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

Oyavas 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.
Għal rakkomandazzjonijiet dwar id-dilwizzjoni u rakkomandazzjonijiet oħra dwar l-immaniġġar, ara sezzjoni 6.6.

*Bevacizumab huwa antikorp monoklonali umanizzat rikombinanti, prodott permezz ta' teknoloġija tad-DNA f'ċelloli 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 bla kulur jagħti fl-isfar jew fil-kannella opalexxenti.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Oyavas f'kombinazzjoni ma' kimoterapija b'bażi ta' fluworopirimidina huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'karċinoma metastatika tal-kolon jew tar-rektum.

Oyavas f'kombinazzjoni ma' paclitaxel huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'kanċer metastatiku tas-sider. Għal aktar tagħrif dwar l-istat tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir epidermali uman 2 (HER2), irreferi għal sezzjoni 5.1.

Oyavas f'kombinazzjoni ma' capecitabine huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'kanċer metastatiku tas-sider li għalihom trattament b'għażliet kimoterapewtiċi oħra li jinkludi t-taxani jew l-antraċiklini mhuwiex ikkunsidrat xieraq. Pazjenti li rċevew reġimi li fihom taxani u antraċiklini f'ambjent aġġuvanti fl-aħħar 12-il xahar għandhom jiġu esklużi minn kura b'Oyavas f'kombinazzjoni ma' capecitabine. Għal aktar tagħrif dwar l-istat ta' HER2, irreferi għal sezzjoni 5.1.

Oyavas, f'kombinazzjoni ma' kimoterapija b'bażi ta' platinu, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelloli żgħar, li ma jistax jitneħħa, avvanzat, metastatiku jew rikorrenti, minbarra istoloġija predominanti ta' ċelloli skwamużi.

Oyavas, f'kombinazzjoni ma' erlotinib, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelloli żgħar u mhux skwamużi, li ma jistax jitneħħa, avvanzat, metastatiku jew rikorrenti b'mutazzjonijiet li jattivaw ir-Riċettur tal-Fattur ta' Tkabbir Epidermali (EGFR) (ara sezzjoni 5.1).

Oyavas f'kombinazzjoni ma' interferon alfa-2a huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'kanċer taċ-ċelloli renali avvanzat u/jew metastatiku.

Oyavas, f'kombinazzjoni ma' carboplatin u paclitaxel huwa indikat bħala trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'kanċer avvanzat (stadju III B, III C u IV tal-Federazzjoni Internazzjonali tal-Ġinekoloġija u l-Ostetriċija (FIGO)) tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew b'kanċer peritoneali primarju (ara sezzjoni 5.1).

Oyavas, f'kombinazzjoni ma' carboplatin u gemcitabine jew f'kombinazzjoni ma' carboplatin u paclitaxel, huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti bl-ewwel rikorrenza ta' kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew b'kanċer peritoneali primarju sensittiv għall-platinu, li ma ngħatawx terapija preċedenti b'bevacizumab jew b'inibituri oħra ta' VEGF jew sustanzi mmirati lejn ir-riċetturi ta' VEGF.

Oyavas, f'kombinazzjoni ma' topotecan, jew doxorubicin liposomali pegilat huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew b'kanċer peritoneali primarju reżistenti għall-platinu li ma ngħatax aktar minn żewġ reġimi preċedenti ta' kimoterapija u li ma ngħatawx terapija preċedenti b'bevacizumab jew b'inibituri oħra ta' VEGF jew sustanzi mmirati lejn ir-riċetturi ta' VEGF (ara Sezzjoni 5.1).

Oyavas, f'kombinazzjoni ma' paclitaxel u cisplatin jew, inkella, b'paclitaxel u topotecan f'pazjenti li ma jistgħux jingħataw terapija b'bażi ta' platinu, 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.

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

Pożoloġija

Karċinoma metastatika tal-kolon jew tar-rektum (mCRC)

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

Huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla sal-progressjoni tal-marda sottostanti jew sakemm it-tossiċità ma tkunx aċċettabbli.

Kanċer metastatiku tas-sider (mBC)

Id-doża rakkomandata ta' Oyavas hija ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem li tingħata darba kull ġimagħtejn jew ta' 15 mg/kg tal-piż tal-ġisem li tingħata darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini.

Huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla sal-progressjoni tal-marda sottostanti jew sakemm it-tossiċità ma tkunx aċċettabbli.

Kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelloli żgħar (NSCLC)

Trattament tal-ewwel linja ta' NSCLC mhux skwamuż f'kombinazzjoni ma' kimoterapija b'bażi ta' platinu

Oyavas jingħata b'żieda ma' kimoterapija b'bażi ta' platinu sa sitt ċikli ta' kura segwit minn Oyavas bħala aġent uniku sal-progressjoni tal-marda.

Id-doża rakkomandata ta' Oyavas hija ta' 7.5 mg/kg jew ta' 15 mg/kg tal-piż tal-ġisem li tingħata 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 sottostanti jew sakemm it-tossiċità ma tkunx aċċettabbli.

Trattament tal-ewwel linja ta' NSCLC mhux skwamuż b'mutazzjonijiet li jattivaw l-EGFR f'kombinazzjoni ma' erlotinib

L-ittestjar għall-mutazzjoni tal-EGFR għandu jsir qabel ma jinbeda t-trattament bil-kombinazzjoni ta' Oyavas u erlotinib. Huwa importanti li tintgħażel metodoloġija validata sew u robusta biex jiġu evitati riżultati negattivi foloz jew pożittivi foloz.

Id-doża rakkomandata ta' Oyavas meta jintuża b'żieda ma' erlotinib hija ta' 15 mg/kg tal-piż tal-ġisem li tingħata darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini.

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

Għall-pożoloġija u l-metodu ta' kif għandu jingħata erlotinib, irreferi għall-informazzjoni sħiħa dwar il-preskrizzjoni ta' erlotinib.

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

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

Huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla sal-progressjoni tal-marda sottostanti jew sakemm it-tossiċità ma tkunx aċċettabbli.

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

Trattament tal-ewwel linja

Oyavas jingħata b'żieda ma' carboplatin u paclitaxel sa massimu ta' sitt ċikli ta' trattament segwit minn użu kontinwu ta' Oyavas bħala aġent uniku sal-progressjoni tal-marda jew għal massimu ta' 15-il xahar jew sakemm it-tossiċità ma tibqax aċċettabbli, skont liema tiġi l-ewwel.

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

Trattament ta' mard rikorrenti sensittiv għall-platinu

Oyavas jingħata jew f'kombinazzjoni ma' carboplatin u gemcitabine għal sitt ċikli u sa massimu ta' għaxar ċikli jew f'kombinazzjoni ma' carboplatin u paclitaxel għal sitt ċikli u sa massimu ta' tmien ċikli, segwit minn użu kontinwu ta' Oyavas bħala aġent uniku sal-progressjoni tal-marda. Id-doża rakkomandata ta' Oyavas hija ta' 15 mg/kg tal-piż tal-ġisem li tingħata darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini.

Trattament ta' mard rikorrenti reżistenti għall-platinu

Oyavas jingħata f'kombinazzjoni ma' wieħed mill-aġenti li ġejjin – topotecan (li jingħata kull ġimgħa) jew doxorubicin liposomali pegilat. Id-doża rakkomandata ta' Oyavas hija ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem li tingħata darba kull ġimagħtejn bħala infużjoni fil-vini. Meta Oyavas jingħata f'kombinazzjoni ma' topotecan (mogħti fil-jien 1-5, kull 3 ġimgħat), id-doża rakkomandata ta' Oyavas hija ta' 15 mg/kg tal-piż tal-ġisem li tingħata darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini. Huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew sakemm it-tossiċità ma tkunx aċċettabbli (ara sezzjoni 5.1, l-istudju MO22224).

Kanċer tal-għonq tal-utru

Oyavas jingħata f'kombinazzjoni ma' wieħed mir-reġimi ta' kimoterapija li ġejjin: paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u topotecan.

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

Huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla sal-progressjoni tal-marda sottostanti jew sakemm it-tossiċità ma tkunx aċċettabbli (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti ≥ 65 sena.

Indeboliment tal-kliewi

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fit-tfal ta' inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Data attwalment disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-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

Oyavas huwa għal użu ġol-vini. Id-doża tal-bidu għandha tingħata fuq medda ta' 90 minuta bħala infużjoni fil-vini. Jekk l-ewwel infużjoni tkun ittollerata sew, it-tieni infużjoni tista' tingħata fuq medda ta' siegħa. Jekk l-infużjoni ta' siegħa tkun ittollerata sew, kull infużjoni sussegwenti tista' tingħata fuq medda ta' nofs siegħa.

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 tiġi sospiża 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' Oyavas ma għandhomx jingħataw ma' jew jitħalltu ma' soluzzjonijiet tal-glukożju. Ma għandux jitħallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija fis-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-ċelloli tal-Ovarji tal-Ħamster Ċiniż (CHO) jew għal antikorpi umani rikombinanti jew umanizzati oħra.
- 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) u fistuli (ara sezzjoni 4.8)

Il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw perforazzjoni gastrointestinali u perforazzjoni tal-marrara meta ttrattati b'bevacizumab. Proċess ta' infjammazzjoni intra-addominali jista' jkun fattur ta' riskju għal perforazzjonijiet gastrointestinali f'pazjenti b'karċinoma metastatika tal-kolon jew tar-rektum, għalhekk, għandha tiġi eżerċitata kawtela waqt il-kura ta' dawn il-pazjenti. Radjazzjoni preċedenti hija fattur ta' riskju għal perforazzjoni GI f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab għal kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru u l-pazjenti kollha b'perforazzjoni GI kellhom storja ta' radjazzjoni preċedenti. It-terapija għandha titwaqqaf għalkollox f'pazjenti li jiżviluppaw perforazzjoni gastrointestinali.

Fistuli GI-vaġinali fl-istudju GOG-0240

Pazjenti li jingħataw b'bevacizumab għal kanċer persistenti, rikorrenti, jew metastatiku tal-għonq tal-utru huma f'riskju akbar ta' fistuli bejn il-vaġina u xi parti tal-apparat GI (Fistuli gastrointestinali-vaġinali). Radjazzjoni preċedenti hija fattur ta' riskju maġġuri għall-iżvilupp ta' fistuli GI-vaġinali u l-pazjenti kollha b'fistuli GI-vaġinali kellhom storja ta' radjazzjoni preċedenti. Ir-rikorrenza tal-kanċer fil-kuntest ta' radjazzjoni preċedenti hija fattur ta' riskju importanti addizzjonali għall-iżvilupp ta' fistuli GI-vaġinali.

Fistuli mhux GI (ara sezzjoni 4.8)

Il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw fistuli meta ttrattati b'bevacizumab. Waqqaf Oyavas b'mod permanenti f'pazjenti b'fistuli trakeoesofagali (TE) jew bi kwalunkwe fistula tal-Grad 4 [l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tal-Istati Uniti-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi (NCI-CTCAE v.3)]. Hemm tagħrif limitat dwar l-użu kontinwu ta' bevacizumab f'pazjenti b'fistuli oħra.

F'każijiet ta' fistuli interni li ma joriġinawx fil-passaġġ gastrointestinali, għandu jiġi kkunsidrat il-waqfien ta' Oyavas.

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

Bevacizumab jista' jaffettwa ħażin il-proċess ta' fejqan tal-feriti. Kienu rrapportati komplikazzjonijiet serji fil-fejqan tal-feriti, inklużi komplikazzjonijiet anastomotiċi, b'eżitu fatali. It-terapija ma għandiex

tinbeda qabel tal-inqas 28 ġurnata wara operazzjoni maġġuri jew qabel il-ferita tal-operazzjoni tkun fieqet għalkollox. F'pazjenti li kellhom komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-ferita waqt it-terapija, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm il-ferita tfiq għalkollox. It-terapija għandha titwaqqaf fil-każ ta' kirurġija elettiva.

Faxxite nekrotizzanti, inklużi każijiet fatali, kienet irrapportata b'mod rari f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab. Din il-kundizzjoni ġeneralment hija sekondarja għal komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti, għal perforazzjonijiet gastrointestinali jew għall-formazzjoni ta' fistuli. It-terapija b'Oyavas għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw faxxite nekrotizzanti, u għandu jinbeda trattament xieraq minnufih.

Pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.8)

Ġiet osservata inċidenza akbar ta' pressjoni għolja f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab. Tagħrif kliniku dwar is-sigurtà jissuġġerixxi li l-inċidenza ta' pressjoni għolja x'aktarx hija dipendenti fuq id-doża. Pressjoni għolja preeżistenti għandha tkun ikkontrollata sew qabel jinbeda t-trattament b'Oyavas. Ma hemmx tagħrif dwar l-effett ta' bevacizumab f'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata fil-bidu tat-terapija.

Monitoraġġ tal-pressjoni tad-demm huwa ġeneralment rakkomandat waqt it- terapija.

Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, il-pressjoni għolja kienet ikkontrollata b'mod adegwat permezz ta' trattament standard kontra l-pressjoni għolja adattat għas-sitwazzjoni individwali tal-pazjent affettwat. L-użu ta' dijuretiċi għall-immaniġġjar ta' pressjoni għolja mhuwiex rakkomandat f'pazjenti fuq reġim ta' kimoterapija b'bażi ta' cisplatin. Oyavas għandu jitwaqqaf għalkollox f'każ ta' pressjoni għolja medikament sinifikanti li ma tista' 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) (ara sezzjoni 4.8)

Kien hemm rapporti rari ta' pazjenti ttrattati b'bevacizumab li żviluppaw sinjali u sintomi li huma konsistenti ma' PRES, disturb newroloġiku rari, li jista' jippreżenta bis-sinjali u s-sintomi li ġejjin, fost oħrajn: aċċessjonijiet, uġigħ ta' ras, tibdil fl-istat mentali, problemi fil-vista, jew għama kortikali, bi jew mingħajr pressjoni għolja assoċjata. Dijanjożi ta' PRES teħtieġ li tiġi kkonfermata permezz ta' immaġini tal-moħħ, preferibbilment immaġini tar-reżonanza manjetika (MRI). F'pazjenti li jiżviluppaw PRES, it-trattament ta' sintomi speċifiċi inkluż il-kontroll ta' pressjoni għolja huwa rakkomandat flimkien mal-waqfien ta' Oyavas. Is-sigurtà tal-bidu mill-ġdid ta' terapija b'bevacizumab f'pazjenti li qabel esperjenzaw PRES, mhijiex magħrufa.

Proteinurja (ara sezzjoni 4.8)

Pazjenti bi storja ta' pressjoni għolja jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw proteinurja meta ttrattati b'bevacizumab. Hemm evidenza li tissuġġerixxi li proteinurja ta' kull grad (NCI-CTCAE v.3) tista' tkun relatata mad-doża. Qabel u matul it-terapija huwa rrakkomandat li jkun hemm monitoraġġ tal-proteinurja permezz ta' analiżi tal-awrina permezz ta' strippa li titqiegħed fl-awrina. Proteinurja tal-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 aċċidenti ċerebrovaskulari (CVAs), attakki iskemiċi temporanji (TIAs) u infarti mijokardjali tal-qalb (MIs), kienet ogħla f'pazjenti li kienu ngħataw bevacizumab f'kombinazzjoni ma' kimoterapija meta mqabbla ma' pazjenti li kienu ngħataw kimoterapija biss.

Pazjenti li jingħataw bevacizumab flimkien ma' kimoterapija, bi storja ta' tromboemboliżmu arterjali, dijabete jew li għandhom aktar minn 65 sena għandhom riskju akbar li jiżviluppaw reazzjonijiet

tromboemboliċi arterjali waqt it-terapija. Għandha tiġi eżerċitata kawtela fit-trattament ta' dawn il-pazjenti b'Oyavas.

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

Tromboemboliżmu venuż (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 għal avvenimenti tromboemboliċi venużi.

Oyavas 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 ikunu mmonitorjati mill-qrib (NCI-CTCAE v.3).

Emorraġija

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

Fuq il-bażi ta' proċeduri ta' immaġini jew abbażi ta' sinjali u sintomi, pazjenti b'metastasi fis-CNS mhux trattati kienu regolarment esklużi mill-provi kliniċi b'bevacizumab. Għalhekk, ir-riskju ta' emorraġija fis-CNS f'tali pazjenti ma ġietx ivvalutata b'mod prospettiv fi provi kliniċi aleatorji (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' emorraġija fis-CNS, u t-trattament b'Oyavas għandu jitwaqqaf f'każ ta' emorraġija intrakranjali.

Ma hemmx tagħrif dwar il-profil tas-sigurtà ta' bevacizumab f'pazjenti b'dijateżi emorraġika konġenitali, b'koagulopatija akkwiżita jew f'pazjenti li qed jingħataw doża sħiħa ta' antikoagulanti għat-trattament ta' tromboemboliżmu qabel ma jinbeda t-trattament b'bevacizumab, minħabba li dawn il-pazjenti kienu esklużi mill-provi kliniċi. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata kawtela qabel tinbeda t-terapija f'dawn il-pazjenti. Madanakollu, f'pazjenti li żviluppaw trombożi venuża waqt li kienu qed jingħataw it-terapija, ma kienx jidher li kellhom rata għola ta' emorraġija tal-Grad 3 jew ogħla meta ttrattati b'doża sħiħa ta' warfarina u bevacizumab b'mod konkomitanti (NCI-CTCAE v.3).

Emorraġija/emoptisi pulmonari

Pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelloli żgħar ittrattati b'bevacizumab jistgħu jkunu f'riskju ta' emorraġija/emoptisi pulmonari serja u f'xi każijiet fatali. Pazjenti b'emorraġija/emoptisi pulmonari reċenti (> 2.5 mL ta' ċelloli ħomor tad-demm) ma għandhomx jiġu ttrattati b'Oyavas.

Anewriżmi u dissezzjonijiet arterjali

L-użu ta' inibituri tal-passaġġ tal-VEGF f'pazjenti bi jew mingħajr pressjoni għolja jista' jippromwovi l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet arterjali. Qabel ma jinbeda Oyavas, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħal pressjoni għolja jew storja ta' anewriżmi.

Insuffiċjenza konġestiva tal-qalb (CHF) (ara sezzjoni 4.8)

Fi provi kliniċi kienu rrapportati reazzjonijiet konsistenti ma' CHF. Is-sejbiet kienu jvarjaw minn deterjorament asintomatiku tal-frazzjoni ta' ejezzjoni tal-ventrikolu tax-xellug, għal CHF sintomatiku, li kienu jeħtieġu kura jew kura fi sptar. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta pazjenti b'mard

kardjovaskulari ta' sinifikanza klinika bħal mard koronarju arterjali, jew insuffiċjenza konġestiva tal-qalb preeżistenti jiġu ttrattati b'Oyavas.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li esperjenzaw CHF kellhom kanċer metastatiku tas-sider u kienu ngħataw trattament preċedenti b'antraċiklini, radjoterapija preċedenti lill-parti tax-xellug tas-sider jew li kellhom fatturi ta' riskju oħra preżenti għal CHF.

F'pazjenti f'AVF3694g li ngħataw kura b'antraċiklini u li ma kinux ingħataw antraċiklini qabel, ma kienet osservata l-ebda żieda fl-inċidenza ta' CHF ta' kull Grad fil-grupp ta' antraċiklina + bevacizumab meta mqabbla ma' kura b'antraċiklini biss. Reazzjonijiet ta' CHF tal-Grad 3 jew ogħla kienu kemxejn aktar frekwenti fost pazjenti li kienu ngħataw bevacizumab f'kombinazzjoni ma' kimoterapija meta mqabbel ma' pazjenti li kienu ngħataw kimoterapija waħedha. Dan huwa konsistenti mar-riżultati f'pazjenti fi studji oħrajn tal-kanċer metastatiku tas-sider li ma ngħatawx kura konkomitanti b'antraċiklini (NCI-CTCAE v.3) (ara sezzjoni 4.8).

Newtropenja u infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.8)

Kienu osservati rati akbar ta' newtropenja severa, newtropenja bid-deni, jew infezzjoni bi jew mingħajr newtropenja severa (inklużi xi fatalitajiet) f'pazjenti ttrattati b'xi reġimi ta' kimoterapija majelotossika flimkien ma' bevacizumab meta mqabbla ma' kimoterapija waħedha. Fil-biċċa l-kbira dan kien osservat f'kombinazzjoni ma' terapiji b'bażi ta' platinu jew taxani fil-kura ta' NSCLC, mBC, u f'kombinazzjoni ma' paclitaxel u topotecan għal kanċer persistenti, rikorrenti, jew metastatiku tal-għonq tal-utru.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (inkluż xokk anafilattiku)/reazzjonijiet għall-infużjoni (ara sezzjoni 4.8)

Il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju li jiżviluppaw reazzjonijiet relatati mal-infużjoni/ta' sensittività eċċessiva (inkluż xokk anafilattiku). Monitoraġġ mill-qrib tal-pazjent matul u wara l-għoti ta' bevacizumab huwa rakkomandat kif mistenni għal kull infużjoni ta' antikorp monoklonali umanizzat terapewtiku. F'każ ta' reazzjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf u għandhom jingħataw terapiji mediċi xierqa. Premedikazzjoni sistematika mhijiex ġustifikata.

Osteonekrożi tax-xedaq (ONJ) (ara sezzjoni 4.8)

Każijiet ta' ONJ kienu rrapportati f'pazjenti bil-kanċer ittrattati b'bevacizumab, li l-maġġoranza tagħhom kienu ngħataw trattament preċedenti jew konkomitanti b'bisfosfonati fil-vini, li għalihom ONJ hija riskju identifikat. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta Oyavas u bisfosfonati fil-vini jingħataw simultanjament 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 tinbeda l-kura b'Oyavas. F'pazjenti li preċedentement ingħataw jew li qed jingħataw bisfosfonati fil-vini, għandhom jiġu evitati proċeduri invażivi fis-snien, jekk possibbli.

Għal użu ġol-vitriju

Oyavas mhuwiex formulat għall-użu ġol-vitriju.

Disturbi fl-għajnejn

Kienu rrapportati każijiet individwali u clusters ta' reazzjonijiet avversi serji fl-għajnejn wara l-użu mhux approvat ta' bevacizumab ġol-vitriju magħmul minn kunjetti approvati għall-għoti fil-vini f'pazjenti bil-kanċer. Dawn ir-reazzjonijiet kienu jinkludu endoftalmite infettiva, infjammazzjoni intraokulari bħal endoftalmite sterili, uveite, u vitrite, distakk tar-retina, tiċrit epiteljali tal-pigmenti kulur tar-retina, żieda fil-pressjoni intraokulari, emorraġija intraokulari bħal emorraġija fil-vitriju jew

emorraġija fir-retina u emorraġija conjunctival. 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 ċirkolanti. Reazzjonijiet avversi sistemiċi inkluż emorraġiji mhux okulari u reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali kienu rrapportati wara injezzjoni ġol-vitriju ta' inibituri ta' VEGF.

Insuffiċjenza ovarja/fertilità

Bevacizumab jista' jaffettwa ħażin il-fertilità tan-nisa (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 tinbeda l-kura b'bevacizumab.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodju'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effett ta' aġenti antineoplastiċi fuq il-farmakokinetika ta' bevacizumab

Abbażi tar-riżultati ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma kienet osservata l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti tal-għoti konkomitanti ta' kimoterapija fuq il-farmakokinetika ta' bevacizumab. La kien hemm differenzi statistikament sinifikanti u lanqas klinikament rilevanti fit-tneħħija ta' bevacizumab f'pazjenti li kienu qed jingħataw monoterapija b'bevacizumab meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jingħataw bevacizumab f'kombinazzjoni 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' aġenti antineoplastiċi oħra

Ma kienet osservata l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti 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 determinat mill-kejl tal-platinu ħieles u totali), u cisplatin mogħtija b'mod konkomitanti. Ma jistgħux isiru konklużjonijiet dwar l-impatt ta' bevacizumab fuq il-farmakokinetika ta' gemcitabine.

