, *double-blind* (għal bevacizumab), li investigat bevacizumab 7.5 mg/kg flimkien ma' capecitabine orali u oxaliplatin ġol-vini (XELOX), mogħti fuq skeda ta' kull 3 ġimgħat; jew bevacizumab 5 mg/kg flimkien ma' leucovorin u bolus ta' 5-fluorouracil, segwit minn infużjoni ta' 5-fluorouracil, ma' oxaliplatin ġol-vini (FOLFOX-4), mogħti fuq skeda ta' kull ġimagħtejn. Il-prova kien fiha żewġ partijiet: parti tal-bidu b'żewġ gruppi *unblinded* (Parti I) fejn il-pazjenti kienu *randomised* f'żewġ gruppi ta' trattament differenti (XELOX u FOLFOX-4) u parti sussegwenti b'4 gruppi 2 x 2 fattorjali (Parti II) fejn il-pazjenti kienu *randomised* f'erba' gruppi ta' trattament (XELOX + plaċebo, FOLFOX-4 + plaċebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). Fil-Parti II, it-tqassim tat-trattament kien *double-blind* f'dak li jikkonċerna bevacizumab.

Madwar 350 pazjent kienu *randomised* f'kull waħda mill-erba' gruppi ta' prova fil-Parti II tal-prova.

Tabella 6 Korsijiet ta' trattament fil-prova NO16966 (mCRC)

	Trattament	Doża tal-bidu	Skeda
FOLFOX-4 jew FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatin Leucovorin 5-Fluorouracil	85 mg/m^2 ġol-vini 2 h 200 mg/m^2 ġol-vini 2 h 400 mg/m^2 ġol-vini bolus, 600 mg/ m^2 ġol-vini 22 h	Oxaliplatin fl-ewwel ġurnata Leucovorin fl-ewwel u fit-tieni ġurnata Bolus/infużjoni ta' 5-fluorouracil ġol-vini, kull wieħed fl-ewwel u fit-tieni ġurnata
	Plaċebo jew bevacizumab	5 mg/kg ġol-vini 30-90 min	Fl-ewwel ġurnata, qabel FOLFOX-4, kull ġimagħtejn
XELOX jew XELOX+ bevacizumab	Oxaliplatin Capecitabine	130 mg/m^2 ġol-vini 2 h 1000 mg/m^2 orali bid	Oxaliplatin fl-ewwel ġurnata Capecitabine orali bid għal ġimagħtejn (segwit b'ġimgħa mingħajr trattament)
	Plaċebo jew bevacizumab	7.5 mg/kg ġol-vini 30-90 min	Fl-ewwel ġurnata, qabel XELOX, q 3 ġimgħat
5-Fluorouracil:	injezzjoni bolus ġol-vini minnufih wara leucovorin		

Il-parametru primarju tal-effikaċja tal-prova kien it-tul tal-PFS. F'din il-prova, kien hemm żewġ oġġettivi primarji: biex jintwera li XELOX ma kienx inferjuri għal FOLFOX-4 u biex jintwera li bevacizumab flimkien ma' kimoterapija b'FOLFOX-4 jew XELOX kien superjuri għall-kimoterapija weħedha. Iż-żewġ oġġettivi primarji ntlaħqu:

- In-nuqqas ta' inferjorità tal-gruppi li fihom XELOX meta mqabbla mal-gruppi li fihom FOLFOX-4 fil-paragun globali ntweriet f'termini ta' PFS u OS fil-popolazzjoni eliġibbli skont il-protokoll.

- Is-superjorità tal-gruppi li fihom bevacizumab kontra l-gruppi b'kimoterapija biss fil-paragun globali ntweriet f'termini ta' PFS fil-popolazzjoni ITT (Tabella 7).

Analiżi sekondarja tal-PFS, ibbażata fuq valutazzjonijiet tar-rispons ta' 'waqt it-trattament', ikkonfermat il-benefiċċju kliniku ta' superjorità sinifikanti għall-pazjenti ttrattati b'bevacizumab (analiżi mniżżla f'Tabella 7), konsistenti mal-benefiċċju statistikament sinifikanti osservat fl-analiżi miġbura.

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

Punt finali (xhur)	FOLFOX-4 jew XELOX + plaċebo (n=701)	FOLFOX-4 jew XELOX + bevacizumab (n=699)	Valur P
Punt finali primarju			
PFS medjana**	8.0	9.4	0.0023
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 97.5%)	0.83 (0.72–0.95)		
Punti finali sekondarji			
PFS medjana (waqt it-trattament)**	7.9	10.4	<0.0001
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 97.5%)	0.63 (0.52-0.75)		
Rata ta' rispons globali (valutazzjoni invest.)**	49.2%	46.5%	
Sopravivenza globali medjana*	19.9	21.2	0.0769
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 97.5%)	0.89 (0.76-1.03)		

* Analiżi tal-OS fit-twaqqif kliniku fil-31 ta' Jannar 2007
** Analiżi primarja fit-twaqqif kliniku fil-31 ta' Jannar 2006
[a] relattiv għall-grupp ta' kontroll

Fis-sottogrupp ta' trattament b'FOLFOX, il-PFS medjana kienet ta' 8.6 xhur fil-pazjenti ttrattati bil-plaċebo u 9.4 xhur fil-pazjenti ttrattati b'bevacizumab, proporzjon ta' riskju (HR) = 0.89, CI ta' 97.5% = [0.73 ; 1.08]; valur p = 0.1871, ir-riżultati korrispondenti fis-sottogrupp ta' trattament b'XELOX ikunu 7.4 kontra 9.3 xhur, HR = 0.77, CI ta' 97.5% = [0.63; 0.94]; valur p = 0.0026.

Il-medjan tal-OS kien ta' 20.3 xahar fil-pazjenti ttrattati bil-plaċebo u 21.2 xahar fil-pazjenti ttrattati b'bevacizumab fis-sottogrupp ta' trattament b'FOLFOX, HR=0.94, CI ta' 97.5% = [0.75 ; 1.16]; valur p = 0.4937, ir-riżultati korrispondenti fis-sottogrupp ta' trattament b'XELOX, ikunu 19.2 kontra 21.4 xahar, HR = 0.84, CI ta' 97.5% = [0.68 ; 1.04]; valur p = 0.0698.

ECOG E3200
Din kienet prova ta' fażi III, *randomised*, ikkontrollata b'mod attiv, *open-label* li investigat bevacizumab 10 mg/kg flimkien ma' leucovorin b'bolus ta' 5-fluorouracil u wara infużjoni ta' 5-fluorouracil, b'oxaliplatin ġol-vini (FOLFOX-4), mogħti fuq skeda ta' kull ġimagħtejn f'pazjenti ttrattati minn qabel (it-tieni linja) b'kanċer avvanzat tal-kolorektum. Fil-gruppi tal-kimoterapija, il-kors ta' FOLFOX-4 uża l-istess dożi u skeda kif muri f'Tabella 6 għall-prova NO16966.

Il-parametru primarju tal-effikaċja tal-prova kien l-OS, iddefinit bħala ż-żmien mir-*randomisation* sa mewt minn kwalunkwe kawża. Tmien mija u disgħa u għoxrin pazjent kienu *randomised* (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 u 244 b'monoterapija ta' bevacizumab). Iż-żieda ta' bevacizumab ma' FOLFOX-4 wasslet f'titwil statistikament sinifikanti tas-sopravivenza. Kien osservat ukoll titjib statistikament sinifikanti fil-PFS u fir-rata ta' rispons oġġettiv (ara Tabella 8).

Tabella 8 Riżultati tal-effikaċja għall-prova E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	**FOLFOX-4 + bevacizumab[a]**
Numru ta' pazjenti	292	293
Sopravivenza globali		
Medjan (xhur)	10.8	13.0
CI ta' 95%	10.12 – 11.86	12.09 – 14.03
Proporzjon ta' periklu[b]	0.751 (valur p = 0.0012)	
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Medjan (xhur)	4.5	7.5
Proporzjon ta' periklu	0.518 (valur p < 0.0001)	
Rata ta' rispons oġġettiv		
Rata	8.6%	22.2%
	(valur p < 0.0001)	

[a] 10 mg/kg kull ġimagħtejn
[b] Relattiv għall-grupp ta' kontroll

Ma kienet osservata l-ebda differenza sinifikanti fit-tul tal-OS bejn pazjenti li rċevew monoterapija ta' bevacizumab meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'FOLFOX-4. Il-PFS u rata ta' rispons oġġettiv kienu inferjuri fil-grupp ta' monoterapija ta' bevacizumab meta mqabbel mal-grupp ta' FOLFOX-4.

ML18147
Din kienet prova ta' Fażi III *randomised*, ikkontrollata u *open-label* li investigat bevacizumab 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' trattament primarju li kien fih bevacizumab.

Pazjenti b'mCRC ikkonfermata istoloġikament u bi progressjoni tal-marda kienu *randomised* 1:1 fi żmien 3 xhur wara l-waqfien ta' terapija primarja ta' bevacizumab biex jirċievu kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine/oxaliplatin jew fluoropyrimidine/irinotecan (kimoterapija maqluba skont il-kimoterapija primarja) flimkien ma' bevacizumab jew mingħajru. It-trattament ingħata sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. Il-kejl tar-riżultat primarju kien l-OS ddefinita bħala ż-żmien mir-*randomisation* sa mewt minn kwalunkwe kawża.

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

Tabella 9 Riżultati tal-effikaċja għall-istudju ML18147 (popolazzjoni ITT)

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

[a] 5.0 mg/kg kull ġimagħtejn jew 7.5 mg/kg kull 3 ġimgħat

Kien osservat ukoll titjib statistikament sinifikanti fil-PFS. Ir-rata ta' rispons oġġettiv kienet baxxa fiż-żewġ gruppi ta' trattament u d-differenza ma kinitx sinifikanti.

Fl-istudju E3200 intużat doża ekwivalenti għal 5 mg/kg/ġimgħa ta' bevacizumab f'pazjenti li qatt ma ħadu bevacizumab qabel, waqt li fl-iistudju ML18147 intużat doża ekwivalenti għal 2.5 mg/kg/ġimgħa ta' bevacizumab f'pazjenti li qabel kienu ttrattati b'bevacizumab. Paragun bejn il-provi tad-*data* 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 ogħla ta' AEs ta' Grad 3-5 fl-istudju E3200 meta mqabbel mal-istudju ML18147.

Kanċer metastatiku tas-sider (mBC)

Żewġ provi kbar ta' Fażi III kienu maħsuba biex jinvestigaw l-effett tat-trattament ta' bevacizumab flimkien ma' żewġ sustanzi individwali ta' kimoterapija, kif imkejjel mill-punt finali primarju ta' PFS. Titjib klinikament u statistikament sinifikanti f'PFS kien osservat fiż-żewġ provi.

Ir-riżultati ta' PFS għas-sustanzi individwali ta' kimoterapija inklużi fl-indikazzjoni huma miġbura fil-qosor hawn taħt:

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

Aktar dettalji għal kull studju u r-riżultati huma pprovduti hawn taħt.

ECOG E2100
Prova E2100 kienet prova klinika *open-label*, *randomised*, ikkontrollata b'mod attiv u *multicentre* li evalwat bevacizumab flimkien ma' paclitaxel għal kanċer tas-sider rikorrenti lokalment jew metastatiku f'pazjenti li ma kinux irċevew kimoterapija minn qabel għall-marda rikorrenti lokalment jew metastatika. Il-pazjenti kienu *randomised* għal paclitaxel waħdu (90 mg/m^2 ġol-vini fuq medda ta' siegħa darba fil-ġimgħa għal tlieta minn erba' ġimgħat) jew flimkien ma' bevacizumab (10 mg/kg infużjoni ġol-vini kull ġimagħtejn). Terapija ormonali minn qabel għat-trattament ta' mard metastatiku kienet permessa. Terapija awżiljarja b'taxane kienet permessa biss jekk tlestiet tal-anqas 12-il xahar qabel il-bidu tal-prova. Mis-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 ttrattati minn qabel jew ikkunsidrati bħala mhux adattati għal terapija bi trastuzumab. Barra minn hekk, 65% tal-pazjenti kienu rċevew 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 ittrattati minn qabel jew li tneħħew b'kirurġija, kienu esklużi.

Fil-prova E2100, il-pazjenti kienu ttrattati sal-progressjoni tal-marda. F'sitwazzjonijiet fejn kien meħtieġ twaqqif bikri tal-kimoterapija, it-trattament b'bevacizumab bħala sustanza waħedha tkompla sal-progressjoni tal-marda. Il-karatteristiċi tal-pazjenti fil-gruppi tal-prova kienu simili. Il-punt finali primarju ta' din il-prova kienet PFS, ibbażata fuq ir-rapport tal-investigaturi dwar il-prova tal-progressjoni tal-marda. Barra dan, twettaq ukoll rieżami indipendenti tal-punt finali primarju. Ir-riżultati ta' din il-prova huma ppreżentati f'Tabella 10.

Tabella 10 Riżultati tal-effikaċja fil-prova E2100:

Sopravivenza mingħajr progressjoni				
	Valutazzjoni tal-investigatur*		Valutazzjoni IRF	
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n=368)
PFS Medjana (xhur)	5.8	11.4	5.8	11.3
HR (CI ta' 95%)	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 tal-investigatur		Valutazzjoni IRF	
	Paclitaxel (n=273)	Paclitaxel/ bevacizumab (n=252)	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/ bevacizumab (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/ bevacizumab (n=368)
OS Medjana (xhur)	24.8	26.5
HR (CI ta' 95%)	0.869 (0.722; 1.046)	
Valur p	0.1374	

Il-benefiċċju kliniku ta' bevacizumab kif imkejjel mill-PFS intwera fis-sottogruppi taħt studju, speċifikati minn qabel, kollha (inkluż intervall mingħajr il-marda, numru ta' postijiet b'metastasi, kimoterapija awżiljarja li ngħatat minn qabel, u stat ta' riċettur għall-estroġen (ER - *oestrogen receptor*).

AVF3694g

Studju AVF3694g kien prova ta' Fażi III, *multicentre*, *randomised* u kkontrollata bil-plaċebo maħsuba biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' kimoterapija flimkien ma' plaċebo bħala trattament primarju għall-pazjenti b'kanċer tas-sider metastatiku jew rikorrenti lokalment negattiv għal HER2.

Kimoterapija kienet magħżula skont id-diskrezzjoni tal-investigatur qabel *randomisation* fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu kimoterapija u bevacizumab 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). Bevacizumab jew plaċebo ngħata f'doża ta' 15 mg/kg q3w.

Dan l-istudju kien jinkludi fażi ta' trattament *blinded*, fażi mhux obbligatorja *open-label* wara l-progressjoni, u fażi ta' segwitu ta' sopravivenza. Matul il-fażi ta' trattament *blinded*, il-pazjenti rċevew kimoterapija u l-prodott mediċinali (bevacizumab jew plaċebo) kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda, sa tossiċità li tillimita t-trattament, jew mewt. Hekk kif isseħħ progressjoni tal-marda dokumentata, pazjenti li daħlu fil-fażi mhux obbligatorja *open-label* setgħu jirċievu bevacizumab *open-label* flimkien ma' firxa wiesgħa ta' terapiji tat-tieni linja.

Saret analiżi statistika indipendenti għal 1) pazjenti li rċevew capecitabine flimkien ma' bevacizumab jew plaċebo; 2) pazjenti li rċevew kimoterapija bbażata fuq taxane jew ibbażata fuq anthracycline flimkien ma' bevacizumab jew plaċebo. Il-punt finali primarju tal-istudju kien PFS skont il-valutazzjoni tal-investigatur. Barra dan, il-punt finali primarju kien evalwat ukoll minn kumitat ta' rieżami ndipendenti (IRC - *independent review committee*).

Ir-riżultati ta' dan l-istudju mill-analiżi finali ddefinita fil-protokoll għal PFS u rati ta' rispons għall-koorti ta' capecitabine mmexxi b'mod indipendenti tal-Istudju AVF3694g huma ppreżentati f'Tabella 11. Hemm ippreżentati wkoll riżultati minn analiżi esploratorja ta' OS li tinkludi 7 xhur oħra ta' segwitu (madwar 46% tal-pazjenti kienu mietu). Il-persentaġġ ta' pazjenti li rċevew bevacizumab fil-fażi *open-label* kien ta' 62.1% fil-grupp ta' capecitabine + plaċebo u 49.9% fil-grupp ta' capecitabine + bevacizumab.

Tabella 11 Riżultati tal-effikaċja għall-istudju AVF3694g: – Capecitabine[a] u bevacizumab/Plaċebo (Cap+ bevacizumab/Pl)

Sopravivenza mingħajr progressjoni[b]				
	Valutazzjoni tal-investigatur		Valutazzjoni IRC	
	Cap + Pl (n= 206)	Cap + bevacizumab (n=409)	Cap + Pl (n= 206)	Cap + bevacizumab (n=409)
PFS medjana (xhur)	5.7	8.6	6.2	9.8
Proprozjon ta' periklu vs grupp tal-plaċebo (CI ta' 95%)	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' titkejjel)[b]				
	Cap + Pl (n= 161)		Cap + bevacizumab (n=325)	
% ta' pazjenti b'rispons oġġettiv	23.6		35.4	
valur p	0.0097			
Sopravivenza globali[b]				
HR (CI ta' 95%)	0.88 (0.69; 1.13)			
valur-p (esploratorju)	0.33			

[a]1000 mg/m^2 orali darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata mogħtija kull 3 ġimgħat

[b]Analiżi stratifikata kienet tinkludi l-avvenimenti kollha ta' progressjoni u mewt minbarra dawk fejn terapija mhux skont il-protokoll (NPT - *non-protocol therapy*) inbdiet qabel il-progressjoni dokumentata; *data* minn dawk 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 ħafna għar-riżultati ta' PFS primarja.

<u>*Kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC - non-small cell lung cancer)*</u>

Trattament primarju ta' NSCLC mhux skwamuż flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq platinum

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab, flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq platinum, fit-trattament primarju ta' pazjenti b'kanċer mhux skwamuż taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC - *non-small cell lung cancer*), kienu investigati fil-provi E4599 u BO17704. Intwera benefiċċju ta' OS fil-prova E4599 b'doża ta' 15 mg/kg/q3wk ta' bevacizumab. Prova BO17704 uriet li kemm id-doża ta' 7.5 mg/kg/q3wk ta' bevacizumab, kif ukoll dik ta' 15 mg/kg/q3wk, iżidu l-PFS u r-rata ta' rispons.

E4599

E4599 kienet prova klinika *open-label*, *randomised*, ikkontrollata b'mod attiv, *multicentre* li vvalutat bevacizumab bħala trattament primarju ta' pazjenti b'NSCLC avvanzat 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^2) u carboplatin AUC = 6.0, it-tnejn permezz ta' infużjoni ġol-vini (PC) fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 3 ġimgħat sa 6 ċikli jew PC flimkien ma' bevacizumab b'doża ta' 15 mg/kg bħala infużjoni ġol-vini 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' bevacizumab + carboplatin–paclitaxel komplew jirċievu bevacizumab bħala sustanza waħedha kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda. 878 pazjent kienu *randomised* għaż-żewġ gruppi.

Waqt il-prova, mill-pazjenti li rċevew it-trattament ta' prova, 32.2% (136/422) tal-pazjenti rċevew 7-12-il għoti ta' bevacizumab u 21.1% (89/422) tal-pazjenti rċevew 13 jew aktar għoti ta' bevacizumab.

Il-punt finali primarju kien it-tul ta' sopravivenza. Ir-riżultati huma mniżżla f'Tabella 12.

Tabella 12 Riżultati tal-effikaċja għall-prova E4599

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

F'analiżi esploratorja, id-daqs tal-benefiċċju ta' bevacizumab fuq l-OS kien 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' bevacizumab flimkien ma' cisplatin u gemcitabine kontra plaċebo, cisplatin u gemcitabine f'pazjenti b'NSCLC mhux skwamuż lokalment avvanzat (stadju IIIb b'metastasi fil-glandoli limfatiċi supraklavikulari jew b'effużjoni malinni plewrali jew perikardijaka), metastatiku jew rikorrenti, li ma rċevewx kimoterapija minn qabel. Il-punt finali primarju kien il-PFS, il-punti finali sekondarji għall-prova kienu jinkludu t-tul tal-OS.

Il-pazjenti kienu *randomised* għal kimoterapija bbażata fuq platinum, cisplatin 80 mg/m^2 infużjoni fil-vini fl-ewwel ġurnata u gemcitabine 1250 mg/m^2 infużjoni fil-vini fl-ewwel u fit-tmien ġurnata ta' kull ċiklu ta' 3 ġimgħat sa 6 ċikli (CG) ma' plaċebo jew CG ma' bevacizumab f'doża ta' 7.5 jew 15 mg/kg infużjoni ġol-vini fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 3 ġimgħat. Fil-gruppi li kien fihom bevacizumab, il-pazjenti setgħu jirċievu bevacizumab bħala sustanza waħedha kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. Riżultati 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 jirċievu varjetà ta' terapiji kontra l-kanċer mhux speċifikati fil-protokol, u dan għandu mnejn kellu effett fuq l-analiżi tal-OS.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma mniżżla f'Tabella 13.

Tabella 13 Riżultati tal-effikaċja għall-prova BO17704

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

[a] pazjenti b'marda li tista titkejjel fil-linja bażi

Sopravivenza globali			
Medjan (xhur)	13.1	13.6 (p = 0.4203)	13.4 (p = 0.7613)
Proporzjon ta' periklu		0.93 [0.78; 1.11]	1.03 [0.86; 1.23]

Trattament primarju ta' NSCLC mhux skwamuż b'mutazzjonijiet li jattivaw EGFR flimkien ma' erlotinib

JO25567

Studju JO25567 kien studju ta' Fażi II, *randomized*, *open-label* u b'aktar minn ċentru wieħed li twettaq fil-Ġappun biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab 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 il-PFS ibbażat fuq valutazzjoni ta' rieżami indipendenti. Punti finali sekondarji kienu jinkludu OS, rata ta' rispons, rata ta' kontroll tal-marda, tul tar-rispons u sigurtà.

L-istat ta' mutazzjoni ta' EGFR kien iddeterminat għal kull pazjent qabel l-ittestjar tal-pazjent u 154 pazjent kienu *randomised* biex jirċievu erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg mill-ħalq kuljum + bevacizumab [15 mg/kg ġol-vini kull 3 ġimgħat]) jew monoterapija ta' erlotinib (150 mg mill-ħalq kuljum) sal-progressjoni tal-marda (PD – *disease progression*) jew sa tossiċità inaċċettabbli. Fin-nuqqas ta' PD, it-twaqqif ta' komponent wieħed tat-trattament tal-istudju fil-grupp ta' erlotinib + bevacizumab 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 ppreżentati f'Tabella 14.

Tabella 14 Riżultati tal-effikaċja għall-istudju JO25567

	Erlotinib N = 77#	Erlotinib + bevacizumab N = 75#
PFS^ (xhur) Medjan	9.7	16.0
HR (CI ta' 95%) Valur p	0.54 (0.36; 0.79) 0.0015	
Rata ta' rispons globali Rata (n)	63.6% (49)	69.3% (52)
Valur p	0.4951	
Sopravivenza globali* (xhur) Medjan	47.4	47.0
HR (CI ta' 95%) Valur p	0.81 (0.53; 1.23) 0.3267	

Total ta' 154 pazjent (Stat ta' Eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1) kienu *randomised*. Madankollu tnejn mill-pazjenti *randomised* waqfu mill-istudju qabel ma rċevew kwalunkwe trattament tal-istudju
^ Rieżami indipendenti u *blinded* (analiżi primarja ddefinita mill-protokoll)
* Analiżi esploratorja: analiżi finali ta' OS fil-*cut-off* kliniku fil-31 ta' Ottubru 2017, madwar 59% tal-pazjenti kienu mietu.

CI, *confidence interval* (interval ta' kunfidenza); HR, *Hazard ratio* (Proporzjon ta' periklu) minn analiżi ta' regressjoni Cox mhux stratifikata; NR, *not reached* (ma ntlaħaqx).