Kombinazzjoni ta' bevacizumab u sunitinib malate

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

MAHA hija disturb emolitiku li tista' tippreżenta bi frammentazzjoni taċ-ċelloli tad-demm ħomor, anemija u tromboċitopenja. 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, proteinurja, PRES* f'sezzjoni 4.4).

Kombinazzjoni ma' terapiji b'bażi ta' platinu jew taxani (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)

Kienu osservati rati ogħla ta' newtropenja severa, newtropenja bid-deni, jew infezzjoni bi jew mingħajr newtropenja severa (inkluż xi fatalitajiet) l-aktar f'pazjenti li kienu qed jingħataw terapiji b'bażi ta' platinu jew taxani fil-kura ta' NSCLC u mBC.

Radjoterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-għoti konkomitanti ta' radjoterapija u bevacizumab ma ġewx determinati s'issa.

Antikorpi monoklonali għall-EGFR f'kombinazzjoni ma' reġimi ta' kimoterapija b'bevacizumab

Ma sarux studji ta' interazzjoni. Antikorpi monoklonali għall-EGFR ma għandhomx jingħataw għall-kura ta' mCRC f'kombinazzjoni ma' kimoterapija li fiha bevacizumab. Riżultati mill-istudji randomizzati tal-fażi III, PACCE u CAIRO-2, f'pazjenti b'mCRC jissuġġerixxu li l-użu ta' antikorpi monoklonali kontra l-EGFR panitumumab u cetuximab, rispettivament, f'kombinazzjoni ma' bevacizumab u kimoterapija, huwa assoċjat ma' tnaqqis fl-PFS u/jew fl-OS, u ma' żieda fit-tossiċità meta mqabbel ma' bevacizumab flimkien ma' kimoterapija biss.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jistgħu jinqabdu tqal/Kontraċezzjoni

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

Tqala

Ma hemmx data minn provi kliniċi dwar l-użu ta' bevacizumab f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, inklużi malformazzjonijiet (ara 5.3). IgGs huma magħrufa li jgħaddu mill-plaċenta, u bevacizumab huwa mistenni li jimpedixxi l-anġjoġenesi fil-fetu, u għalhekk huwa suspettat li jikkawża malformazzjonijiet konġenitali serji 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 f'kombinazzjoni ma' kimoterapewtiċi embrijotossiċi magħrufa (ara sezzjoni 4.8). Oyavas huwa kontraindikat fit-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Treddigħ

Mhuwiex magħruf jekk bevacizumab jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minħabba li l-IgG tal-omm jitneħħa fil-ħalib u bevacizumab jista' jagħmel ħsara lit-tkabbir u l-iżvilupp tat-tarbija (ara sezzjoni 5.3), in-nisa għandhom 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 dożi ripetuti fl-annimali wrew li bevacizumab jista' jkollu effett avvers fuq il-fertilità tan-nisa (ara sezzjoni 5.3). Fi prova tal-fażi III fit-trattament aġġuvanti ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon, sottostudju fuq nisa qabel il-menopawża wera inċidenza ogħla ta' każijiet ġodda ta' insuffiċjenza ovarja fil-grupp ta' bevacizumab meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll. Wara l-waqfien tal-kura b'bevacizumab, fil-maġġoranza tal-pazjenti l-funzjoni tal-ovarji rkuprat. L-effetti fit-tul tal-kura b'bevacizumab fuq il-fertilità mhumiex magħrufa.

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 rrapportati bl-użu ta' bevacizumab (ara Tabella 1 fis-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 is-sintomi jbattu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ġenerali tas-sigurtà ta' bevacizumab huwa bbażat fuq tagħrif minn aktar minn 5,700 pazjent b'diversi tumuri malinni, ittrattati primarjament b'bevacizumab f'kombinazzjoni ma' kimoterapija fi provi kliniċi.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji kienu:

- Perforazzjonijiet gastrointestinali (ara sezzjoni 4.4).
- Emorraġija, inkluż Emorraġija/emoptisi pulmonari, li hija aktar komuni f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelloli żgħar (ara sezzjoni 4.4).
- Tromboemboliżmu arterjali (ara sezzjoni 4.4).

L-aktar reazzjonijiet avversi osservati fil-provi kliniċi kollha f'pazjenti li kienu qed jingħataw bevacizumab kienu pressjoni għolja, għeja jew astenja, dijarea, u uġigħ addominali.

Analiżi tad-data klinika dwar is-sigurtà tissuġġerixxi li l-okkorrenza ta' pressjoni għolja u proteinurja bit-terapija b'bevacizumab x'aktarx huma dipendenti fuq id-doża.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'din it-taqsima jaqgħu fil-kategoriji ta' frekwenza li ġejjin: Komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari (≥1/10,000 sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

It-Tabelli 1 u 2 jelenkaw ir-reazzjonijiet avversi assoċjati mal-użu ta' bevacizumab f'kombinazzjoni ma' reġimi ta' kimoterapija differenti f'indikazzjonijiet multipli, skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA.

It-Tabella 1 tipprovdi r-reazzjonijiet avversi kollha skont il-frekwenza li kienu determinati li għandhom relazzjoni kawżali ma' bevacizumab permezz ta':

- inċidenzi komparattivi nnotati bejn il-fergħat ta' kura tal-provi kliniċi (b'differenza ta' mill-inqas 10 % meta mqabbla mal-fergħa ta' kontroll għal reazzjonijiet tal-Grad 1-5 skont NCI-CTCAE jew b'differenza ta' mill-inqas 2 % meta mqabbla mal-fergħa ta' kontroll għal reazzjonijiet tal-Grad 3-5 skont l-NCI-CTCAE,
- studji dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni,
- rapporti spontanji,
- studji epidemjoloġiċi\studji mingħajr intervent jew ta' osservazzjoni,
- jew permezz ta' valutazzjoni ta' rapporti ta' każijiet individwali.

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

Ir-reazzjonijiet avversi wara t-tqegħid fis-suq huma inklużi kemm fit-Tabella 1 kif ukoll fit-Tabella 2, fejn japplika. Informazzjoni dettaljata dwar dawn ir-reazzjonijiet wara t-tqegħid fis-suq huma pprovduti fit-Tabella 3.

Ir-reazzjonijiet avversi ġew miżjuda mal-kategorija ta' frekwenza xierqa fit-Tabelli ta' hawn taħt, skont l-ogħla inċidenza osservata f'kull indikazzjoni.

F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, b'dawk l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Uħud 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 palmar-plantar b'doxorubicin liposomali pegilat jew capecitabine, newropatija periferali sensorjali b'paclitaxel jew oxaliplatin, disturbi fid-dwiefer jew alopeċja b'paclitaxel, u paronikja b'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 nekrotizzanti[a]		
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenja bid-deni, Lewkopenja, Newtropenja[b], Tromboċitopenja	Anemija, Limfopenja				
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva, Reazzjonijiet għall-infużjoni[a,b,d]		Xokk anafilattiku		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoressija, Ipomagnesimja, Iponatremija	Deidratazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika sensorjali[b], Disartrija, Uġigħ ta' ras, Disgewsja	Aċċidenti ċerebrovaskulari, Sinkope, Ngħas		Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli[a,b,d]	Enċefalopatija ipertensiva[a]	
Disturbi fl-għajnejn	Disturbi fl-għajnejn, Żieda fit-tidmigħ					
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza konġestiva tal-qalb[b,d], Takikardja supraventrikulari				
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja[b,d], Tromboemboliżmu (venuż)[b,d]	Tromboemboliżmu (arterjali)[b,d], Emorraġija[b,d], Trombożi venuża profonda				Mikroanġjopatija trombotika renali[a],b, Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugħ ta' nifs, Rinite, Epistassi, Sogħla	Emorraġija/Emoptisi pulmonari[b,d], Emboliżmu pulmonari, Ipoksja, Disfonija[a]				Pressjoni pulmonari għolja[a], Perforazzjoni tas-septum tal-imnieħer[a]
Disturbi gastro-intestinali	Emorraġija mir-rektum, Stomatite, Stitikezza, Dijarea, Dardir, Rimettar, Uġigħ addominali	Perforazzjoni gastrointestinali[b,d], Perforazzjoni intestinali, Ileus, Ostruzzjoni intestinali, Fistuli rettovaġinali[d,e], Disturb gastrointestinali, Proktalġja				Ulċeri gastrointestinali[a]
Disturbi fil-fwied u fil-marrara						Perforazzjoni tal-bużżieqa tal-marrara[a,b]
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti[b,d],Dermatite esfoljattiva, Ġilda xotta, Tibdil fil-kulur tal-ġilda	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmar-plantar				

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni Ħafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Ħafna	Frekwenza Mhux Magħrufa
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja Mijalġja	Fistuli[b,d], Dgħufija fil-muskoli, Uġigħ fid-dahar				Osteonekrożi tax-xedaq[a,b] Osteonekrożi mhux mandibulari[a,f]
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Proteinurja[b,d]					
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Insuffiċjenza ovarja[b,c,d]	Uġigħ pelviku				
Disturbi konġenitali, familjali u ġenetiċi						Anormalitajiet tal-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 għall-mediċina ta' kull grad kif ukoll tal-grad 3-5 fil-provi kliniċi, kienet irrapportata l-ogħla frekwenza osservata fil-pazjenti. Id-data mhijiex aġġustata għad-differenza fiż-żmien fuq it-trattament.

[a]Għal aktar informazzjoni irreferi għat-Tabella 3 "Reazzjonijiet avversi rrapportati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq".
[b]Termini jirrappreżentaw grupp ta' avvenimenti li jiddeskrivu kunċett mediku pjuttost milli kundizzjoni waħda jew terminu ppreferut skont MedDRA (Dizzjunarju Mediku għall-Attivitajiet Regolatorji). Dan il-grupp ta' termini mediċi jista' jinvolvi l-istess patofiżjoloġija sottostanti (eż. reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali jinkludu aċċidenti ċerebrovaskulari, infart mijokardjali, attakk iskemiku temporanju u reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali oħrajn).
[c]Abbażi ta' sottostudju minn NSABP C-08 fuq 295 pazjent.
[d]Għal tagħrif addizzjonali irreferi għas-sezzjoni aktar 'l isfel "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi serji magħżula".
[e]Fistuli rettovaġinali huma l-aktar fistuli komuni fil-kategorija fistuli GI-vaġinali.
[f]Osservat fil-popolazzjoni pedjatrika biss

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi serji 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 nekrotizzanti[c]
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenja bid-deni, Lewkopenja, Newtropenja[a], Tromboċitopenja	Anemija, Limfopenja				
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva, Reazzjonijiet għall-infużjoni[a,b,c]		Xokk anafilattiku		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni, Iponatrimija				
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika sensorjali[a]	Inċident ċerebrovaskulari, Sinkope, Ngħas, Uġigħ ta' ras				Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli[a,b,c], Enċefalopatija ipertensiva[c]
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza konġestiva tal-qalb[a,b], Takikardja sopraventrikolari				
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja[a,b]	Tromboemboliżmu arterjali[a,b], Emorraġija[a,b], Tromboemboliżmu (venuż)[a,b] Trombożi venuża profonda				Mikroanġjopatij trombotika renali[b,c], Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Emorraġija/Emoptisi pulmonari[a,b], Emboliżmu pulmonari, Epistassi, Qtugħ ta' nifs, Ipoksja				Pressjoni pulmonari għolja[c], Perforazzjoni tas-septum tal-imnieħer[c]
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea, Dardir, Rimettar, Uġigħ addominali	Perforazzjoni intestinali, Ileus, Ostruzzjoni intestinali, Fistuli rettovaġinali[c,d], Disturbi gastro-intestinali, Stomatite, Proktalġja				Perforazzjoni gastrointestinali[a,b], Ulċera gastrointestinali[c], Emorraġija tar-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 pelviku				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 definiti bħala avvenimenti avversi b'differenza ta' mill-inqas 2 % meta mqabbla mal-fergħa ta' kontroll fl-istudji kliniċi għal reazzjonijiet tal-Grad 3-5 skont l-NCI-CTCAE.
It-Tabella 2 tinkludi wkoll reazzjonijiet avversi li huma meqjusa mill-MAH bħala klinikament sinifikanti jew severi. Dawn ir-reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti kienu rrapportati fi provi kliniċi, iżda r-reazzjonijiet tal-grad 3-5 ma kinux jissodisfawx il-limitu ta' differenza ta' mill-inqas 2 % meta mqabbel mal-fergħa 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 skont l-NCI-CTCAE mhumiex magħrufa. Dawn ir-reazzjonijiet klinikament sinifikanti għalhekk ġew inklużi fit-Tabella 2 fil-kolonna bit-titolu "Frekwenza mhux magħrufa".
[a]Termini jirrappreżentaw grupp ta' avvenimenti li jiddeskrivu kunċett mediku pjuttost milli kundizzjoni waħda jew terminu ppreferut skont MedDRA (Dizzjunarju Mediku għall-Attivitajiet Regolatorji). Dan il-grupp ta' termini mediċi jista' jinvolvi l-istess patofiżjoloġija sottostanti (eż. reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali jinkludu aċċidenti ċerebrovaskulari, infart mijokardjali, attakk iskemiku temporanju u reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali oħrajn).
[b]Għal tagħrif addizzjonali rreferi għas-sezzjoni aktar 'l isfel "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi serji magħżula".
[c]Għal aktar informazzjoni rreferi għat-Tabella 3 "Reazzjonijiet avversi rrapportati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq".
[d]Fistuli rettovaġinali huma l-aktar fistuli komuni fil-kategorija fistuli GI-vaġinali.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi serji magħżula

Perforazzjonijiet u fistuli gastrointestinali (GI) (ara sezzjoni 4.4)

Bevacizumab kien assoċjat ma' każijiet serji ta' perforazzjoni gastrointestinali.