Kanċer avvanzat u/jew metastatiku taċ-ċelluli renali (mRCC - metastatic renal cell cancer)

Bevacizumab flimkien ma' interferon alfa-2a għat-trattament primarju ta' kanċer avvanzat u/jew metastatiku taċ-ċelluli renali (BO17705)

Din kienet prova ta' fażi III, *randomised* u *double-blind* imwettqa biex tivvaluta l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' interferon (IFN) alfa-2a kontra IFN alfa-2a waħdu bħala trattament primarju f'mRCC. Is-649 pazjent *randomised* (641 ittrattati) kellhom Karnofsky Performance Status (KPS) ta' ≥70%, l-ebda metastasi fis-CNS u funzjoni tal-organi adegwata. Il-pazjenti kienu nefrotomizzati minħabba karċinoma primarja taċ-ċelluli renali. Bevacizumab 10 mg/kg ingħata kull ġimagħtejn sal-progressjoni tal-marda. IFN alfa-2a ngħata 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. Il-pazjenti kienu stratifikati skont il-pajjiż u l-punteġġ ta' Motzer u l-gruppi ta' trattament ġew murija li kienu bbilanċjati sew għall-fatturi pronostiċi.

Il-punt finali primarju kien l-OS, b'punti finali sekondarji għall-prova inkluż il-PFS. Iż-żieda ta' bevacizumab ma' IFN-alpha-2a żiedet PFS u r-rata ta' rispons oġġettiv tat-tumur b'mod sinifikanti. Dawn ir-riżultati kienu kkonfermati permezz ta' rieżami radjoloġiku indipendenti. Madankollu, iż-żieda fil-punt finali primarju ta' OS b'xahrejn ma kinetx sinifikanti (HR= 0.91). Proporzjon għoli ta' pazjenti (madwar 63% IFN/plaċebo; 55% bevacizumab/IFN) irċevew varjetà ta' terapiji mhux speċifikati kontra l-kanċer wara l-prova, inklużi sustanzi antineoplastiċi, li seta' kellhom effett fuq l-analiżi tal-OS.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati f'Tabella 15.

Tabella 15 Riżultati tal-effikaċja għall-prova BO17705

	BO17705	
	Plaċebo+ IFN[a]	Bv[b] + IFN[a]
Numru ta' pazjenti	322	327
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Medjan (xhur)	5.4	10.2
Proporzjon ta' periklu	0.63	
CI ta' 95%	0.52, 0.75 (valur p < 0.0001)	
Rata ta' rispons oġġettiv (%) f'Pazjent b'marda li titkejjel		
N	289	306
Rata ta' rispons	12.8%	31.4%
	(valur p < 0.0001)	
Sopravivenza globali		
Medjan (xhur)	21.3	23.3
Proporzjon ta' periklu	0.91	
CI ta' 95%	0.76, 1.10 (valur p 0.3360)	

[a] Interferon alfa-2a 9 MIU 3x/ġimgħa
[b] Bevacizumab 10 mg/kg q ġimagħtejn

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 indipendenti mit-trattament: sess, għadd ta' ċelluli bojod tad-demm, plejtlits, telf fil-piż tal-ġisem fis-6 xhur qabel id-dħul fil-prova, numru ta' siti metastatiċi, total tal-itwal dijametru tal-leżjonijiet immirati, punteġġ ta' Motzer. Aġġustament għal dawn il-fatturi fil-linja bażi rriżulta fi proporzjon ta' periklu tat-trattament ta' 0.78 (CI ta' 95% [0.63;0.96], p = 0.0219), li jindika tnaqqis ta' 22% fir-riskju ta' mewt għall-pazjenti fil-grupp ta' bevacizumab+ IFN alfa-2a meta mqabbel mal-grupp ta' IFN alfa-2a.

Sebgħa u disgħin (97) pazjent fil-grupp ta' IFN alfa-2a u 131 pazjent fil-grupp ta' bevacizumab 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' bevacizumab u IFN alfa-2a bbażata fuq rati ta' PFS mingħajr avvenimenti maż-żmien, kif muri minn analiżi ta' sottogrupp. Il-131 pazjent fil-grupp ta' bevacizumab + IFN alfa-2a li naqqsu u żammew id-doża ta' IFN alfa-2a f'6 jew 3 MIU waqt il-prova, urew rati ta' PFS mingħajr avvenimenti wara 6, 12 u 18-il xahar ta' 73, 52 u 21% rispettivament, meta mqabbla ma' 61, 43 u 17% fil-popolazzjoni totali ta' pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab + IFN alfa-2a.

AVF2938
Din kienet prova klinika *randomised, double-blind* u ta' fażi II li investigat bevacizumab 10 mg/kg fi skeda ta' kull ġimagħtejn bl-istess doża ta' bevacizumab flimkien ma' 150 mg erlotinib kuljum, f'pazjenti b'RCC metastatiku taċ-ċelluli ċari. Total ta' 104 pazjenti kienu *randomised* għat-trattament f'din il-prova, 53 għal bevacizumab 10 mg/kg kull ġimagħtejn flimkien ma' plaċebo u 51 għal bevacizumab 10 mg/kg kull ġimagħtejn flimkien ma' erlotinib 150 mg kuljum. L-analiżi tal-punt finali primarju ma wriet l-ebda differenza bejn il-grupp b'bevacizumab + Plaċebo u l-grupp b'bevacizumab + Erlotinib (PFS medjana ta' 8.5 kontra 9.9 xhur). Seba' pazjenti f'kull grupp ta' trattament kellhom rispons oġġettiv. Iż-żieda 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 żmien sal-progressjoni tas-sintomi (HR = 1.172; p = 0.5076).

AVF0890
Din kienet prova *randomised* ta' fażi II li saret biex tqabbel 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). Analiżi *interim* uriet li kien hemm titwil sinifikanti fiż-żmien sal-progressjoni tal-marda fil-grupp ta' 10 mg/kg meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (proporzjon ta' periklu, 2.55; $p < 0.001$). Kien hemm differenza żgħira, kemm kemm sinifikanti, bejn iż-żmien sal-progressjoni tal-marda fil-grupp ta' 3 mg/kg u dak fil-grupp tal-plaċebo (proporzjon ta' periklu, 1.26; p=0.053). Erba' pazjenti kellhom rispons oġġettiv (parzjali), u dawn kollha kienu rċevew id-doża ta' 10 mg/kg bevacizumab; l-ORR għad-doża ta' 10 mg/kg kienet ta' 10%.

<u>*Kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan u kanċer primarju tal-peritonew*</u>

Trattament ippreferut ta' kanċer tal-ovarji

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fit-trattament ippreferut ta' pazjenti b'kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew kienu studjati f'żewġ provi ta' fażi III (GOG-0218 u BO17707) li evalwaw l-effett taż-żieda ta' bevacizumab ma' carboplatin u paclitaxel meta mqabbel ma' kors ta' kimoterapija waħedha.

GOG-0218
L-istudju GOG-0218 kien studju ta' fażi III, multiċentriku, *randomised, double-blind,* ikkontrollat bil-plaċebo u bi tliet gruppi li evalwa l-effett taż-żieda ta' bevacizumab ma' kors ta' kimoterapija approvat (carboplatin u paclitaxel) f'pazjenti b'kanċer avvanzat (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 rċevew terapija b'bevacizumab minn qabel jew terapija sistemika kontra l-kanċer minn qabel għall-kanċer tal-ovarji (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: Ħames ċikli ta' plaċebo (inbeda f'ċiklu 2) flimkien ma' carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m^2) għal 6 ċikli segwit minn plaċebo waħdu, għal total sa 15-il xahar ta' terapija
- Grupp CPB15: Ħames ċikli ta' bevacizumab (15 mg/kg q3w inbeda f'ċiklu 2) flimkien ma' carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m^2) għal 6 ċikli segwit minn plaċebo waħdu, għal total sa 15-il xahar ta' terapija
- Grupp CPB15+: Ħames ċikli ta' bevacizumab (15 mg/kg q3w inbeda f'ċiklu 2) flimkien ma' carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m^2) għal 6 ċikli segwit minn użu kontinwu ta' bevacizumab (15 mg/kg q3w) bħala sustanza waħedha għal total sa 15-il xahar ta' terapija.

Il-maġġoranza tal-pazjenti inklużi 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 bażi, 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 adenokarċinoma seruża tat-tip istoloġiku (85% f'CPP u CPB15, 86% f'CPB15+). Globalment madwar 34% tal-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-punt finali primarju kien PFS ibbażata fuq valutazzjoni tal-investigatur tal-progressjoni tal-marda bbażata fuq skans radjoloġiċi jew livelli ta' CA 125, jew deterjorazzjoni sintomatika skont il-

protokoll. Barra dan, saret analiżi speċifikata minn qabel tal-iċċensurar ta' *data* għal avvenimenti ta' progressjoni ta' CA-125, kif ukoll rieżami indipendenti ta' PFS kif iddeterminat minn skans radjoloġiċi.

Il-prova laħqet l-oġġettiv primarju tagħha ta' titjib ta' PFS. Meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'kimoterapija (carboplatin u paclitaxel) biss f'sitwazzjoni ppreferuta, il-pazjenti li rċevew 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 rċevew bevacizumab waħdu flimkien ma' kimoterapija u ma komplewx jirċievu bevacizumab waħdu (CPB15), ma kien osservat l-ebda benefiċċju kliniku sinifikanti f'PFS.

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

Tabella 16 Riżultati tal-effikaċja minn studju GOG-0218

Sopravivenza mingħajr progressjoni [1]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
PFS medjana (xhur)	10.6	11.6	14.7
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) [2]		0.89 (0.78, 1.02)	0.70 (0.61, 0.81)
valur p [3, 4]		0.0437	< 0.0001
Rata ta' rispons oġġettiv [5]			
	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 [6]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
OS medjana (xhur)	40.6	38.8	43.8
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) [2]		1.07 (0.91, 1.25)	0.88 (0.75, 1.04)
valur p [3]		0.2197	0.0641

[1] Analiżi ta' PFS speċifikata mill-protokoll GOG evalwata mill-investigatur (la ċċensurata għall-progressjonijiet ta' CA-125 u lanqas iċċensurata għal NPT qabel il-progressjoni tal-marda) b'data *cut-off* tad-*data* ta' 25 ta' Frar 2010.
[2] Relattiv għall-grupp ta' kontroll, proporzjon ta' periklu stratifikat.
[3] Valur p *log-rank* ta' naħa waħda
[4] Suġġett għal-limitu ta' valur p ta' 0.0116.
[5] Pazjenti b'marda li titkejjel fil-linja bażi.
[6] Analiżi finali tal-OS mwettqa meta 46.9% tal-pazjenti kienu mietu.

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

- L-analiżi speċifikata mill-protokoll ta' PFS evalwata mill-investigatur (mingħajr ċensura għall-progressjoni ta' CA-125 jew terapija mhux tal-protokoll [NPT - *non-protocol therapy*]) turi proporzjon ta' periklu stratifikat ta' 0.71 (CI ta' 95%: 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 xahar fil-grupp CPB15+.

- L-analiżi primarja ta' PFS evalwata mill-investigatur (ċensura għall-progressjonijiet ta' CA-125 u NPT) turi proporzjon ta' periklu stratifikat ta' 0.62 (CI ta' 95%: 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-xahar fil-grupp CPP u 18.2 xhur fil-grupp CPB15+.

- L-analiżi ta' PFS kif iddeterminata mill-kumitat ta' rieżami indipendenti (ċensura għal NPT) turi proporzjon ta' periklu stratifikat ta' 0.62 (CI ta' 95%: 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 xahar fil-grupp CPB15+.

Analiżi tas-sottogrupp ta' PFS skont l-istadju tal-marda u l-istat ta' tneħħija huma miġbura fil-qosor f'Tabella 17. Dawn ir-riżultati juru r-robustezza tal-analiżi ta' PFS kif muri f'Tabella 16.

Tabella 17 Riżultati ta' PFS[1] skont l-istadju tal-marda u l-istat ta' tneħħija minn studju GOG-0218

Pazjenti *randomised* b'marda ta' Stadju III bi tneħħija ottimali[2,3]			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
PFS Medjana (xhur)	12.4	14.3	17.5
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)[4]		0.81 (0.62, 1.05)	0.66 (0.50, 0.86)
Pazjenti *randomised* b'marda ta' Stadju III bi tneħħija mhux ottimali[3]			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
PFS Medjana (xhur)	10.1	10.9	13.9
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)[4]		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 (CI ta' 95%)[4]		0.90 (0.70, 1.16)	0.64 (0.49, 0.82)

[1] Analiżi ta' PFS speċifikata mill-protokoll GOG evalwata mill-investigatur (la ċċensurata għall-progressjonijiet ta' CA-125 u lanqas iċċensurata għal NPT qabel il-progressjoni tal-marda) b'data *cut-off* tad-*data* ta' 25 ta' Frar 2010.
[2] B'marda residwali sostanzjali.
[3] 3.7% tal-popolazzjoni globali ta' pazjenti *randomised* kellhom marda ta' Stadju IIIB.
[4] Relattiv għall-grupp ta' kontroll.

BO17707 (ICON7)
BO17707 kien studju ta' Fażi III, b'żewġ gruppi, multiċentriku, *randomised*, ikkontrollat, *open-label* li qabbel l-effett taż-żieda ta' bevacizumab ma' carboplatin flimkien ma' paclitaxel f'pazjenti b'kanċer tal-epetilju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan 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 kirurġija (NCI-CTCAE v.3). F'din il-prova ntużat il-verżjoni tal-istadji ta' FIGO datata 1988.

Pazjenti li kienu rċevew terapija b'bevacizumab minn qabel jew terapija sistemika kontra l-kanċer minn qabel għall-kanċer tal-ovarji (eż., kimoterapija, terapija b'antikorp monoklonali, terapija b'inibitur ta' tyrosine kinase, jew terapija ormonali) jew radjoterapija fl-addome jew pelvi minn qabel 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^2) għal 6 ċikli ta' 3 ġimgħat
- Grupp CPB7.5+: Carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m^2) għal 6 ċikli ta' 3 ġimgħat flimkien ma' bevacizumab (7.5 mg/kg q3w) għal mhux aktar minn 12-il xahar (bevacizumab inbeda f'ċiklu 2 tal-kimoterapija jekk it-trattament inbeda fi żmien 4 ġimgħat mill-kirurġija jew fl-ewwel ċiklu jekk it-trattament inbeda aktar minn 4 ġimgħat wara l-kirurġija).

Il-maġġoranza tal-pazjenti inklużi fl-istudju kienu Bojod (96%), l-età medjana kienet ta' 57 sena fiż-żewġ gruppi ta' trattament, 25% tal-pazjenti f'kull grupp ta' trattament kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 50% tal-pazjenti kellhom ECOG PS ta' 1; 7% tal-pazjenti f'kull grupp ta' trattament

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' trattament (74% u 71%) kellhom tumuri primarji b'ftit li xejn diffrenzjar (Grad 3) fil-linja bażi. L-inċidenza ta' kull sottotip istoloġiku ta' EOC kienet simili bejn il-gruppi ta' trattament; 69% tal-pazjenti f'kull grupp ta' trattament kellhom adenokarċinoma seruża tat-tip istoloġiku.

Il-punt finali primarju kien PFS kif evalwata mill-investigatur bl-użu ta' RECIST.

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

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

Tabella 18 Riżultati tal-effikaċja minn studju BO17707 (ICON7)

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

[1] Pazjenti b'marda li setgħet titkejjel fil-linja bażi.
[2] Analiżi ta' PFS evalwata mill-investigatur b'data *cut-off* tad-*data* ta' 30 ta' Novembru 2010.
[3] Analiżi finali tal-OS imwettqa meta 46.7% tal-pazjenti kienu mietu b'data *cut-off* tad-*data* ta' 31 ta' Marzu 2013.

L-analiżi primarja ta' PFS evalwata mill-investigatur b'data *cut-off* tad-*data* ta' 28 ta' Frar 2010 turi proporzjon ta' periklu mhux stratifikat ta' 0.79 (CI ta' 95%: 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+.

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

Tabella 19 Riżultati ta' PFS[1] skont l-istadju tal-marda u l-istat ta' tneħħija minn studju BO17707 (ICON7)

Pazjenti *randomised* b'marda ta' Stadju III bi tneħħija ottimali[2,3]		
	CP (n = 368)	CPB7.5+ (n = 383)
PFS Medjana (xhur)	17.7	19.3
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)[4]		0.89 (0.74, 1.07)
Pazjenti randomised b'marda ta' Stadju III bi tneħħija mhux ottimali[3]		
	CP (n = 154)	CPB7.5+ (n = 140)
PFS Medjana (xhur)	10.1	16.9
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)[4]		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 (CI ta' 95%)[4]		0.74 (0.55, 1.01)

[1] Analiżi ta' PFS evalwata mill-investigatur b'data *cut-off* tad-*data* ta' 30 ta' Novembru 2010.
[2] Bi jew mingħajr marda residwali sostanzjali.
[3] 5.8% tal-popolazzjoni globali ta' pazjenti *randomised* kellhom marda ta' Stadju IIIB.
[4] Relattiv għall-grupp ta' kontroll.

Kanċer rikorrenti tal-ovarji

Is-sigurtà u effikaċja ta' bevacizumab fit-trattament ta' kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan 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 evalwat l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' carboplatin u gemcitabine, segwit minn bevacizumab bħala sustanza waħedha f'pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew sensittivi għall-platinum.
- GOG-0213 evalwat l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' carboplatin u paclitaxel, segwit minn bevacizumab bħala sustanza waħedha f'pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew sensittiv għall-platinum.
- MO22224 evalwat l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' paclitaxel, topotecan, jew doxorubicin liposomali pegilat f'pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew reżistenti għall-platinum.

AVF4095g
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew kanċer primarju tal-peritonew, sensittiv għall-platinum, li ma rċevewx kimoterapija minn qabel f'ambjent rikorrenti jew trattament 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' bevacizumab ma' kimoterapija b'carboplatin u gemcitabine u l-kontinwazzjoni ta' bevacizumab bħala sustanza waħedha sal-progressjoni, ma' carboplatin u gemcitabine waħedhom.

Pazjenti b'karċinoma tal-ovarji, karċinoma primarja tal-peritonew, jew tat-tubu fallopjan iddokumentata b'mod istoloġiku li kienet ħarġet mill-ġdid > 6 xhur wara kimoterapija bbażata fuq platinum li ma kinux irċevew kimoterapija f'ambjent rikorrenti u li ma kinux irċevew terapija minn qabel b'bevacizumab jew b'inibituri oħra ta' VEGF jew sustanzi mmirati lejn ir-riċettur ta' VEGF biss kienu inklużi fl-istudju.

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

- Carboplatin (AUC4, Ġurnata 1) u gemcitabine (1000 mg/m^2 f'Ġurnata 1 u 8) u plaċebo fl-istess waqt kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli u sa 10 ċikli segwit minn plaċebo (kull 3 ġimgħat) waħdu sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli
- Carboplatin (AUC4, Ġurnata 1) u gemcitabine (1000 mg/m^2 f'Ġurnata 1 u 8) u bevacizumab (15 mg/kg Ġurnata 1) fl-istess waqt kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli u sa 10 ċikli segwit minn bevacizumab (15 mg/kg kull 3 ġimgħat) waħdu sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli

Il-punt finali primarju kien PFS ibbażata fuq valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' RECIST 1.0. modifikat. Punti finali addizzjonali kienu jinkludu rispons oġġettiv, tul tar-rispons, OS u sigurtà. Sar ukoll rieżami indipendenti tal-punt finali primarju.

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

Tabella 20 Riżultati tal-effikaċja mill-istudju AVF4095g

Sopravivenza mingħajr progressjoni				
	Valutazzjoni tal-investigatur		Valutazzjoni IRC	
	Plaċebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Plaċebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
Mhux iċċensurat għal NPT				
PFS medjana (xhur)	8.4	12.4	8.6	12.3
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.524 [0.425, 0.645]		0.480 [0.377, 0.613]	
Valur p	< 0.0001		< 0.0001	
Iċċensurat għal NPT				
PFS medjana (xhur)	8.4	12.4	8.6	12.3
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	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	
	Plaċebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Plaċebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + 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				
	Plaċebo + C/G (n = 242)		Bevacizumab + C/G (n = 242)	
OS medjana (xhur)	32.9		33.6	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.952 [0.771, 1.176]			
Valur p	0.6479			

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

Tabella 21 Sopravivenza mingħajr progressjoni skont iż-żmien mill-aħħar terapija bi platinum sa rikorrenza

	Valutazzjoni tal-investigatur	
Żmien mill-aħħar terapija bi platinum sa rikorrenza	Plaċebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
6-12-il xahar (n=202)		
Medjan	8.0	11.9
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.41 (0.29 – 0.58)	
> 12-il xahar (n=282)		
Medjan	9.7	12.4
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.55 (0.41 – 0.73)	

GOG-0213

GOG-0213, prova ta' fażi III, *randomised*, b'kontrolli u *open-label*, studjat is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew kanċer primarju tal-peritonew, sensittiv għall-platinum, li ma rċevewx kimoterapija minn qabel fl-ambjent rikorrenti. Ma kien hemm l-ebda kriterju ta' esklużjoni għal terapija antianġjoġenika minn qabel. L-istudju evalwa l-effett taż-żieda ta' bevacizumab ma' carboplatin+paclitaxel u l-kontinwazzjoni ta' bevacizumab bħala sustanza waħedha sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli meta mqabbel ma' carboplatin+paclitaxel waħedhom.

Total ta' 673 pazjent kienu *randomised* fi proporzjonijiet ugwali għaż-żewġ gruppi ta' trattament li ġejjin:

- grupp ta' CP: Carboplatin (AUC5) u paclitaxel (175 mg/m^2 ġol-vini) kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli u sa 8 ċikli.
- grupp ta' CPB: Carboplatin (AUC5) u paclitaxel (175 mg/m^2 ġol-vini) u bevacizumab fl-istess waqt (15 mg/kg) kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli u sa 8 ċikli, segwit minn bevacizumab (15 mg/kg kull 3 ġimgħat) waħdu sal-progressjoni tal-marda jew sa 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 bażi, 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 bażi kien irrappurtat f'0.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' CP u f'1.2% tal-pazjenti fil-grupp ta' CPB.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien l-OS. Il-punt finali ewlieni sekondarju tal-effikaċja kien il-PFS. Ir-riżultati huma ppreżentati fit-Tabella 22.

Tabella 22 Riżultati tal-effikaċja[1,2] mill-istudju GOG-0213

Punt finali primarju		
Sopravivenza globali (OS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
OS medjana (xhur)	37.3	42.6
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) (eCRF)[a]	0.823 [CI: 0.680, 0.996]	
Valur p	0.0447	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) (formola ta' reġistrazzjoni)[b]	0.838 [CI: 0.693, 1.014]	
Valur p	0.0683	
Punt finali sekondarju		
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (PFS)	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	

[1] Analiżi finali [2] Valutazzjonijiet tat-tumur u evalwazzjonijiet tar-rispons kienu ddeterminati mill-investigaturi bl-użu tal-kriterji GOG RECIST (Linja gwida RECIST riveduta (verżjoni 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

[a] Il-proporzjon ta' periklu kien stmat minn mudelli ta' perikli proporzjonali Cox stratifikati skont it-tul tal-intervall mingħajr platinum qabel ir-reġistrazzjoni f'dan l-istudju għal kull eCRF (formola elettronika tar-rapport tal-każ - *electronic case report form*) u l-istat ta' tneħħija kirurġika sekondarja Iva/Le (Iva=*randomised* għal *cytoreduction* jew *randomised* biex ma tgħaddix minn *cytoreduction*; Le=mhux kandidat jew ma kkonsentiex għal *cytoreduction*). [b] stratifikati skont it-tul tal-intervall mingħajr trattament qabel ir-reġistrazzjoni f'dan l-istudju skont il-formola tar-reġistrazzjoni, u l-istat ta' tneħħija kirurġika sekondarja Iva/Le.