Fi provi kliniċi, perforazzjonijiet gastrointestinali kienu rrapportati b'inċidenza ta' anqas minn 1 % f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelloli żgħar kanċer tat-tip mhux skwamuż, sa 1.3 % f'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, sa 2.0 % f'pazjenti b'kanċer metastatiku taċ-ċelloli renali jew f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji, u sa 2.7 % (inkluż axxess u fistuli 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 (ta' kull grad) kienu rrapportati fi 3.2 % tal-pazjenti, li kollha kellhom storja ta' radjazzjoni preċedenti fil-pelvi.

L-okkorrenza ta' dawk l-avvenimenti kienet tvarja fit-tip u s-severità, minn arja libera li dehret fuq X-ray sempliċi tal-addome, li għaddiet mingħajr trattament, għal perforazzjoni intestinali b'axxess addominali u eżiti fatali. F'xi każijiet kien hemm infjammazzjoni intraaddominali sottostanti, jew minħabba ulċeri gastriċi, nekrożi tat-tumur, divertikulite, jew kolite assoċjata ma' kimoterapija.

Eżiti fatali kienu rrapportati f'madwar terz tal-każijiet serji ta' perforazzjonijiet gastrointestinali, li jirrappreżentaw bejn 0.2 %-1 % tal-pazjenti kollha ttrattati b'bevacizumab.

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

Fistuli GI-vaġinali fl-istudju GOG-0240

Fi prova li fiha ħadu sehem 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 fil-fergħa ta' kontroll, li kollha kellhom storja ta' radjazzjoni preċedenti fil-pelvi. Il-frekwenza ta' fistuli GI-vaġinali fil-grupp ittrattat b'bevacizumab + kimoterapija kienet ogħla f'pazjenti b'rikorrenza fil-kuntest ta' radjazzjoni preċedenti (16.7 %) meta mqabbla ma' pazjenti bl-ebda radjazzjoni preċedenti u/jew bl-ebda rikorrenza fil-kuntest ta' radjazzjoni preċedenti (3.6 %). Il-frekwenzi korrispondenti fil-grupp ta' kontroll li ngħataw kimoterapija waħedha kienu ta' 1.1 % kontra 0.8 %, rispettivament. Pazjenti li jiżviluppaw fistuli GI-vaġinali jista' jkollhom ukoll ostruzzjonijiet fil-musrana u jeħtieġu intervent kirurġiku, kif ukoll devjazzjoni tal-musrana permezz ta' ostomiji.

Fistuli mhux gastrointestinali (ara sezzjoni 4.4)

L-użu ta' bevacizumab kien assoċjat ma' każijiet serji ta' fistuli inklużi reazzjonijiet li wasslu għall-mewt.

Minn prova klinika b'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 fil-fergħa ta' kontroll kienu rrapportati li kellhom fistuli mhux gastrointestinali vaġinali, vessikali, jew tal-apparat ġenitali tal-mara.

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

Ir-reazzjonijiet kienu rrapportati f'diversi punti fiż-żmien waqt il-kura u kienu jvarjaw bejn ġimgħa u aktar minn sena mill-bidu ta' bevacizumab, bil-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet iseħħu matul l-ewwel 6 xhur tat-terapija.

Fejqan tal-feriti (ara sezzjoni 4.4)

Minħabba li bevacizumab jista' jaffettwa ħażin il-fejqan tal-feriti, pazjenti li kellhom operazzjoni maġġuri matul it-28 jum preċedenti kienu esklużi milli jipparteċipaw fil-provi kliniċi tal-fażi III.

Fi provi kliniċi ta' karċinoma metastatika tal-kolon jew tar-rektum, ma kienet osservata l-ebda żieda fir-riskju ta' emorraġija jew ta' komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti wara operazzjoni f'pazjenti li saritilhom operazzjoni maġġuri 28-60 jum qabel inbeda bevacizumab. Kienet osservata żieda fl-inċidenza ta' emorraġiji jew ta' komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti wara operazzjonijiet li seħħew sa 60 jum wara kirurġija maġġuri jekk il-pazjent kien qed jingħata kura b'bevacizumab fiż-żmien tal-operazzjoni. L-inċidenza kienet tvarja bejn 10 % (4/40) u 20 % (3/15).

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

Fi provi ta' kanċer tas-sider metastatiku u lokalment rikorrenti, kienu osservati komplikazzjonijiet tal-grad 3-5 fil-fejqan tal-feriti f'sa 1.1 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw bevacizumab meta mqabbel ma' sa 0.9 % tal-pazjenti fil-fergħat ta' kontroll (NCI-CTCAE v.3).

Fi provi kliniċi ta' kanċer tal-ovarji, komplikazzjonijiet tal-grad 3-5 fil-fejqan tal-feriti kienu osservati f'sa 1.8 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' bevacizumab kontra 0.1 % fil-fergħa 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 (ta' kull grad) kienet tvarja sa 42.1 % fil-fergħat li kien fihom bevacizumab meta mqabbla ma' sa 14 % fil-fergħat ta' kontroll. l-inċidenza globali ta' pressjoni għolja tal-Grad 3 u 4 skont l-NCI-CTC f'pazjenti li kienu qed jingħataw bevacizumab kienet tvarja bejn 0.4 % u 17.9 %. Pressjoni għolja tal-Grad 4 (kriżi ipertensiva) seħħet f'sa 1.0 % tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab u kimoterapija meta mqabbla ma' sa 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 ngħataw bevacizumab f'kombinazzjoni ma' erlotinib bħala trattament tal-ewwel linja għal NSCLC mhux skwamuż b'mutazzjonijiet li jattivaw l-EGFR, meta mqabbla ma' 14.3 % tal-pazjenti ttrattati b'erlotinib waħdu. Pressjoni għolja tal-Grad 3 seħħet f'60.0 % tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab f'kombinazzjoni ma' erlotinib meta mqabbla ma' 11.7 % f'pazjenti ttrattati b'erlotinib waħdu. Ma kien hemm l-ebda avveniment ta' pressjoni għolja tal-grad 4 jew 5.

Il-pressjoni għolja kienet ġeneralment ikkontrollata b'mod adegwat permezz ta' anti ipertensivi orali bħal inibituri tal-enzimi ta' konverżjoni tal-anġjotensina, dijuretiċi u mblokkaturi tal-kanali tal-calcium. Rarament wasslet għall-waqfien tal-kura b'bevacizumab jew kura fi sptar.

Kienu rrapportati każijiet rari ħafna ta' enċefalopatija ipertensiva, b'uħud minnhom fatali.

Ma kienx hemm korrelazzjoni bejn ir-riskju ta' pressjoni għolja assoċjata ma' bevacizumab u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-pazjenti, mard sottostanti jew terapija konkomitanti.

*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, tibdil fl-istat mentali, disturbi fil-vista, jew għama kortikali, bi jew mingħajr pressjoni għolja assoċjata. Il-preżentazzjoni klinika ta' PRES spiss ma tkunx speċifika, u għalhekk id-dijanjożi ta' PRES teħtieġ konferma permezz ta' immaġini tal-moħħ, preferibbilment b'MRI.

F'pazjenti li jiżviluppaw PRES, għarfien bikri tas-sintomi flimkien ma' trattament immedjat ta' sintomi speċifiċi inkluż il-kontroll tal-pressjoni għolja (jekk assoċjata ma' pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata) huwa rakkomandat minbarra l-waqfien tat-terapija b'bevacizumab. Is-sintomi normalment jgħaddu jew jitjiebu wara ftit jiem wara l-waqfien tat-trattament, għalkemm xi pazjenti kellhom xi riperkussjonijiet newroloġiċi. Is-sigurtà tal-bidu mill-ġdid ta' terapija b'bevacizumab f'pazjenti li qabel esperjenzaw PRES, mhijiex magħrufa.

Mill-provi kliniċi kollha, kienu rrapportati 8 każijiet ta' PRES. Tnejn mit-tmien każijiet ma kellhomx konferma radjoloġika permezz ta' MRI.

*Proteinurja* _(ara sezzjoni 4.4)_

Fi provi kliniċi, proteinurja kienet irrapportata fil-firxa ta' 0.7 % sa 54.7 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw bevacizumab.

Proteinurja kienet tvarja fis-severità minn klinikament asintomatika, temporanja, proteinurja traċċa sa sindrome nefrotiku, bil-maġġoranza l-kbira kienet proteinurja tal-Grad 1 (NCI- CTCAE v.3). Proteinurja tal-Grad 3 kienet irrapportata f'sa 10.9 % tal-pazjenti kkurati. Proteinurja tal-Grad 4 (sindrome nefrotiku) kienet osservata f'sa 1.4 % tal-pazjenti kkurati. Ittestjar għal proteinurja huwa rakkomandat qabel ma tinbeda t-terapija b'Oyavas. Fil-biċċa l-kbira tal-provi kliniċi l-livelli ta' proteina fl-awrina ta' ≥ 2 g/24 siegħa wasslu għat-twaqqif ta' bevacizumab sakemm irkupraw għal < 2 g/24 siegħa.

*Emorraġija* _(ara sezzjoni 4.4)_

Fi provi kliniċi bl-indikazzjonijiet kollha, l-inċidenza globali ta' reazzjonijiet ta' emorraġija tal-Grad 3-5 skont l-NCI-CTCAE v.3 kienet tvarja 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 li fiha ħadu sehem pazjenti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru (studju GOG-0240), kienu rrapportati reazzjonijiet emorraġiċi tal-grad 3-5 f'sa 8.3 % tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab f'kombinazzjoni ma' paclitaxel u topotecan meta mqabbla ma' sa 4.6 % tal-pazjenti ttrattati b'paclitaxel u topotecan.

Ir-reazzjonijiet emorraġiċi li ġew osservati fl-istudji kliniċi kienu fil-maġġoranza tagħhom emorraġija assoċjata mat-tumur (ara aktar 'l isfel) u emorraġija mukokutanja ħafifa (eż. epistassi).

Emorraġija assoċjata mat-tumur (ara sezzjoni 4.4)

Emorraġija/emoptisi pulmonari maġġuri jew massiva kienet osservata primarjament fi provi b'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelloli żgħar (NSCLC). Fatturi ta' riskju possibbli jinkludu istoloġija ta' ċelloli skwamużi, trattament b'mediċini antirewmatiċi/antiinfjammatorji, trattament b'antikoagulanti, radjoterapija preċedenti, terapija b'bevacizumab, storja medika ta' arterjosklerożi, tumur fl-emitoraċi u kavitazzjoni tat-tumuri qabel jew waqt it-terapija. L-uniċi varjabbli li wrew korrelazzjonijiet statistikament sinifikanti ma' emorraġija kienu terapija b'bevacizumab u istoloġija ta' ċelloli skwamużi. Pazjenti b'NSCLC b'istoloġija ta' ċelloli skwamużi magħrufa jew b'istoloġija ta' tipi ta' ċelloli mħallta bi predominanza ta' ċelloli skwamużi kienu esklużi minn provi sussegwenti tal-fażi III, filwaqt li pazjenti b'istoloġija tat-tumur mhux magħrufa kienu inklużi.