Il-prova laħqet l-għan primarju tagħha ta' titjib ta' OS. Trattament b'bevacizumab b'doża ta' 15 mg/kg kull 3 ġimgħat flimkien ma' kimoterapija (carboplatin u paclitaxel) għal 6 u sa 8 ċikli, segwit minn bevacizumab sal-progressjoni tal-marda jew sa 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 rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew reżistenti għall-platinum. Dan l-istudju kien maħsub bħala 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 ngħataw kimoterapija (paclitaxel, topotecan, jew doxorubicin liposomali pegilat (PLD - *pegylated liposomal doxorubicin*) waħedha jew flimkien ma' bevacizumab:

- Grupp CT (kimoterapija waħedha):
    - Paclitaxel 80 mg/m^2 bħala infużjoni ġol-vini ta' siegħa fi Ġranet 1, 8, 15, u 22 kull 4 ġimgħat.
    - Topotecan 4 mg/m^2 bħala infużjoni ġol-vini ta' 30 minuta fi Ġranet 1, 8, u 15 kull 4 ġimgħat. B'mod alternattiv, doża ta' 1.25 mg/m^2 tista' tingħata fuq 30 minuta fi Ġranet 1–5 kull 3 ġimgħat.
    - PLD 40 mg/m^2 bħala infużjoni ġol-vini ta' 1 mg/min f'Ġurnata 1 biss kull 4 ġimgħat. Wara Ċiklu 1, il-prodott mediċinali jista' jingħata bħala infużjoni ta' siegħa.
- Grupp CT+BV (kimoterapija flimkien ma' bevacizumab):
    - Il-kimoterapija magħżula kienet ikkombinata ma' bevacizumab 10 mg/kg ġol-vini kull ġimagħtejn (jew bevacizumab 15 mg/kg kull 3 ġimgħat jekk użat flimkien ma' topotecan 1.25 mg/m2 fi Ġranet 1–5 kull 3 ġimgħat).

Pazjenti eliġibbli kellhom kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew li kellu progressjoni fi żmien <6 xhur wara terapija preċedenti bi platinum li kienet tikkonsisti minn minimu ta' 4 ċikli ta' terapija bi platinum. Il-pazjenti riedu jkunu mistennija li se jgħixu ≥ 12-il ġimgħa u ma riedu jkunu rċevew l-ebda radjuterapija 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' Eżekuzzjoni (PS - *Performance Status*) ta' ECOG ta' 0 (CT: 56.4% kontra CT + BV: 61.2%). Il-persentaġġ ta' pazjenti b'PS ta' ECOG 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 minħabba avvenimenti avversi kienu ta' 8.8% fil-grupp ta' CT u 43.6% fil-grupp ta' CT + BV (il-biċċa l-kbira minħabba 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 minħabba 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-sottogruppi ta' < 65 u ≥ 65, rispettivament.

Il-punt finali primarju kien il-PFS, b'punti finali sekondarji inkluż ir-rata ta' rispons oġġettiv u l-OS. Ir-riżultati huma ppreżentati f'Tabella 23.

Tabella 23 Riżultati tal-effikaċja minn studju MO22224

Punt finali primarju		
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	
Punti finali sekondarji		
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 (analiżi 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-analiżi kollha ppreżentati f'din it-tabella huma analiżi stratifikati.
* Analiżi primarja twettqet b'data *cut-off* tad-*data* ta' 14 ta' Novembru 2011.
** Pazjenti *Randomised* b'Marda li Setgħet Titkejjel fil-Linja Bażi.
*** L-analiżi finali tal-OS twettqet meta kienu osservati 266 mewt, li jammontaw għal 73.7% tal-pazjenti rreġistrati.

Il-prova laħqet l-għan primarju tagħha ta' titjib f'PFS. Meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'kimoterapija (paclitaxel, topotecan jew PLD) waħedha f'sitwazzjoni ta' reżistenza għall-platinum rikorrenti, il-pazjenti li rċevew bevacizumab b'doża ta' 10 mg/kg kull ġimagħtejn (jew 15 mg/kg kull 3 ġimgħat jekk jintuża flimkien ma' 1.25 mg/m^2 topotecan fi Ġranet 1-5 kull 3 ġimgħat) flimkien ma' kimoterapija u komplew jirċievu bevacizumab sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità

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

Tabella 24: Analiżi esploratorja ta' PFS u OS skont il-koorti ta' kimoterapija

	CT	CT+BV
Paclitaxel	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]	
Topotecan	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]	
PLD	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-għonq tal-utru

GOG-0240
L-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' kimoterapija (paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u topotecan) fit-trattament ta' pazjenti b'karċinoma persistenti, rikorrenti jew metastatika tal-għonq tal-utru kienu evalwati fl-istudju GOG-0240, prova *randomised*, b'erba' gruppi, *open label*, b'aktar minn ċentru wieħed ta' fażi III.

Total ta' 452 pazjent kienu *randomised* biex jirċievu:

- Paclitaxel 135 mg/m^{2}ġol-vini fuq medda ta' 24 siegħa f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m^2 ġol-vini f'Jum 2, kull 3 ġimgħat (q3w); jew
  Paclitaxel 175 mg/m^2 ġol-vini fuq medda ta' 3 sigħat f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m^2 ġol-vini f'Jum 2 (q3w); jew
  Paclitaxel 175 mg/m^2 ġol-vini fuq medda ta' 3 sigħat f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m^2 ġol-vini f'Jum 1 (q3w)

- Paclitaxel 135 mg/m^2 ġol-vini fuq medda ta' 24 siegħa f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m^2 ġol-vini f'Jum 2 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg ġol-vini f'Jum 2 (q3w); jew
  Paclitaxel 175 mg/m^2 ġol-vini fuq medda ta' 3 sigħat f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m^2 ġol-vini f'Jum 2 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg ġol-vini f'Jum 2 (q3w); jew
  Paclitaxel 175 mg/m^2 ġol-vini fuq medda ta' 3 sigħat f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m^2 ġol-vini f'Jum 1 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg ġol-vini f'Jum 1 (q3w)

- Paclitaxel 175 mg/m^2 ġol-vini fuq medda ta' 3 sigħat f'Jum 1 u topotecan 0.75 mg/m^2 ġol-vini fuq medda ta' 30 minuta fi ġranet 1-3 (q3w)

- Paclitaxel 175 mg/m^2 ġol-vini fuq medda ta' 3 sigħat f'Jum 1 u topotecan 0.75 mg/m^2 ġol-vini fuq medda ta' 30 minuta fi Ġranet 1-3 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg ġol-vini f'Jum 1 (q3w)

Pazjenti eliġibbli kellhom karċinoma taċ-ċellula skwamuża, karċinoma adenoskwamuża, jew adenokarċinoma persistenti, rikorrenti jew metastatika tal-għonq tal-utru li ma setgħetx tiġi ttrattata permezz ta' kirurġija u/jew terapija ta' radjazzjoni u li ma kinux irċevew terapija minn qabel b'bevacizumab jew b'inibituri oħra 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+bevacizumab; b'9.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' Kimo waħedha u 7.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' Kimo+bevacizumab 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+bevacizumab), kellhom karċinoma taċ-ċellula skwamuża (67.1% fil-grupp ta' Kimo waħedha u 69.6% fil-grupp ta' Kimo+bevacizumab), kellhom marda persistenti/rikorrenti (83.6% fil-grupp ta' Kimo waħedha u 82.8% fil-grupp ta' Kimo+bevacizumab), kellhom 1-2 siti metastatiċi (72.0% fil-grupp ta' Kimo waħedha u 76.2% fil-grupp ta' Kimo+bevacizumab), kellhom involviment tal-glandoli limfatiċi (50.2% fil-grupp ta' Kimo waħedha u 56.4% fil-grupp ta' Kimo+bevacizumab), u kellhom intervall mingħajr platinum ta' ≥ 6 xhur (72.5% fil-grupp ta' Kimo waħedha u 64.4% fil-grupp ta' Kimo+bevacizumab).

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien l-OS. Punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu PFS u rata ta' rispons oġġettiv. Ir-riżultati mill-analiżi primarja u l-analiżi ta' segwitu huma ppreżentati skont it-Trattament b'bevacizumab u skont it-Trattament tal-Prova f'Tabella 25 u Tabella 26, rispettivament.

Tabella 25 Riżultati tal-effikaċja minn studju GOG-0240 skont it-trattament b'bevacizumab

	Kimoterapija (n=225)	**Kimoterapija + bevacizumab (n=227)**
Punt finali primarju		
Sopravivenza globali - analiżi primarja[6]		
Medjan (xhur)[1]	12.9	16.8
Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%]	0.74 [0.58, 0.94] (valur p[5] = 0.0132)	
Sopravivenza Globali - analiżi ta' segwitu[7]		
Medjan (xhur)[1]	13.3	16.8
Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%]	0.76 [0.62, 0.94] (valur p[5, 8] = 0.0126)	
Punti finali sekondarji		
Sopravivenza mingħajr progressjoni - analiżi primarja[6]		
PFS Medjana (xhur)[1]	6.0	8.3
Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%]	0.66 [0.54, 0.81] (valur p[5] <0.0001)	
L-Aħjar Rispons Globali - analiżi primarja[6]		
Dawk li rrispondew (rata ta' rispons[2])	76 (33.8%)	103 (45.4%)
CI ta' 95% għal Rati ta' Rispons[3]	[27.6%, 40.4%]	[38.8%, 52.1%]
Differenza fir-Rati ta' Rispons	11.60%	
CI ta' 95% għad-Differenza fir-Rati ta' Rispons[4]	[2.4%, 20.8%]	
Valur p (test Chi-squared)	0.0117	

[1] Stimi Kaplan-Meier
[2] Pazjenti u persentaġġ ta' pazjenti bl-aħjar rispons globali ta' CR jew PR ikkonfermat; persentaġġ ikkalkulat fuq pazjenti b'marda li setgħet titkejjel fil-linja bażi
[3] CI ta' 95% għal binomjali ta' kampjum wieħed bl-użu tal-metodu Pearson-Clopper
[4] CI ta' madwar 95% għad-differenza ta' żewġ rati bl-użu tal-metodu Hauck-Anderson
[5] test log-rank (stratifikat)
[6] Analiżi primarja twettqet b'data *cut-off* tad-*data* ta' 12 ta' Diċembru 2012 u hija meqjusa l-analiżi finali
[7] Analiżi ta' segwitu twettqet b'data *cut-off* tad-*data* ta' 07 ta' Marzu 2014
[8] Valur p muri għal skop deskrittiv biss

Tabella 26 Riżultati ta' sopravivenza globali mill-istudju GOG-0240 skont it-Trattament tal-prova

Paragun tat-Trattament	Fattur Ieħor	Sopravivenza globali - Analiżi primarja[1] Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	Sopravivenza globali - Analiżi ta' segwitu[2] Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)
Bevacizumab vs. Mingħajr bevacizumab	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	Bevacizumab	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 Bevacizumab	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)

[1] Analiżi primarja twettqet b'data *cut-off* tad-*data* ta' 12 ta' Diċembru 2012 u hija meqjusa l-analiżi finali
[2] Analiżi ta' segwitu twettqet b'data *cut-off* tad-*data* ta' 07 ta' Marzu 2014; il-valuri p kollha huma murija għal skop deskrittiv biss

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

Glijoma ta' grad għoli
Attività kontra t-tumuri ma kinetx osservata f'żewġ studji bikrija fost total ta' 30 tifel u tifla b'età ta' > 3 snin bi glijoma ta' grad għoli li rkadat jew progressiva meta ttrattati b'bevacizumab u irinotecan (CPT-11). M'hemmx tagħrif biżżejjed biex jiġu stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fi tfal li għadhom kif ġew iddijanjostikati bi glijoma ta' grad għoli.

Fi studju ta' grupp wieħed (PBTC-022), 18-il tifel u tifla bi glijoma ta' grad għoli rikorrenti jew progressiva mhux fil-pons (inkluż 8 bi glijoblastoma [WHO Grad IV], 9 b'astroċitoma anaplastika [Grad III] u wieħed jew waħda b'oligodendroglijoma anaplastika [Grad III]) kienu ttrattati b'bevacizumab (10 mg/kg) ġimagħtejn minn xulxin u wara b'bevacizumab flimkien ma' CPT-11 (125-350 mg/m²) darba kull ġimagħtejn sal-progressjoni. Ma kien hemm l-ebda rispons radjoloġiku oġġettiv (parzjali jew komplut) (kriterji Macdonald). Tossiċità u reazzjonijiet avversi kienu jinkludu pressjoni arterjali għolja u għeja kif ukoll iskemija tas-CNS b'nuqqas newroloġiku akut.

F'serje retrospettiva b'istituzzjoni waħda, 12-il tifel u tifla konsekuttivi (2005 sa 2008) bi glijoma ta' grad għoli li rkadat jew progressiva (3 b'WHO Grad IV, 9 bi Grad III) kienu ttrattati b'bevacizumab (10 mg/kg) u irinotecan (125 mg/m²) kull ġimagħtejn. Ma kien hemm l-ebda rispons komplet u żewġ risponsi parzjali (kriterji Macdonald).

Fi studju *randomised* ta' fażi II (BO25041), total ta' 121 pazjent ta' età minn ≥ 3 snin sa <18-il sena bi glijoma ta' grad għoli (HGG – *high-grade glioma*) ċerebellari jew pedunkulari supratentorjali jew infratentorjali li kienet għadha kif ġiet iddijanjostikata kienu ttrattati b'terapija b'radjazzjoni (RT - *radiation therapy*) wara l-kirurġija u temozolomide (T) awżiljarju bi u mingħajr bevacizumab: 10 mg/kg kull ġimagħtejn ġol-vini.

L-istudju ma laħaqx il-punt finali primarju tiegħu li juri titjib sinifikanti ta' sopravivenza mingħajr avvenimenti (EFS) (evalwata mill-Kumitat Ċentrali għar-Rieżami tar-Radjoloġija (CRRC - *Central Radiology Review Committee*) meta bevacizumab żdied mal-grupp ta' RT/T meta mqabbel ma' RT/T

waħdu (HR = 1.44; CI ta' 95%: 0.90, 2.30). Dawn ir-riżultati kienu konsistenti ma' dawk minn diversi analiżi dwar is-sensittività u f'sottogruppi klinikament rilevanti. Ir-riżultati għall-punti finali sekondarji kollha (EFS evalwata mill-investigatur, u ORR u OS) kienu konsistenti meta ma wrew l-ebda titjib assoċjat maż-żieda ta' bevacizumab mal-grupp ta' RT/T meta mqabbel mal-grupp ta' RT/T waħdu.

Iż-żieda ta' bevacizumab ma' RT/T ma wrietx benefiċċju kliniku fl-istudju BO25041 f'60 pazjent tifel u tifla li setgħu jiġu evalwati bi glijoma ta' grad għoli (HGG – *high-grade glioma*) ċerebellari jew pedunkulari supratentorjali jew infratentorjali li kienet għadha kif ġiet iddijanjostikata (Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Sarkoma tat-tessut l-artab
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 dijanjostikati 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/ġimgħa) għal perjodu totali ta' trattament ta' madwar 18-il xahar. Fiż-żmien tal-analiżi primarja finali, il-punt finali primarju ta' EFS minn rieżami ċentrali indipendenti ma weriex 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 rieżami 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 ta' Kimo u 34/63 pazjent (54.0%, CI ta' 95%: 40.9%, 66.6%) fil-grupp ta' Bv + Kimo. Il-punt aħħari finali tal-analiżijiet ta' OS ma wrew l-ebda benefiċċju kliniku sinifikanti għaż-żieda ta' bevacizumab mal-kimoterapija f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

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

L-inċidenza ta' AEs, inklużi AEs u SAEs ta' Grad ≥ 3, kienet simili bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Ma seħħewx AEs li wasslu għall-mewt f'xi 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 ġol-vini. Ir-rata ta' infużjoni kienet ibbażata fuq it-tollerabilità, b'rata ta' infużjoni fil-bidu ta' 90 minuta. Il-farmakokinetika ta' bevacizumab kienet lineari f'dożi li varjaw minn 1 sa 10 mg/kg.

<u>Distribuzzjoni</u>
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 antineoplastiċi. Wara aġġustament għall-piż tal-ġisem, pazjenti rġiel kellhom V_c akbar (+ 20%) minn pazjenti nisa.

<u>Bijotrasformazzjoni</u>
Valutazzjoni tal-metaboliżmu ta' bevacizumab fil-fniek wara doża waħda ġol-vini ta' ^{125}I-bevacizumab indikat li l-profil metaboliku kien simili għal dak mistenni minn molekola IgG nattiva li ma teħilx ma' VEGF. Il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni ta' bevacizumab huma simili għal IgG endoġenu jiġifieri primarjament permezz ta' kataboliżmu proteolitiku mal-ġisem kollu, inkluż ċelluli

tal-endotilju, u ma jiddependix primarjament minn eliminazzjoni mill-kliewi u l-fwied. Twaħħil ta' IgG mar-riċettur ta' FcRn jirriżulta fi protezzjoni mill-metaboliżmu ċellulari u *half-life* terminali twila.

Eliminazzjoni
Il-valur tat-tneħħija huwa, bejn wieħed u ieħor, 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 ogħla (+ 17%) min-nisa. Skont il-mudell ta' żewġ kompartimenti, il-*half-life* tal-eliminazzjoni hija ta' 18-il ġurnata għall-pazjenta femminili tipika u ta' 20 ġurnata għall-pazjent maskili tipiku.

Albumina baxxa u ammont għoli ta' tumur ġeneralment 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 ogħla ta' tumur meta mqabbla ma' pazjent tipiku b'valuri medjana ta' albumina u ta' ammont ta' tumur.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali
Il-farmakokinetika tal-popolazzjoni ġiet analizzata f'pazjenti adulti u pedjatriċi sabiex jiġu evalwati l-effetti ta' karatteristiċi demografiċi. Ir-riżultati ma wrew l-ebda differenza sinifikanti fil-farmakokinetika ta' bevacizumab f'relazzjoni mal-età.

Indeboliment renali
Peress li l-kliewi mhumiex l-organu maġġur għall-metaboliżmu 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 mhuwiex l-organu maġġur għall-metaboliżmu 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 ġiet evalwata f'152 tifel u tifla, adolexxent u żagħżugħ (7 xhur sa 21 sena, 5.9 sa 125kg) minn 4 studji kliniċi 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 żgħażagħ meta normalizzati skont il-piż tal-ġisem, bl-esponiment ikollu t-tendenza li jkun aktar baxx kif il-piż tal-ġisem naqas. L-età ma kinitx assoċjata mal-farmakokinetika ta' bevacizumab meta kien ikkunsidrat il-piż tal-ġisem.

Il-farmakokinetika ta' bevacizumab kienet ikkaratterizzata tajjeb permezz tal-mudell tal-PK tal-popolazzjoni pedjatrika f'70 pazjent fl-Istudju BO20924, (1.4 sa 17.6 snin; 11.6 sa 77.5 kg) u 59 pazjent fl-Istudju BO25041 (sena sa 17-il sena; 11.2 sa 82.3 kg). Fl-Istudju BO20924, l-esponiment għal bevacizumab ġeneralment kien aktar baxx meta mqabbel ma' pazjent adult tipiku bl-istess doża. Fl-Istudju BO25041, l-esponiment għal bevacizumab ġeneralment kien simili meta mqabbel ma' adult tipiku bl-istess doża. Fiż-żewġ studji, l-esponiment għal bevacizumab kellu tendenza li jkun aktar baxx kif il-piż tal-ġisem naqas.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studju li dam sa 26 ġimgħa f'xadini cynomolgus, ġiet osservata physeal dysplasia f'annimali frieħ bi plejt ta' tkabbir miftuħa, b'konċentrazzjonijiet medji fis-serum ta' bevacizumab anqas mill-konċentrazzjonijiet medji fis-serum terapewtiċi mistennija fil-bniedem. Fil-fniek, bevacizumab intwera li jinibixxi l-fejqan tal-ferita f'dożi inqas mid-doża klinika proposta. Effetti fuq il-fejqan tal-ferita ntwerew li kienu riversibbli għalkollox.

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

Ma sarux studji speċifiċi fl-annimali biex jivvalutaw l-effett fuq il-fertilità. Iżda huwa mistenni li jkun hemm effett avvers fuq il-fertilità fin-nisa minħabba li studji ta' effett tossiku minn dożi ripetuti fl-

annimali wrew impediment fil-maturazzjoni tal-follikoli tal-ovarju u tnaqqis/nuqqas għalkollox tal-corpora lutea u tnaqqis assoċjat fil-piż tal-ovarju u tal-utru, kif ukoll tnaqqis fin-numru ta' ċikli menstruwali.

Bevacizumab intwera li kien embrijotossiku u teratoġeniku meta ngħata lill-fniek. Effetti osservati inkludew tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-omm u tal-fetu, żieda fin-numru ta' riassorbiment ta' feti u żieda fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet speċifiċi sostanzjali u skeletali fil-fetu. Riżultati avversi fil-fetu kienu osservati fid-dożi kollha studjati, li minnhom l-aktar doża baxxa 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 treddigħ u 4.8 Effetti mhux mixtieqa.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trehalose dihydrate
Sodium acetate trihydrate
Acetic acid
Polysorbate 20
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jitħallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

Prodott mediċinali dilwit

Stabilità kimika u fiżika ta' waqt l-użu ntweriet għal 48 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 30°C f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride. Mill-perspettiva mikrobijoloġika, dan il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet ta' ħażna ta' waqt l-użu huma r-responsabbilita ta' min jużah u normalment ma jkunx aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C, sakemm id-dilwizzjoni ma saritx taħt kondizzjonijiet assettiċi kkontrollati u vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna 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 (ħġieġ ta' Tip I) b'tapp (lasktu butyl) li fih 100 mg ta' bevacizumab.
16 mL ta' soluzzjoni f'kunjett (ħġieġ ta' Tip I) b'tapp (lasktu butyl) li fih 400 mg ta' bevacizumab.

Pakkett ta' kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Tħawwadx il-kunjett.

Onbevzi għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħħa permezz ta' teknika asettika sabiex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni ppreparata. Għandhom jintużaw labra u siringa sterili biex jiġi ppreparat Onbevzi.

L-ammont neċessarju ta' bevacizumab għandu jinġibed u jiġi dilwit sal-volum tal-għoti 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' Onbevzi jista' jiġi dilwit ma' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 0.9% sodium chloride sa volum totali ta' 100 mL.

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

Ma ġiet osservata l-ebda inkompatibbiltà bejn Onbevzi u polyvinyl chloride jew boroż tal-polyolefine jew settijiet tal-infużjoni.

Peress li l-prodott ma fihx preservattivi, Onbevzi 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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda
bioepis.mi@medinformation.co.uk

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/20/1499/001 – kunjett ta' 100 mg/4 mL
EU/1/20/1499/002 – kunjett ta' 400 mg/16 mL

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 Jannar 2021

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.

ANNESS II

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Biogen (Denmark) Manufact. ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, 3400,
Id-Danimarka

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

Biogen (Denmark) Manufact. ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, 3400,
Id-Danimarka

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Onbevzi 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 acetate trihydrate, acetic acid, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/20/1499/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA

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

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Avastin 25 mg/ml konċentrat sterili
bevacizumab
IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

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. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Onbevzi 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 acetate trihydrate, acetic acid, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/20/1499/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

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

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Onbevzi 25 mg/mL konċentrat sterili
bevacizumab
IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

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. OĦRAJN

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Onbevzi 25 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
bevacizumab

▼Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Onbevzi u għalxiex jintuża

Onbevzi 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). Bevacizumab jingħaqad b'mod selettiv ma' proteina msejħa fattur tal-iżvilupp tal-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.

Onbevzi huwa mediċina li tintuża għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer avvanzat fil-musrana l-kbira, jiġifieri fil-kolon jew fir-rektum. Onbevzi se jingħata flimkien ma' trattament ta' kimoterapija li fiha mediċina fluoropyrimidine.

Onbevzi jintuża wkoll għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer metastatiku tas-sider. Meta jintuża għall-pazjenti b'kanċer tas-sider, jingħata ma' prodott mediċinali għall-kimoterapija msejjaħ paclitaxel jew capecitabine.