F'pazjenti b'NSCLC minbarra dawk b'istoloġija bi predominanza ta' ċelloli 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 tal-grad 3-5 kienu osservati f'sa 2.3 % tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' < 1 % b'kimoterapija biss (NCI-CTCAE v.3). Emorraġija/emoptisi pulmonari maġġuri jew massiva tista' sseħħ f'daqqa u sa żewġ terzi tal-emorraġiji pulmonari serji kellhom eżitu fatali.

Emorraġiji gastrointestinali, inkluż emorraġija rettali u melaena kienu rrapportati f'pazjenti b'kanċer tal-kolorektum, u kienu vvalutati bħala emorraġiji assoċjati mat-tumur.

Emorraġiji assoċjati mat-tumur dehru wkoll bi frekwenza rari f'tipi u f'postijiet oħra ta' tumuri, inklużi każijiet ta' emorraġija fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) f'pazjenti b'metastasi fis-CNS (ara sezzjoni 4.4).

L-inċidenza ta' emorraġija fis-CNS f'pazjenti b'metastasi mhux trattati fis-CNS li kienu qed jingħataw bevacizumab ma ġietx ivvalutata b'mod prospettiv fi provi kliniċi aleatorji. F'analiżi retrospettiva esploratorja ta' data minn 13-il prova aleatorja kompluti f'pazjenti b'diversi tipi ta' tumuri, 3 pazjenti minn 91 (3.3 %) b'metastasi fil-moħħ esperjenzaw emorraġija fis-CNS (kollha tal-Grad 4) meta ttrattati b'bevacizumab, meta mqabbla ma' każ 1 (Grad 5) minn 96 pazjent (1 %) li ma kinux esposti għal bevacizumab. F'żewġ studji sussegwenti f'pazjenti b'metastasi ttrattati fil-moħħ (li fihom ħadu sehem madwar 800 pazjent), kien irrapportat każ wieħed ta' emorraġija fis-CNS tal-Grad 2 minn 83 individwu ttrattati b'bevacizumab (1.2 %) fiż-żmien tal-analiżi interim dwar is-sigurtà (NCI-CTCAE v.3).

Fost il-provi kliniċi kollha, emorraġija mukokutanja dehret f'sa 50 % tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab. Dawn kienu l-aktar epistassi tal-Grad 1 skont l-NCI-CTCAE v.3 li damu inqas minn 5 minuti, għaddew mingħajr intervent mediku u ma kinux jeħtieġu tibdil fir-reġim ta' kura b'bevacizumab. Data dwar is-sigurtà klinika tissuġġerixxi li l-inċidenza ta' emorraġija mukokutanja ħafifa (eż. epistassi) tista' tkun dipendenti fuq id-doża.

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

Tromboemboliżmu (ara sezzjoni 4.4)

Tromboemboliżmu arterjali

Inċidenza akbar ta' reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali kienet osservata f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab fl-indikazzjonijiet kollha, inklużi aċċidenti ċerebrovaskulari, infarti mijokardjali, attakki iskemiċi temporanji u reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali oħrajn.

Fi provi kliniċi, l-inċidenza globali ta' reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali kienet sa 3.8 % fil-fergħat ta' bevacizumab meta mqabbla ma' inċidenza sa 2.1 % fil-fergħat ta' kontroll tal-kimoterapija. Eżitu fatali kien irrapportat f'0.8 % tal-pazjenti li ngħataw bevacizumab meta mqabbla ma' 0.5 % tal-pazjenti li ngħataw kimoterapija biss. Inċidenti ċerebrovaskulari (inklużi attakki iskemiċi temporanji)

kienu rrapportati f'sa 2.7 % tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab f'kombinazzjoni ma' kimoterapija meta mqabbla ma' sa 0.5 % tal-pazjenti ttrattati b'kimoterapija biss. Infart mijokardjali kien irrappurtat f'sa 1.4 % tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab f'kombinazzjoni ma' kimoterapija meta mqabbla ma' sa 0.7 % tal-pazjenti ttrattati b'kimoterapija biss.

Fi prova klinika waħda li vvalutat bevacizumab f'kombinazzjoni ma' 5-fluorouracil/aċidu foliniku, AVF2192g, ġew inklużi pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum li ma kinux kandidati għal kura 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 fil-provi kliniċi kienet simili f'pazjenti li kienu qed jingħataw bevacizumab f'kombinazzjoni ma' kimoterapija meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jingħataw il-kimoterapija ta' kontroll biss. Reazzjonijiet tromboemboliċi venużi jinkludu trombożi venuża profonda, emboliżmu pulmonari u tromboflebite.

Fi provi kliniċi fl-indikazzjonijiet kollha, l-inċidenza globali ta' reazzjonijiet tromboemboliċi venużi kienu jvarjaw bejn 2.8 % u 17.3 % tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab meta mqabbla ma' 3.2 % sa 15.6 % fil-fergħat ta' kontroll.

Reazzjonijiet tromboemboliċi venużi tal-grad 3-5 (NCI-CTCAE v.3) kienu rrapportati 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), kienu rrapportati reazzjonijiet ta' emorraġija tal-grad 3-5 f'sa 15.6 % tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab f'kombinazzjoni ma' paclitaxel u cisplatin meta mqabbla ma' sa 7.0 % tal-pazjenti ttrattati b'paclitaxel u cisplatin.

Pazjenti li esperjenzaw reazzjonijiet tromboemboliċi venużi jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' rikorrenza jekk jingħataw bevacizumab f'kombinazzjoni ma' kimoterapija kontra kimoterapija waħedha.

Insuffiċjenza konġestiva tal-qalb (CHF)

Fi provi kliniċi b'bevacizumab, insuffiċjenza konġestiva tal-qalb (CHF) kienet osservata fl-indikazzjonijiet kollha ta' kanċer studjati sa dak iż-żmien, iżda seħħet l-aktar f'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider. F'erba' provi kliniċi tal-Fażi III (AVF2119g, E2100, BO17708 u AVF3694g) f'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, CHF tal-Grad 3 (NCI-CTCAE v.3) jew ogħla kienet irrapportata f'sa 3.5 % tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab f'kombinazzjoni ma' kimoterapija meta mqabbla ma' sa 0.9 % fil-fergħat ta' kontroll. Għall-pazjenti fl-istudju AVF3694g li ngħataw antraċiklini b'mod konkomitanti ma' bevacizumab, l-inċidenzi ta' CHF tal-Grad 3 jew ogħla għall-fergħat rispettivi ta' bevacizumab u ta' kontroll kienu simili għal dawk fl-istudji l-oħra dwar il-kanċer metastatiku tas-sider: 2.9 % fil-fergħa ta' antraċiklina + bevacizumab u 0 % fil-fergħa ta' antraċiklina + plaċebo. Barra minn hekk, fl-istudju AVF3694g l-inċidenzi ta' CHF ta' kull grad kienu simili bejn il-fergħa ta' antraċiklina + bevacizumab (6.2 %) u antraċiklina + plaċebo (6.0 %).

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

Fil-biċċa l-kbira tal-provi kliniċi ta' bevacizumab, pazjenti b'CHF preeżistenti tal-klassi II-IV skont l-NYHA (New York Heart Association) kienu esklużi. Għalhekk, ma hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar ir-riskju ta' CHF f'din il-popolazzjoni.

Esponiment preċedenti għal antraċiklini u/jew radjazzjoni preċedenti lis-sider, jistgħu jkunu fatturi ta' riskju possibbli għall-iżvilupp ta' CHF.

Fi prova klinika ta' pazjenti b'limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa, kienet osservata inċidenza akbar ta' CHF meta ngħataw bevacizumab b'doża kumulattiva ta' doxorubicin akbar minn 300 mg/m^2. Din il-prova klinika tal-Fażi III qabblet rituximab/cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (R-CHOP) flimkien ma' bevacizumab ma' R-CHOP mingħajr bevacizumab. Filwaqt li fiż-żewġ fergħat l-inċidenza ta' CHF kienet akbar minn dik osservata qabel għal terapija b'doxorubicin, ir-rata kienet ogħla fil-fergħa ta' R-CHOP flimkien ma' bevacizumab. Dawn ir-riżultati jissuġġerixxu li osservazzjoni klinika mill-qrib flimkien ma' valutazzjonijiet xierqa tal-qalb għandha tiġi kkunsidrata għall-pazjenti esposti għal dożi kumulattivi ta' doxorubicin ta' aktar minn 300 mg/m^2 f'kombinazzjoni ma' bevacizumab.

*Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (inkluż xokk anafilattiku)/reazzjonijiet għall-infużjoni (*ara sezzjoni 4.4 u *Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq* aktar 'l isfel*)*

F'xi provi kliniċi reazzjonijiet anafilattiċi u reazzjonijiet tat-tip anafilattojdi kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jingħataw bevacizumab f'kombinazzjoni ma' kimoterapija milli b'kimoterapija waħedha. L-inċidenza ta' dawn ir-reazzjonijiet f'xi 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), kienu rrapportati infezzjonijiet tal-grad 3-5 f'sa 24 % tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab f'kombinazzjoni ma' paclitaxel u topotecan meta mqabbla ma' sa 13 % tal-pazjenti ttrattati b'paclitaxel u topotecan.

Insuffiċjenza ovarja/fertilità (ara sezzjoni 4.4 u 4.6)

F'NSABP C-08, prova tal-Fażi III ta' bevacizumab fit-trattament aġġuvanti ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon, l-inċidenza ta' każijiet ġodda ta' insuffiċjenza ovarja, definita bħala amenorreja li ddum aktar minn 3 xhur, livell ta' FSH ta' ≥ 30 mIU/mL u test tat-tqala negattiv ta' β-HCG fis-serum, ġiet ivvalutata f'295 mara qabel il-menopawża. Każijiet ġodda ta' insuffiċjenza ovarja kienu rrapportati 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 vvalutati. L-effetti fit-tul tal-kura b'bevacizumab fuq il-fertilità mhumiex magħrufa.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod tad-demm u l-preżenza ta' proteina fl-awrina, jistgħu jkunu assoċjati ma' kura b'bevacizumab.

Fost il-provi kliniċi kollha, l-anormalitajiet tal-laboratorju tal-Grad 3 u 4 (NCI-CTCAE v.3) li ġejjin seħħew f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab b'differenza ta' mill-inqas 2 % meta mqabbla mal-gruppi ta' kontroll korrispondenti: ipergliċemija, tnaqqis fl-emoglobina, ipokalimja, Iponatremja, tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod tad-demm, żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR).

Provi kliniċi wrew li żidiet temporanji tal-kreatinina fis-serum (li jvarjaw bejn 1.5-1.9 darba l-livell fil-linja bażi), kemm bi u mingħajr proteinurja, huma assoċjati mal-użu ta' bevacizumab. Iż-żieda osservata ta' 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 aleatorji, età > 65 sena kienet assoċjata ma' riskju akbar tal-iżvilupp ta' reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali, inklużi aċċidenti ċerebrovaskulari (CVAs), attakki iskemiċi temporanji (TIAs) u infarti mijokardjali (MIs). Reazzjonijiet oħra bi frekwenza ogħla li kienu osservati f'pazjenti ta' aktar minn 65 sena kienu lewkopenja u trombocitopenja tal-Grad 3-4 (NCI-CTCAE v.3); u newtropenja ta' kull grad, dijarea, dardir, uġigħ ta' ras u għeja meta mqabbla ma' dawk ta' ≤ 65 sena meta ttrattati b'bevacizumab (ara sezzjoni 4.4 u 4.8 taħt *Tromboemboliżmu*). Fi prova klinika waħda, l-inċidenza ta' pressjoni għolja tal-grad ≥ 3 kienet id-doppju f'pazjenti ta' > 65 sena meta mqabbla mal-grupp ta' età iżgħar (< 65 sena). Fi studju ta' pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-ovarji reżistenti għall-platinu, kienu rrapportati wkoll alopeċja, infjammazzjoni tal-mukuża, newropatija periferika sensorjali, proteinurja u pressjoni għolja u seħħew b'rata ta' mill-inqas 5 % ogħla fil-fergħa ta' CT + BV għal pazjenti ttrattati b'bevacizumab ta' ≥ 65 sena meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'bevacizumab ta' < 65 sena.