Onbevzi jintuża wkoll għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer avvanzat taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun. Onbevzi se jingħata flimkien ma' kors ta' kimoterapija li fih platinum.

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

Onbevzi jintuża wkoll għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer avvanzat tal-kliewi. Meta jintuża għall-pazjenti b'kanċer tal-kliewi, se jingħata ma' tip ta' mediċina oħra li tissejjaħ interferon.

Onbevzi jintuża wkoll għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer avvanzat 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 avvanzat 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 ittrattati b'kors ta' kimoterapija li fih sustanza ta' platinum, Onbevzi se jingħata flimkien ma' carboplatin u gemcitabine jew ma' carboplatin u paclitaxel.

Meta jintuża għal dawk il-pazjenti adulti b'kanċer avvanzat 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 ittrattati b'kors ta' kimoterapija li fih sustanza ta' platinum, Onbevzi se jingħata flimkien ma' paclitaxel, jew topotecan, jew doxorubicin liposomali pegilat.

Onbevzi jintuża wkoll għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru. Onbevzi se jingħata flimkien ma' paclitaxel u cisplatin jew, b'mod alternattiv, paclitaxel u topotecan lil pazjenti li ma jistgħux jirċievu terapija bi platinum.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Onbevzi

Tużax Onbevzi

- jekk inti allerġiku (tbati minn sensittività eċċessiva) għal bevacizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allerġiku (tbati minn sensittività eċċessiva) għall-prodotti derivati minn ċelluli tal-ovarju ta' ħamster Ċiniż (CHO - *Chinese hamster ovary*) jew għal xi antikorpi rikombinati umani jew umanizzati oħra.
- jekk inti tqila.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Onbevzi:

- Huwa possibli li Onbevzi jista' jżid ir-riskju ta' żvilupp ta' perforazzjonijiet fil-ħajt tal-musrana. Jekk għandek kondizzjonijiet li jikkawżaw infjammazzjoni addominali (eż. divertikulite, ulċeri tal-istonku, kolite assoċjata ma' kimoterapija), jekk jogħġbok iddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

- Onbevzi jista' jżid ir-riskju ta' żvilupp ta' konnessjoni jew passaġġ mhux normali bejn żewġ organi jew kanali. Ir-riskju li tiżviluppa konnessjonijiet bejn il-vaġina u kwalunkwe parti tal-musrana jista' jiżdied jekk għandek kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru.

- Din il-mediċina tista' żżid ir-riskju ta' fsada jew iżżid ir-riskju ta' problemi bil-fejqan tal-ferita wara kirurġija. Jekk se tagħmel operazzjoni, jekk kellek operazzjoni maġġuri f'dawn l-aħħar 28 ġurnata, jew jekk għad għandek ferita ta' wara operazzjoni li għada ma fiqitx, m'għandex tingħata din il-mediċina.

- Onbevzi jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw infezzjonijiet serji tal-ġilda jew tas-saffi aktar fil-fond taħt il-ġilda, speċjalment jekk kellek toqob fil-ħajt tal-musrana jew problemi bil-fejqan tal-feriti.

- Onbevzi jista' jżid l-inċidenza ta' pressjoni għolja. Jekk għandek pressjoni għolja li mhix ikkontrollata sew b'mediċini għall-pressjoni għolja, jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek għax huwa importanti li taċċerta ruħek li l-pressjoni tad-demm tiegħek hija taħt kontroll qabel jinbeda trattament b'Onbevzi.

- Jekk għandek jew kellek anewriżmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demm) jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demm.

- Din il-mediċina żżid ir-riskju li jkollok proteina fl-awrina tiegħek speċjalment jekk diġà għandek pressjoni għolja.

- Ir-riskju li tiżviluppa emboli tad-demm fl-arterji tiegħek (tip ta' kanal tad-demm) jista' jiżdied jekk għandek aktar minn 65 sena, jekk għandek id-dijabete jew jekk kellek emboli tad-demm fl-arterji tiegħek qabel. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek peress li emboli tad-demm jistgħu jwasslu għal attakk tal-qalb u puplesija.

- Onbevzi jista' jżid ukoll ir-riskju li tiżviluppa emboli tad-demm fil-vini tiegħek (tip ta' kanal tad-demm).

- Din il-mediċina tista' tikkawża fsada, speċjalment fsada relatata mat-tumur. Jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek jekk int jew il-familja tiegħek għandkom tendenza li ssofru minn problemi ta' fsada jew qed tieħu mediċini li jraqqu d-demm għal kwalunkwe raġuni.

- Huwa possibbli li Onbevzi 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 Onbevzi jista' jżid ir-riskju ta' fsada fil-pulmun tiegħek, inkluż tisgħol jew tobżoq demm. Jekk innotajt dan qabel jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek.

- Onbevzi jista' jżid ir-riskju li tiżviluppa qalb dgħajfa. Huwa importanti li t-tabib tiegħek ikun jaf jekk riċentament irċevejt anthracyclines (pereżempju doxorubicin, tip speċifiku ta' kimoterapija użat biex jittratta xi kanċers) jew ħadt radjuterapija f'sidrek, jew jekk għandek mard tal-qalb.

- Din il-mediċina tista' tikkawża infezzjonijiet u numru mnaqqas ta' newtrofili (tip ta' ċellula tad-demm importanti għall-protezzjoni tiegħek kontra l-batterja).

- Huwa possibbli li Onbevzi jista' jikkawża sensittività eċċessiva (inkluż xokk anafilattiku) u/jew reazzjonijiet għall-infużjoni (reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni tiegħek tal-mediċina). Jekk jogħġbok għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier jekk qabel kellek problemi wara injezzjonijiet, bħal sturdament/sensazzjoni ta' ħass ħażin, qtugħ ta' nifs, nefħa jew raxx tal-ġilda.

- Effett sekondarju newroloġiku rari msejjaħ sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*) ġie assoċjat ma' trattament b'Onbevzi. Jekk għandek uġigħ ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni jew aċċessjoni bi jew bla pressjoni għolja, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.

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

Qabel ma tingħata Onbevzi jew waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'Onbevzi:
- jekk għandek jew kellek uġigħ fil-ħalq, fis-snien u/jew fix-xedaq, nefħa jew ġrieħi fil-ħalq, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqla fix-xedaq, jew illaxkar ta' sinna għid lit-tabib u lid-dentist tiegħek immedjatament.
- jekk teħtieġ tagħmel trattament invasiv fis-snien jew kirurġija fis-snien, għid lid-dentist tiegħek li inti qed tiġi ttrattat b'Onbevzi, speċjalment waqt li qed tirċievi wkoll jew irċevejt injezzjoni ta' bisphosphonate fid-demm tiegħek.

Ghandek mnejn tkun avżat biex tagħmel vista tas-snien qabel tibda t-trattament b'Onbevzi.

Tfal u adolexxenti

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

Mewt ta' tessut tal-għadam (osteonekrożi) f'għadam minbarra x-xedaq kien irrappurtat f'pazjenti b'età inqas minn 18-il sena meta ttrattati b'Onbevzi.

Mediċini oħra u Onbevzi
Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Kombinazzjonijiet ta' Onbevzi ma' mediċina oħra msejħa sunitinib malate (preskritti għall-kanċer tal-kliewi u kanċer gastrointestinali) 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 bbażati fuq platinum jew taxane għal kanċer tal-pulmun jew kanċer metastatiku tas-sider. Dawn it-terapiji flimkien ma' Onbevzi jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji severi.

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

Tqala, treddigħ u fertilità
M'għandekx tuża din il-mediċina jekk inti tqila. Onbevzi jista' jikkawża ħsara lit-tarbija fil-ġuf għax jista' jwaqqaf il-formazzjoni ta' kanali tad-demm ġodda. It-tabib tiegħek għandu javżak dwar l-użu ta' kontraċezzjoni waqt trattament b'Onbevzi u għal tal-anqas 6 xhur wara l-aħħar doża ta' Onbevzi.

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

M'għandekx tredda' lit-tarbija tiegħek waqt trattament b'Onbevzi u għal tal-anqas 6 xhur wara l-aħħar doża ta' Onbevzi, għax din il-mediċina tista' tinterferixxi mat-tkabbir u l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek.

Onbevzi jista' jnaqqas il-fertilità femminili. Jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek għal aktar tagħrif.

Staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek għall-parir qabel tieħu xi mediċina.

Sewqan u tħaddim ta' magni
Onbevzi ma ntweriex li jnaqqas il-ħila tiegħek li ssuq jew tħaddem għodda jew magni. Madankollu, ngħas u ħass ħażin kienu rrappurtati bl-użu ta' Onbevzi. Jekk ikollok sintomi li jaffettwaw il-vista jew il-konċentrazzjoni tiegħek, jew il-ħila tiegħek li tirreaġixxi, issuqx u tħaddimx magni qabel ma jgħaddu s-sintomi.

Informazzjoni importanti dwar xi wħud mill-ingredjenti ta' Onbevzi
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Onbevzi

Doża u frekwenza tal-għoti
Id-doża ta' Onbevzi li għandek bżonn tiddependi mill-piż tiegħek u t-tip ta' kanċer li għandu jiġi ttrattat. 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' Onbevzi li hi tajba għalik. Se tkun ittrattat/a b'Onbevzi darba kull gimagħtejn jew kull 3 ġimgħat. In-numru ta' infużjonijiet li tirċievi se

jiddependu minn kif qed tirrispondi għat-trattament; għandek tkompli tirċievi din il-mediċina sakemm Onbevzi jfalli milli jwaqqaf il-kobor tat-tumur tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

Mod ta' kif u mnejn jingħata
Tħawwadx il-kunjett. Onbevzi huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Skont id-doża preskritta lilek, biċċa mill-kontenut tal-kunjett ta' Onbevzi, jew il-kunjett kollu, se jiġu dilwiti ma' soluzzjoni ta' sodium chloride qabel l-użu. Tabib jew infermier se jagħtuk din is-soluzzjoni dilwita ta' Onbevzi permezz ta' infużjoni fil-vini (drip fil-vina tiegħek). L-ewwel infużjoni se tingħatalek fuq medda ta' 90 minuta. Jekk din tiġi ttollerata tajjeb it-tieni infużjoni tista' tingħatalek fuq medda ta' 60 minuta. Infużjonijiet oħra jistgħu jingħatawlek fuq medda ta' 30 minuta.

L-għoti ta' Onbevzi għandu jitwaqqaf temporanjament
- jekk tiżviluppa pressjoni tad-demm għolja ħafna, li tirrekjedi trattament b'mediċini għall-pressjoni tad-demm għolja,
- jekk ikollok problema bil-fejqan tal-ferita wara operazzjoni,
- jekk tagħmel operazzjoni.

L-għoti ta' Onbevzi għandu jitwaqqaf għalkollox jekk tiżviluppa
- pressjoni tad-demm għolja ħafna, li ma tistax tiġi kkontrollata b'mediċini għall-pressjoni għolja; jew f'daqqa għolietlek ħafna l-pressjoni tad-demm,
- il-preżenza ta' proteini fl-awrina flimkien ma' nefħa f'ġismek,
- perforazzjoni fil-ħajt tal-musrana,
- konnessjoni mhux normali qisha pajp jew passaġġ 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 (demm magħqud) fl-arterji tiegħek,
- embolu (demm magħqud) fil-kanali tad-demm tal-pulmun tiegħek,
- fsada severa ta' kull tip.

Jekk tingħata Onbevzi aktar milli suppost
- tista' taqbdek emigranja qawwija. Jekk jiġrilek hekk għandek tkellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tieħu doża ta' Onbevzi
- it-tabib tiegħek jiddeċiedi meta għandek tingħata d-doża li jmiss ta' Onbevzi. Għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Jekk twaqqaf it-trattament b'Onbevzi
Li twaqqaf it-trattament b'Onbevzi jista' jwaqqaf l-effetti fuq l-iżvilupp tat-tumur. Twaqqafx it-trattament b'Onbevzi sakemm ma ddiskutejtx dan mat-tabib tiegħek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

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

L-effetti sekondarji mniżżla hawn taħt ġew osservati meta Onbevzi ingħata flimkien ma' kimoterapija. Dan ma jfissirx li dawn l-effetti sekondarji kienu neċessarjament ikkawżati biss minn Onbevzi.