Ma kienet osservata l-ebda żieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet oħra, inkluż perforazzjoni gastrointestinali, komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti, insuffiċjenza konġestiva tal-qalb u emorraġija f'pazjenti anzjani (> 65 sena) li kienu qed jingħataw bevacizumab meta mqabbla ma' dawk ta' ≤ 65 sena ttrattati b'bevacizumab.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Fl-istudju BO25041 ta' bevacizumab miżjud ma' terapija bir-radjazzjoni wara operazzjoni (RT) b'temozolomide konkomitanti u aġġuvanti f'pazjenti pedjatriċi bi glijoma ta' grad għoli supratentorjali, infratentorjali, ċerebellari, jew pedunkolari li kienet għadha kif ġiet dijanjostikata, 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 mal-istandard attwali ta' kura f'rabdomijosarkoma u sarkoma tat-tessut artab mhux rabdomijosarkoma, il-profil tas-sigurtà ta' tfal ittrattati b'bevacizumab kien komparabbli ma' dak osservat f'adulti ttrattati b'bevacizumab.

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

Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

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

Sistema tal-klassifika tal-organi (SOC)	Reazzjonijiet (frekwenza*)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Faxxite nekrotizzanti, ġeneralment sekondarja għal komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti, perforazzjoni gastrointestinali jew formazzjoni ta' fistuli (rari) (ara wkoll sezzjoni 4.4)
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u reazzjonijiet għall-infużjoni (komuni); bil-possibbiltà tal-komanifestazzjonijiet li ġejjin: qtugħ ta' nifs/diffikultà fit-teħid tan-nifs, fwawar/ħmura/raxx, pressjoni baxxa jew pressjoni għolja, desaturazzjoni tal-ossiġnu, uġigħ fis-sider, tkexkix ta' bard u dardir/rimettar (ara wkoll sezzjoni 4.4 u *Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva/reazzjonijiet għall-infużjoni* aktar 'il 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* fis-sezzjoni 4.8) Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES), (rari) (ara wkoll sezzjoni 4.4)
Disturbi vaskulari	Mikroanġjopatija trombotika renali, li l-manifestazzjoni klinika tagħha tista' tkun proteinurja (mhux magħrufa) bi jew mingħajr l-użu konkomitanti ta' sunitinib. Għal aktar tagħrif dwar proteinurja ara sezzjoni 4.4 u *Proteinurja* f'sezzjoni 4.8
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Perforazzjoni tas-septum nażali (mhux magħrufa) Pressjoni pulmonari għolja (mhux magħrufa) Disfonja (komuni)
Disturbi gastro-intestinali	Ulċeri 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 rrapportati f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab, li l-maġġoranza tagħhom seħħew f'pazjenti li kellhom fatturi ta' riskju identifikati għal ONJ, b'mod partikolari esponiment għal bisfosfonati fil-vini u/jew storja 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 f'kombinazzjoni ma' aġenti kimoterapewtiċi embrijotossiċi magħrufa (ara sezzjoni 4.6)

*jekk speċifikata, il-frekwenza ġiet derivata 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 ttestjat fil-bniedem (20 mg/kg tal-piż tal-ġisem, fil-vini kull ġimagħtejn) kienet assoċjata ma' emigranja severa f'bosta pazjenti.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi u immunomodulaturi, aġenti antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati ta' antikorpi tal-mediċina, Kodiċi ATC: L01FG01

Oyavas 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 mal-fattur ta' tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGF), fattur ewlieni li jikkawża vaskuloġenesi u anġjoġenesi u b'hekk jimpedixxi lill-VEGF milli jeħel mar-riċetturi tiegħu, Flt-1 (VEGFR-1) u KDR (VEGFR-2), fuq il-wiċċ taċ-ċelloli tal-endotelju. In-newtralizzazzjoni tal-attività bijoloġika ta' VEGF treġġa' lura l-vaskularizzazzjoni tat-tumuri, tinnormalizza l-vaskulatura tat-tumur li jifdal, u tinibixxi l-formazzjoni ta' vaskulatura ġdida tat-tumur, u b'hekk timpedixxi t-tkabbir tat-tumur.

Effetti farmakodinamiċi

L-għoti ta' bevacizumab jew tal-antikorp murin ġenitur tiegħu lil mudelli xenotrapjantati ta' kanċer fil-ġrieden nude wassal għal attività estensiva kontra t-tumur f'kanċers umani, inkluż tal-kolon, tas-sider, tal-frixa u tal-prostata. Il-progressjoni tal-marda metastatika kienet inibita u l-permeabilità mikrovaskulari tnaqqset.

Effikaċja klinika u sigurtà

Karċinoma metastatika tal-kolon jew tar-rektum (mCRC)

Is-sigurtà u l-effikaċja tad-doża rakkomandata (5 mg/kg tal-piż tal-ġisem kull ġimagħtejn) f'karċinoma metastatika tal-kolon jew tar-rektum ġew studjati fi tliet provi kliniċi aleatorji b'komparatur attiv f'kombinazzjoni ma' kimoterapija tal-ewwel linja b'bażi ta' fluworopirimidina. Bevacizumab kien ikkombinat ma' żewġ reġimi ta' kimoterapija:

- AVF2107g: Skeda ta' kull ġimgħa ta' irinotecan/bolus ta' 5-fluorouracil/aċidu foliniku (IFL) għal total ta' 4 ġimgħat ta' kull ċiklu ta' 6 ġimgħat (reġim ta' Saltz).
- AVF0780g: F'kombinazzjoni ma' bolus ta' 5-fluorouracil/aċidu foliniku (5-FU/FA) għal total ta' 6 ġimgħat ta' kull ċiklu ta' 8 ġimgħat (reġim ta' Roswell Park).
- AVF2192g: F'kombinazzjoni ma' bolus ta' 5-FU/FA għal total ta' 6 ġimgħat ta' kull ċiklu ta' 8 ġimgħat (reġim ta' Roswell Park) f'pazjenti li ma kinux kandidati ottimali għat-trattament tal-ewwel linja b'irinotecan.

Saru tliet studji oħra b'bevacizumab f'pazjenti b'mCRC: trattament tal-ewwel linja (NO16966), trattament tat-tieni linja mingħajr ebda trattament preċedenti b'bevacizumab (E3200), u trattament tat-tieni linja bi trattament preċedenti b'bevacizumab wara progressjoni tal-marda fit-trattament tal-ewwel linja (ML18147). F'dawn l-istudji, bevacizumab ingħata fir-reġimi ta' dożaġġ li ġejjin, f'kombinazzjoni ma' FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatin), XELOX (capecitabine/oxaliplatin), u fluworopirimidina/irinotecan u fluworopirimidina/oxaliplatin:

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

- ML18147: Bevacizumab 5.0 mg/kg tal-piż tal-ġisem kull ġimagħtejn jew bevacizumab 7.5 mg/kg tal-piż tal-ġisem kull 3 ġimgħat f'kombinazzjoni ma' fluworopirimidina/irinotecan jew fluworopirimidina/oxaliplatin f'pazjenti bi progressjoni tal-marda wara trattament tal-ewwel linja b'bevacizumab. L-użu ta' reġim b'irinotecan jew b'oxaliplatin inqaleb skont l-użu ta' oxaliplatin jew ta' irinotecan bħala trattament tal-ewwel linja.

AVF2107g

Din kienet prova klinika aleatorja, double-blind u b'komparatur attiv tal-Fażi III li fiha bevacizumab f'kombinazzjoni ma' IFL ġie vvalutat bħala trattament tal-ewwel linja ta' karċinoma metastatika tal-kolon jew tar-rektum. Tmien mija u tlettax-il pazjent kienu randomizzati biex jingħataw IFL + plaċebo (Fergħa 1) jew IFL + bevacizumab (5 mg/kg kull ġimagħtejn, Fergħa 2). It-tielet grupp ta' 110 pazjenti ngħata bolus ta' 5-FU/FA + bevacizumab (Fergħa 3). Ladarba s-sigurtà ta' bevacizumab bir-reġim ta' IFL ġiet stabbilita u kkunsidrata bħala aċċettabbli, ma baqgħux jiddaħħlu pazjenti fil-Fergħa 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 status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0, 43 % kellhom valur ta' 1 u 0.4 % kellhom valur ta' 2. 15.5 % kienu rċevew radjoterapija preċedenti u 28.4 % kimoterapija preċedenti.

Il-varjabbli primarju tal-effikaċja tal-prova kien is-sopravivenza globali. Iż-żieda ta' bevacizumab ma' IFL wasslet għal żidiet statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali, fis-sopravivenza mingħajr progressjoni u fir-rata ta' rispons globali (ara t-Tabella 4). Il-benefiċċju kliniku, kif imkejjel mis-sopravivenza globali, deher f'kull sottogrupp ta' pazjenti speċifikat minn qabel, inklużi dawk definiti skont l-età, is-sess, l-istat ta' prestazzjoni, il-post tat-tumur primarju, l-għadd ta' organi involuti u t-tul tal-marda metastatika.

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

Tabella 4. Riżultati tal-effikaċja għall-prova AVF2107g

	AVF2107g	
	Fergħa 1 IFL + plaċebo	**Fergħa 2 IFL + bevacizumab[a]**
Għadd ta' pazjenti	411	402
Sopravivenza globali		
Żmien medjan (xhur)	15.6	20.3
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-fergħa ta' kontroll.

Fost il-110 pazjenti randomizzati għall-Fergħa 3 (5-FU/FA + bevacizumab) qabel it-twaqqif ta' din il-fergħa, is-sopravivenza globali medjana kienet ta' 18.3 xhur u s-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 8.8 xhur.

AVF2192g

Din kienet prova klinika aleatorja tal-fażi II, double-blind u b'komparatur attiv li vvalutat l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab f'kombinazzjoni ma' 5-FU/FA bħala trattament tal-ewwel linja għall-kanċer

metastatiku tal-kolorektum f'pazjenti li ma kinux kandidati ottimali għat-trattament tal-ewwel linja b'irinotecan. Mija u ħames pazjenti kienu randomizzati għall-fergħa ta' 5-FU/FA + plaċebo u 104 pazjenti għall-fergħa 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 fis-sopravivenza mingħajr progressjoni, u tendenza ta' sopravivenza itwal, meta mqabbel ma' kimoterapija b'5-FU/FA waħedha.

AVF0780g

Din kienet prova klinika aleatorja miftuħa b'komparatur attiv tal-fażi II li investigat bevacizumab f'kombinazzjoni ma' 5-FU/FA bħala trattament tal-ewwel linja tal-kanċer metastatiku tal-kolorektum. L-età medja kienet ta' 64 sena. 19 % tal-pazjenti kienu rċevew kimoterapija preċedenti u 14 % radjoterapija preċedenti. Wieħed u sebgħin pazjent kienu randomizzati biex jingħataw bolus ta' 5-FU/FA jew 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg kull ġimagħtejn). It-tielet grupp ta' 33 pazjent ingħata bolus ta' 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg kull ġimagħtejn). Il-pazjenti kienu ttrattati sal-progressjoni tal-marda. Il-punti ta' tmiem primarji tal-prova kienu r-rata ta' rispons oġġettiv u s-sopravivenza mingħajr progressjoni. Iż-żieda ta' 5 mg/kg ta' bevacizumab kull ġimagħtejn ma' 5-FU/FA wasslet għal rati ta' rispons oġġettiv ogħla, żieda sinifikanti fis-sopravivenza mingħajr progressjoni, u tendenza għal sopravivenza itwal, meta mqabbla ma' kimoterapija b'5-FU/FA waħedha (ara t-Tabella 5). Dawn id-data dwar l-effikaċja huma konsistenti mar-riżultati mil-prova AVF2107g.

Id-data dwar l-effikaċja mill-provi AVF0780g u AVF2192g li investigaw lil bevacizumab f'kombinazzjoni ma' kimoterapija b'5-FU/FA huma miġbura fil-qosor fit-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**
Għadd 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 (perċentwal)	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-fergħa ta' kontroll.
NR = Ma Ntlaħaqx.

NO16966

Din kienet prova klinika aleatorja, double-blind, tal-Fażi III (għal bevacizumab), li investigat lil bevacizumab 7.5 mg/kg f'kombinazzjoni ma' capecitabine mill-ħalq u oxaliplatin fil-vini (XELOX), mogħti fuq skeda ta' kull 3 ġimgħat; jew bevacizumab 5 mg/kg f'kombinazzjoni ma' leucovorin u bolus ta' 5-fluorouracil, segwit minn infużjoni ta' 5-fluorouracil, b'oxaliplatin fil-vina (FOLFOX-4), mogħti fuq skeda ta' kull ġimagħtejn. Il-prova kien fiha żewġ partijiet: parti tal-bidu mhux mgħammda b'żewġ fergħat (Parti I) fejn il-pazjenti kienu randomizzati f'żewġ gruppi ta' kura differenti (XELOX u FOLFOX-4) u parti sussegwenti b'4 fergħat 2 x 2 fattorjali (Parti II) febevacizumabjn il-pazjenti kienu randomizzati f'erba' gruppi ta' kura (XELOX + plaċebo, FOLFOX-4 + plaċebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). Fil-Parti II, l-assenjazzjoni tal-kura kienet double-blind fir-rigward ta' bevacizumab.

Madwar 350 pazjent kienu randomizzati għal kull wieħed mill-erba' fergħat tal-prova fil-Parti II tal-prova.

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

	Trattament	Doża tal-bidu	Skeda
FOLFOX-4 jew FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m^2 fil-vina sagħtejn	Oxaliplatin fl-ewwel ġurnata
	Leucovorin	200 mg/m^2 fil-vina sagħtejn	Leucovorin fl-ewwel u fit-tieni ġurnata
	5-Fluorouracil	Bolus ta' 400 mg/m^2 fil-vina, 600 mg/m^{2}fil-vina 22 siegħa	Bolus fil-vina/infużjoni ta' 5-fluorouracil, kull wieħed fl-ewwel u fit-tieni ġurnata
	Plaċebo jew bevacizumab	5 mg/kg fil-vina 30-90 min	Fl-ewwel ġurnata, qabel FOLFOX-4, kull ġimagħtejn
XELOX jew XELOX + bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m^2 fil-vina sagħtejn	Oxaliplatin fl-ewwel ġurnata
	Capecitabine	1,000 mg/m^2 mill-ħalq darbtejn kuljum	Capecitabine mill-ħalq darbtejn kuljum għal ġimagħtejn (segwit b'ġimgħa mingħajr trattament)
	Plaċebo jew bevacizumab	7.5 mg/kg fil-vina 30-90 min	Fl-ewwel ġurnata, qabel XELOX, kull 3 ġimgħat
5-Fluorouracil: injezzjoni bolus fil-vina eżatt wara leucovorin			

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

- Fil-paragun globali intwera li l-fergħat li kien fihom XELOX ma kinux inferjuri għall-fergħat li kien fihom FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni u sopravivenza globali fil-popolazzjoni eliġibbli skont il-protokoll.

- Is-superjorità tal-fergħat li kien fihom bevacizumab kontra l-fergħat b'kimoterapija biss fil-paragun globali ntweriet f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni ITT (Tabella 7).

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

Tabella 7. Riżultati ewlenin tal-effikaċja għall-analiżi tas-superjorità (popolazzjoni ITT, prova NO16966)

Punt ta' tmiem (xhur)	FOLFOX-4 jew XELOX + plaċebo (n = 701)	FOLFOX-4 jew XELOX + bevacizumab (n = 699)	valur-p
Punt ta' tmiem primarju			
PFS medjana**	8.0	9.4	0.0023
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 97.5 %)[a]	0.83 (0.72 - 0.95)		
Punti ta' tmiem 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 tas-sopravivenza globali fil-cut-off kliniku fil-31 ta' Jannar 2007.
**Analiżi primarja fil-cut-off kliniku fil-31 ta' Jannar 2006.
[a]Relattiv għall-fergħa ta' kontroll.

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

Il-medjan tas-sopravivenza globali kien ta' 20.3 xahar fil-pazjenti li kienu qed ngħataw plaċebo u ta' 21.2 xahar fil-pazjenti ttrattati b'bevacizumab fis-sottogrupp ta' kura b'FOLFOX, HR=0.94, CI ta' 97.5 % = [0.75; 1.16]; valur p = 0.4937, ir-riżultati korrispondenti fis-sottogrupp ta' kura b'XELOX, kienu ta' 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 aleatorja, miftuħa tal-Fażi III, b'komparatur attiv li investigat lil bevacizumab 10 mg/kg f'kombinazzjoni ma' leucovorin b'bolus ta' 5-fluorouracil u mbagħad infużjoni ta' 5-fluorouracil, b'oxaliplatin (FOLFOX-4) fil-vina, fuq skeda ta' kull ġimagħtejn f'pazjenti ttrattati minn qabel (tat-tieni linja) b'kanċer avvanzat tal-kolorektum. Fil-fergħat tal-kimoterapija, ir-reġim ta' FOLFOX-4 uża l-istess dożi u skeda kif muri fit-Tabella 6 għall-prova NO16966.

Il-parametru primarju tal-effikaċja tal-prova kien is-sopravivenza globali, definita bħala ż-żmien mir-randomizzazzjoni sa mewt minn kwalunkwe kawża. Tmien mija u disgħa u għoxrin pazjent kienu randomizzati (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 u 244 b'monoterapija b'bevacizumab). Iż-żieda ta' bevacizumab ma' FOLFOX-4 wasslet għal titwil statistikament sinifikanti tas-sopravivenza. Kien osservat ukoll titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza mingħajr progressjoni u fir-rata ta' rispons oġġettiv (ara t-Tabella 8).

Tabella 8. Riżultati tal-effikaċja għall-prova E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	**FOLFOX-4 + bevacizumab[a]**
Għadd ta' pazjenti	292	293
Sopravivenza globali		
Medjana (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		
Medjana (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-fergħa ta' kontroll.

Ma kienet osservata l-ebda differenza sinifikanti fit-tul tas-sopravivenza globali bejn pazjenti li ngħataw monoterapija b'bevacizumab meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'FOLFOX-4. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni u r-rata ta' rispons oġġettiv kienu inferjuri fil-fergħa ta' monoterapija b'bevacizumab meta mqabbel mal-fergħa ta' FOLFOX-4.

ML18147

Din kienet prova aleatorja, miftuħa u kkontrollata tal-Fażi III li investigat bevacizumab 5.0 mg/kg kull ġimagħtejn jew 7.5 mg/kg kull 3 ġimgħat f'kombinazzjoni ma' kimoterapija b'bażi ta' fluworopirimidina kontra kimoterapija b'bażi ta' fluworopirimidina waħedha f'pazjenti b'mCRC li pprogressaw fuq reġim ta' trattament tal-ewwel linja li kien fih bevacizumab.

Pazjenti b'mCRC istoloġikament ikkonfermata u bi progressjoni tal-marda kienu randomizzati 1:1 fi żmien 3 xhur wara l-waqfien tat-terapija tal-ewwel linja b'bevacizumab biex jingħataw kimoterapija b'bażi ta' fluworopirimidina/oxaliplatin jew fluworopirimidina/irinotecan (il-kimoterapija nqalbet skont il-kimoterapija tal-ewwel linja) bi jew mingħajr bevacizumab. It-trattament ingħata sal-progressjoni tal-marda jew sakemm it-tossiċità ma baqgħetx aċċettabbli. Il-kejl tar-riżultat primarju kien is-sopravivenza globali definita bħala ż-żmien mir-randomizzazzjoni sal-mewt minn kwalunkwe kawża.

Total ta' 820 pazjent kienu randomizzati. Iż-żieda ta' bevacizumab ma' kimoterapija b'bażi ta' fluworopirimidina wasslet għal titwil statistikament sinifikanti fis-sopravivenza f'pazjenti b'mCRC li pprogressaw fuq reġim ta' trattament tal-ewwel linja li kien fih bevacizumab (ITT = 819) (ara t-Tabella 9).

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

	ML18147	
	Kimoterapija b'bażi ta' fluworopirimidina/irinotecan jew fluworopirimidina/oxaliplatin	**Kimoterapija b'bażi ta' fluworopirimidina/irinotecan jew fluworopirimidina/oxaliplatin + bevacizumab[a]**
Għadd ta' pazjenti	410	409
Sopravivenza globali		
Medjana (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		
Medjana (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 fis-sopravivenza mingħajr progressjoni. Ir-rata ta' rispons oġġettiv kienet baxxa fiż-żewġ fergħat 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, filwaqt li fl-istudju ML18147 intużat doża ekwivalenti għal 2.5 mg/kg/ġimgħa ta' bevacizumab f'pazjenti li qabel kienu ttrattati b'bevacizumab. Tqabbil inkroċjat tad-data dwar l-effikaċja u s-sigurtà bejn il-provi huwa limitat minħabba differenzi bejn dawn l-istudji, b'mod partikolari fil-popolazzjonijiet ta' pazjenti, esponiment preċedenti għal bevacizumab u reġimi ta' kimoterapija. Id-dożi ekwivalenti għal 5 mg/kg/ġimgħa u 2.5 mg/kg/ġimgħa ta' bevacizumab it-tnejn kellhom benefiċċju statistikament sinifikanti fir-rigward tal-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 tal-grad 3-5 fl-istudju E3200 meta mqabbel mal-istudju ML18147.

Kanċer metastatiku tas-sider (mBC)

Żewġ provi kbar tal-Fażi III kienu mfassla biex jinvestigaw l-effett tat-trattament ta' bevacizumab f'kombinazzjoni ma' żewġ aġenti kimoterapewtiċi individwali, kif imkejjel mill-punt ta' tmiem primarju tal-PFS. Titjib klinikament u statistikament sinifikanti fl-PFS kien osservat fiż-żewġ provi.

Ir-riżultati tal-PFS għall-aġenti kimoterapewtiċi individwali inklużi fl-indikazzjoni huma miġbura fil-qosor hawn taħt:

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

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

ECOG E2100

Il-Prova E2100 kienet prova klinika miftuħa, aleatorja, b'komparatur attiv u b'ħafna ċentri li vvalutat lil bevacizumab f'kombinazzjoni ma' paclitaxel għal kanċer tas-sider lokalment rikorrenti jew metastatiku f'pazjenti li ma kinux irċevew kimoterapija preċedenti għal mard lokalment rikorrenti jew metastatiku. Il-pazjenti kienu randomizzati għal paclitaxel waħdu (90 mg/m^2 fil-vina fuq medda ta' siegħa darba fil-ġimgħa għal tlieta minn erba' ġimgħat) jew f'kombinazzjoni ma' bevacizumab (infużjoni ta' 10 mg/kg fil-vina kull ġimagħtejn). Terapija ormonali preċedenti għat-trattament ta' mard metastatiku kienet permessa. Terapija awżiljarja b'taxane kienet permessa biss jekk kienet intemmet tal-anqas 12-il xahar qabel il-parteċipazzjoni fil-prova. Mis-722 pazjent fil-prova, il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom mard negattiv għall-HER2 (90 %), b'għadd żgħir ta' pazjenti bi status ta' HER2 mhux magħruf (8 %) jew ikkonfermat bħala pożittiv (2 %), li preċedentement kienu ttrattati bi trastuzumab jew ma kinux meqjusa adattati għal terapija bi trastuzumab. Barra minn hekk, 65 % tal-pazjenti kienu rċevew kimoterapija aġġuvanti, inkluż 19 % b'taxani preċedenti u 49 % b'antraċiklini preċedenti. Pazjenti b'metastasi fis-sistema nervuża ċentrali, inkluż leżjonijiet fil-moħħ preċedentement ittrattati jew li kienu 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 aġent uniku tkompla sal-progressjoni tal-marda. Il-karatteristiċi tal-pazjenti kienu simili fost il-fergħat tal-prova. Il-punt ta' tmiem primarju ta' din il-prova kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS), abbażi tar-rapport tal-investigaturi tal-prova dwar il-progressjoni tal-marda. Barra dan, twettaq ukoll rieżami indipendenti tal-punt ta' tmiem primarju. Ir-riżultati ta' din il-prova huma ppreżentati fit-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 setgħet 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 ttestjati kollha speċifikati minn qabel (inkluż l-intervall mingħajr il-marda, l-għadd ta' postijiet b'metastasi, l-għoti preċedenti ta' kimoterapija aġġuvanti, u l-istat tar-riċettur tal-estroġenu (ER)).