Reazzjonijiet allerġiċi
Jekk ikollok reazzjoni allerġika, għid lit-tabib tiegħek jew lil impjegat mediku minnufih. Is-sinjali jistgħu jinkludu: diffikultà biex tieħu n-nifs jew uġigħ fis-sider. Jista' jkollok wkoll esperjenza ta' ħmura jew ħmura fil-ġilda jew raxx, sirdat u tregħid, tħossok ma tiflaħx (tqalligħ) jew tkun ma tiflaħx (rimettar), nefħa, sturdament, qalbek tħabbat tgħaġġel u tintilef minn sensik.

Għandek tfittex għajnuna minnufih jekk issofri minn xi wieħed mill-effetti sekondarji msemmija hawn taħt.

Effetti sekondarji severi, li jistgħu jkunu **komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna waħda minn kull 10), jinkludu:
- pressjoni tad-demm għolja,
- sensazzjoni ta' tnemnim jew tingiż fl-idejn jew is-saqajn,
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli fid-demm, inkluż ċelluli bojod li jgħinu biex jiġġieldu kontra infezzjonijiet (dan jista' jkun akkumpanjat minn deni), u ċelluli li jgħinu d-demm jagħqad,
- tħossok debboli u bla enerġija,
- għeja,
- dijarea, tqalligħ, rimettar u wġigħ addominali.

Effetti sekondarji severi, li jistgħu jkunu **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10), jinkludu:
- perforazzjoni tal-musrana,
- fsada, inkluż fsada fil-pulmun f'pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun,
- imblokk tal-arterji minħabba embolu,
- imblokk tal-vini minħabba embolu tad-demm,
- imblokk tal-kanali tad-demm tal-pulmun minħabba embolu,
- imblokk tal-vini tar-riġlejn minħabba embolu tad-demm,
- insuffiċjenza tal-qalb,
- problemi bil-fejqan tal-ferita wara operazzjoni,
- ħmura, qxur, uġigħ mal-mess, uġigħ, jew infafet fis-swaba' jew fis-saqajn,
- għadd ta' ċelluli ħomor tad-demm imnaqqas,
- nuqqas ta' enerġija,
- disturb fl-istonku jew fl-intestini,
- uġigħ fil-muskoli u fil-ġogi, debbulizza fil-muskoli,
- ħalq xott flimkien ma' għatx u/jew awrina mnaqqsa jew aktar skura,
- infjammazzjoni tal-kisja niedja tal-ħalq u l-musrana, il-pulmun u l-passaġġi tal-arja, l-apparat riproduttiv u tal-awrina,
- feriti fil-ħalq u fil-pajp mill-ħalq sal-istonku, li jistgħu juġgħu u jikkawżaw diffikultà biex tibla',
- uġigħ, inkluż uġigħ ta' ras, uġigħ ta' dahar u wġigħ fil-pelvi u l-partijiet anali,
- ġabra lokalizzata ta' materja,
- infezzjoni, speċjalment infezzjoni fid-demm jew fil-bużżieqa tal-awrina,
- provvista mnaqqsa ta' demm għall-moħħ jew puplesija,
- ngħas,
- fsada mill-imnieħer,
- żieda fir-rata li tħabbat il-qalb (polz),
- sadd addominali jew fil-musrana,
- test tal-awrina mhux normali (proteina fl-awrina),
- qtuħ ta' nifs jew livelli baxxi ta' ossiġnu fid-demm,
- infezzjonijiet tal-ġilda jew tas-saffi aktar fil-fond taħt 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.
- reazzjonijiet allerġiċi (is-sinjali jistgħu jinkludu diffikultà biex tieħu n-nifs, ħmura fil-wiċċ, raxx, pressjoni baxxa jew pressjoni għolja, ossiġnu baxx fid-demm tiegħek, uġigħ fis-sider, jew dardir/rimettar).

Effetti sekondarji severi, li jistgħu jkunu **rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000), jinkludu:
- reazzjoni allerġika severa f'daqqa b'diffikultà biex tieħu n-nifs, nefħa, sturdament, qalbek tħabbat tgħaġġel, joħroġlok l-għaraq u tintilef minn sensik (xokk anafilattiku).

Effetti sekondarji severi ta' frekwenza **mhux magħrufa** (frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli) jinkludu:
- infezzjonijiet serji tal-ġilda jew fis-saffi aktar fondi taħt il-ġilda, speċjalment jekk kellek toqob fil-ħajt tal-musrana jew problemi bil-fejqan tal-feriti,
- effett negattiv fuq il-ħila ta' mara li jkollha t-tfal (ara l-paragrafi taħt il-lista ta' effetti sekondarji għal aktar rakkomandazzjonijiet),
- kondizzjoni fil-moħħ b'sintomi li jinkludu aċċessjonijiet (attakki epilettiċi), uġigħ ta' ras, konfużjoni, u bidliet fil-vista (Sindrome ta' Enċefalopatija Posterjuri Riversibbli jew PRES - *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*),
- sintomi li jissuġġerixxu bidliet fil-funzjoni normali tal-moħħ (uġigħ ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni, jew aċċessjonijiet), u pressjoni għolja,
- tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demm jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demm (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji),
- imblokk ta' kanal(i) tad-demm żgħar ħafna fil-kliewi,
- pressjoni għolja b'mod mhux normali fil-kanali tad-demm tal-pulmun li ġġiegħel lill-parti tal-lemin tal-qalb taħdem aktar min-normal,
- toqba fil-ħajt tal-kartilaġini li jissepara l-imnifsejn tal-imnieħer,
  toqba fl-istonku jew fl-intestini,
- ferita miftuħa jew toqba fil-kisja tal-istonku jew tal-intestin iż-żgħir (is-sinjali jistgħu jinkludu wġigħ addominali, tħossok minfuħ, ippurgar iswed qisu qatran jew demm fl-ippurgar tiegħek jew demm fir-rimettar tiegħek),
- fsada mill-parti t'isfel tal-musrana l-kbira
- feriti fil-ħanek bl-għadma tax-xedaq mikxufa li ma jfiqux u li jistgħu jkunu assoċjati ma' wġigħ u infjammazzjoni tat-tessut tal-madwar (ara l-paragrafi taħt il-lista ta' effetti sekondarji għal rakkomandazzjonijiet oħra),
- toqba fil-bużżieqa tal-marrara (sintomi u sinjali jistgħu jinkludu wġigħ addominali, deni, u tqalligħ/rimettar).

Għandek tfittex għajnuna malajr kemm jista' jkun jekk issofri minn xi wieħed mill-effetti sekondarji msemmija hawn taħt.

Effetti sekondarji **komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna waħda minn kull 10), li ma kinux severi, jinkludu:
- stitikezza,
- nuqqas ta' aptit,
- deni,
- problemi fl-għajnejn (inkluż żieda fil-produzzjoni ta' dmugħ),
- bidliet fid-diskors,
- bidliet fis-sens tat-togħma,
- imnieħer iqattar,
- ġilda xotta, qoxra u infjammazzjoni tal-ġilda, bidla fil-kulur tal-ġilda,
- telf tal-piż tal-ġisem
- l-imnieħer jinfaraġ.

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10), li ma kinux severi, jinkludu:
- bidliet fil-vuċi u ħanqa.

Pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena għandhom riskju akbar li jkollhom l-effetti sekondarji li ġejjin:
- embolu fl-arterji li jista' jwassal għal puplesija jew attakk ta' qalb,
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod fid-demm, u ċelluli li jgħinu d-demm jagħqad,

- dijarea,
- tqalligħ,
- uġigħ ta’ ras,
- għeja
- pressjoni għolja.

Onbevzi jista’ wkoll jikkawża bidliet fir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju preskritti mit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu nuqqas fin-numru ta’ ċelluli bojod tad-demm, speċjalment newtrofili (tip wieħed ta’ ċelluli bojod tad-demm li jgħinu biex jipproteġu kontra infezzjonijiet); preżenza ta’ proteina fl-awrina; tnaqqis fil-potassium, fis-sodium jew fil-phosphorous (minerali) fid-demm; żieda tal-livell taz-zokkor fid-demm; żieda tal-alkaline phosphatase (enzima) fid-demm; żieda tal-kreatinina fis-serum (proteina mkejla permezz ta’ test tad-demm biex jiġi ddeterminat kemm qed jaħdmu tajjeb il-kliewi tiegħek); tnaqqis tal-emoglobina (tinstab fiċ-ċelluli l-ħomor tad-demm, li jġorru l-ossiġnu), li jistgħu jkunu severi.

Uġigħ fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefħa jew ġrieħi fil-ħalq, tnemnim jew sensazzjoni ta’ toqla fix-xedaq, jew illaxkar ta’ sinna. Dawn jistgħu jkunu sinjali u sintomi ta’ ħsara fl-għadam fix-xedaq (osteonekrożi). 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 ċiklu mestrwali) għandu mnejn jinnutaw li l-mestrwazzjonijiet tagħhom isiru aktar irregolari jew jinqabżu u jista’ jkollhom fertilità mnaqqsa. Jekk qed tikkunsidra li jkollok it-tfal għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel tibda t-trattament tiegħek.

Onbevzi ġie żviluppat u magħmul għat-trattament tal-kanċer billi jiġi injettat fid-demm. Ma ġiex żviluppat jew magħmul għall-injezzjoni fl-għajn. Għalhekk mhuwiex awtorizzat biex jintuża b’dan il-mod. Meta Onbevzi jiġi injettat direttament fil-għajn (użu mhux approvat), jistgħu jseħħu l-effetti sekondarji li ġejjin:

- Infezzjoni jew infjammazzjoni tal-boċċa tal-għajn,
- Ħmura fl-għajn, frak żgħir jew tikek fil-vista tiegħek (floaters), uġigħ fl-għajn,
- Tara leħħa ta’ dawl flimkien ma’ frak żgħir jew tikek, li javvanza għal telf ta’ xi ftit mill-vista tiegħek,
- Żieda fil-pressjoni tal-għajn,
- Fsada fl-għajn.

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

5. Kif taħżen Onbevzi

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina 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 ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2°C-8°C).
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

Soluzzjonijiet għall-infużjoni għandhom jintużaw immedjatament wara li jiġu dilwiti. Jekk ma jintużawx immedjatament, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet ta' ħażna waqt l-użu jkunu r-responsabbiltà ta' min jużahom u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C, sakemm is-soluzzjonijiet għall-infużjoni ma jkunux ġew ippreparati f'ambjent sterili.

Tużax Onbevzi jekk tinnota xi frak jew bidla fil-kulur qabel l-għoti.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Onbevzi

- Is-sustanza attiva hi bevacizumab. Kull ml ta' konċentrat fih 25 mg ta' bevacizumab.
  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 mhux attivi l-oħra huma trehalose dihydrate, sodium acetate trihydrate, acetic acid, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2).

Kif jidher Onbevzi u l-kontenut tal-pakkett

Onbevzi huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Il-konċentrat huwa likwidu ċar, bla kulur għal kannella ċar, f'kunjett tal-ħġieġ 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' Onbevzi fih kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Manifattur

Biogen (Denmark) Manufact. ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, 3400,
Id-Danimarka

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

България
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Нидерландия
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Česká republika
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nizozemsko
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Danmark
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Deutschland
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Eesti
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Ελλάδα
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Ολλανδία
bioepis.mi@medinformation.co.uk

España
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Países Bajos
bioepis.mi@medinformation.co.uk

France
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Pays-Bas
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Lietuva
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nyderlandai
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Luxembourg/Luxemburg
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland/Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Magyarország
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Hollandia
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Malta
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Olanda
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Nederland
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Norge
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Österreich
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Polska
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holandia
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Portugal
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Países Baixos
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Hrvatska
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nizozemska
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Ireland
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Netherlands
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Ísland
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Italia
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Paesi Bassi
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Κύπρος
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Ολλανδία
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Latvija
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nīderlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

România
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Olanda
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Slovenija
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nizozemska
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Slovenská republika
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holandsko
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Suomi/Finland
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Alankomaat/Nederländerna
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Sverige
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederländerna
bioepis.mi@medinformation.co.uk

United Kingdom (Northern Ireland)
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
The Netherlands
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.