AVF3694g

L-Istudju AVF3694g kien prova tal-Fażi III, b'ħafna ċentri, aleatorja u kkontrollata bi plaċebo mfassla biex jiġu vvalutati l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab f'kombinazzjoni ma' kimoterapija meta mqabbla ma' kimoterapija flimkien ma' plaċebo bħala trattament tal-ewwel linja għal pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider jew lokalment rikorrenti negattiv għall-HER2.

Il-kimoterapija ntgħażlet skont id-diskrezzjoni tal-investigatur qabel ir-randomizzazzjoni fi proporzjon ta' 2:1 għall-għoti ta' kimoterapija u bevacizumab jew kimoterapija u plaċebo. L-għażliet ta' kimoterapija kienu jinkludu capecitabine, taxane (paclitaxel marbut mal-proteini, docetaxel), u aġenti b'bażi ta' antraċiklini (doxorubicin/ cyclophosphamide, epirubicin/ cyclophosphamide, 5-fluorouracil/ doxorubicin/ cyclophosphamide, 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide) u ngħataw kull 3 ġimgħat (q3w). Bevacizumab jew plaċebo ngħata f'doża ta' 15 mg/kg q3w.

Dan l-istudju kien jinkludi fażi ta' trattament mgħammda, fażi mhux obbligatorja miftuħa wara l-progressjoni, u fażi ta' segwitu tas-sopravivenza. Matul il-fażi ta' trattament mgħammad, il-pazjenti rċevew kimoterapija u l-prodott mediċinali (bevacizumab jew plaċebo) kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda, sakemm it-tossiċità llimitat it-trattament, jew mewt. Mal-progressjoni dokumentata tal-marda, il-pazjenti li daħlu fil-fażi mhux obbligatorja miftuħa setgħu jingħataw bevacizumab fejn kienu jafu xi trattament kienu qed jingħataw, flimkien ma' firxa wiesgħa ta' terapiji tat-tieni linja.

Saret analiżi statistika indipendenti għal 1) pazjenti li ngħataw capecitabine f'kombinazzjoni ma' bevacizumab jew plaċebo; 2) pazjenti li ngħataw kimoterapija b'bażi ta' taxane jew b'bażi ta' antraċiklina f'kombinazzjoni ma' bevacizumab jew plaċebo. Il-punt ta' tmiem primarju tal-istudju kien il-PFS skont il-valutazzjoni tal-investigatur. Barra minn hekk, il-punt ta' tmiem primarju kien ivvalutat ukoll minn kumitat ta' rieżami indipendenti (IRC).

Ir-riżultati ta' dan l-istudju mill-analiżi finali definita mill-protokoll għal sopravivenza mingħajr progressjoni u r-rati ta' rispons għall-koorti ta' capecitabine definiti b'mod indipendenti tal-Istudju AVF3694g huma ppreżentati fit-Tabella 11. Hemm ippreżentati wkoll riżultati minn analiżi esploratorja tas-sopravivenza globali li tinkludi 7 xhur addizzjonali ta' segwitu (madwar 46 % tal-pazjenti kienu mietu). Il-perċentwal ta' pazjenti li rċevew bevacizumab fil-fażi miftuħa kien ta' 62.1 % fil-fergħa ta' capecitabine + plaċebo u ta' 49.9 % fil-fergħa 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
Proporzjon ta' periklu vs fergħa 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 (għal pazjenti b'mard li seta' jitkejjel)[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]L-analiżi stratifikata kienet tinkludi l-avvenimenti kollha ta' progressjoni u ta' mewt minbarra dawk fejn it-terapija mhux skont il-protokoll (NPT) 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 tal-PFS (ivvalutata minn 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 tal-PFS primarja.

Kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelloli żgħar (NSCLC)

Trattament tal-ewwel linja ta' NSCLC mhux skwamuż f'kombinazzjoni ma' kimoterapija b'bażi ta' platinu.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab, f'kombinazzjoni ma' kimoterapija b'bażi ta' platinu, fit-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti b'kanċer tal-pulmun taċ-ċelluli mhux żgħar mhux skwamuż (NSCLC), kienu investigati fil-provi E4599 u BO17704. Intwera benefiċċju ta' sopravivenza globali fil-prova E4599 b'doża ta' 15 mg/kg/q3wk ta' bevacizumab. Il-Prova BO17704 uriet li kemm id-doża ta' 7.5 mg/kg/q3wk ta' bevacizumab, kif ukoll dik ta' 15 mg/kg/q3wk, iżidu s-sopravivenza mingħajr progressjoni u r-rata ta' rispons.

E4599

E4599 kienet prova klinika, f'ħafna ċentri miftuħa, aleatorja u b'komparatur attiv li vvalutat lil bevacizumab bħala trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti b'NSCLC lokalment avvanzat (stadju IIIB b'effużjoni plewrali malinna), metastatiku jew rikorrenti minbarra istoloġija bi predominanza ta' ċelloli skwamużi.

Il-pazjenti kienu randomizzati għal kimoterapija b'bażi ta' platinu (paclitaxel 200 mg/m^2) u carboplatin AUC = 6.0, it-tnejn permezz ta' infużjoni fil-vini (PC) fl-ewwel jum ta' kull ċiklu ta' 3 ġimgħat sa 6 ċikli jew PC f'kombinazzjoni ma' bevacizumab f'doża ta' 15 mg/kg bħala infużjoni fil-vini fl-ewwel jum ta' kull ċiklu ta' 3 ġimgħat. Wara t-tmiem tas-sitt ċikli tal-kimoterapija b'carboplatin-paclitaxel jew mat-twaqqif prematur tal-kimoterapija, il-pazjenti fil-fergħa ta' bevacizumab + carboplatin-paclitaxel komplew jingħataw bevacizumab bħala aġent uniku kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda. 878 pazjent kienu randomizzati għaż-żewġ fergħat.

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

Il-punt ta’ tmiem primarju kien it-tul tas-sopravivenza. Ir-riżultati huma ppreżentati fit-Tabella 12.

Tabella 12. Riżultati tal-effikaċja għall-prova E4599

	Fergħa 1 **Carboplatin/Paclitaxel**	**Fergħa 2** **Carboplatin/Paclitaxel + bevacizumab** **15 mg/kg kull 3 ġimgħat**
Għadd ta’ pazjenti	444	434
Sopravivenza globali		
Medjana (xhur)	10.3	12.3
Proporzjon ta’ periklu	0.80 (p = 0.003) CI ta’ 95 % (0.69; 0.93)	
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Medjana (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 (perċentwal)	12.9	29.0 (p < 0.0001)

F’analiżi esploratorja, id-daqs tal-benefiċċju ta’ bevacizumab fuq is-sopravivenza globali kien inqas evidenti fis-sottogrupp ta’ pazjenti li ma kellhomx istoloġija ta’ adenokarċinoma.

BO17704

Il-Prova BO17704 kienet prova aleatorja, double-blind, tal-Fażi III ta’ bevacizumab f’kombinazzjoni 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 plewrali jew perikardijaka malinna), metastatiku jew rikorrenti, li ma ngħatawx kimoterapija preċedenti. Il-punt ta’ tmiem primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni, il-punti ta’ tmiem sekondarji għall-prova kienu jinkludu t-tul tas-sopravivenza globali.

Il-pazjenti kienu randomizzati għal kimoterapija b’bażi ta’ platinu, cisplatin 80 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fl-ewwel jum u gemcitabine 1,250 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fl-ewwel u fit-tmien jum ta’ kull ċiklu ta’ 3 ġimgħat sa 6 ċikli (CG) bi plaċebo jew CG ma’ bevacizumab f’doża ta’ 7.5 mg/kg jew ta’ 15 mg/kg bħala infużjoni fil-vini fl-ewwel jum ta’ kull ċiklu ta’ 3 ġimgħat. Fil-fergħat li kien fihom bevacizumab, il-pazjenti setgħu jingħataw bevacizumab bħala aġent uniku kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew sakemm it-tossiċità ma baqgħetx aċċettabbli. Ir-riżultati tal-prova juru li 94 % (277 / 296) tal-pazjenti eliġibbli għaddew għas-seba' ċiklu fejn ingħataw bevacizumab bħala aġent uniku. Proporzjoni għoli ta’ pazjenti (madwar 62 %) komplew jingħataw varjetà ta’ terapiji kontra l-kanċer mhux speċifikati fil-protokoll, li seta' kellhom effett fuq l-analiżi tas-sopravivenza globali.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati fit-Tabella 13.

Tabella 13. Riżultati tal-effikaċja għall-prova BO17704

	Cisplatin/Gemcitabine + placebo	**Cisplatin/Gemcitabine + bevacizumab 7.5 mg/kg kull 3 ġimgħat**	**Cisplatin/Gemcitabine + bevacizumab 15 mg/kg kull 3 ġimgħat**
Għadd ta' pazjenti	347	345	351
Sopravivenza mingħajr progressjoni			
Medjana (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'mard li jista' jitkejjel fil-linja bażi

Sopravivenza globali			
Medjana (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 tal-ewwel linja ta' NSCLC mhux skwamuż b'mutazzjonijiet li jattivaw l-EGFR f'kombinazzjoni ma' erlotinib

JO25567

L-Istudju JO25567 kien studju aleatorju, miftuħ, f'ħafna ċentri tal-fażi II li sar fil-Ġappun biex jivvaluta l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab użat b'żieda ma' erlotinib f'pazjenti b'NSCLC mhux skwamuż b'mutazzjonijiet li jattivaw l-EGFR (tneħħija tal-exon 19 jew mutazzjoni tal-exon 21 L858R) li ma kinux ingħataw terapija sistemika preċedenti għal mard fl-istadju IIIB/IV jew rikorrenti.

Il-punt ta' tmiem primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) abbażi ta' valutazzjoni ta' rieżami indipendenti. Il-punti ta' tmiem sekondarji kienu jinkludu s-sopravivenza globali, ir-rata ta' rispons, ir-rata ta' kontroll tal-marda, it-tul tar-rispons u s-sigurtà.

L-istat tal-mutazzjoni tal-EGFR kien determinat għal kull pazjent qabel l-iskrinjar tal-pazjenti u 154 pazjent kienu randomizzati biex jingħataw erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg mill-ħalq kuljum + bevacizumab [15 mg/kg fil-vini kull 3 ġimgħat]) jew monoterapija b'erlotinib (150 mg mill-ħalq kuljum) sal-progressjoni tal-marda (PD) jew sakemm it-tossiċità ma baqgħetx aċċettabbli. Fin-nuqqas ta' PD, it- twaqqif ta' komponent wieħed tat-trattament tal-istudju fil-fergħa 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 fit-Tabella 14.

Tabella 14. Riżultati tal-effikaċja għall-istudju JO25567

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

#Total ta' 154 pazjent (Status tal-Prestazzjoni skont l-ECOG ta' 0 jew 1) kienu randomizzati. Madankollu, tnejn mill-pazjenti randomizzati telqu mill-istudju qabel ma ngħataw l-ebda trattament tal-istudju.
^Rieżami indipendenti mgħammad (analiżi primarja definita mill-protokoll).
*Analiżi esploratorja; analiżi finali tal-OS fil-cut-off kliniku fil-31 ta' Ottubru 2017, madwar 59 % tal-pazjenti kienu mietu.
CI, interval ta' kunfidenza; HR, Proporzjon ta' periklu minn analiżi ta' rigressjoni Cox mhux stratifikata; NR, ma ntlaħaqx.

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

Bevacizumab f'kombinazzjoni ma' interferon alfa-2a huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'kanċer taċ-ċelloli renali avvanzat u/jew metastatiku (BO17705)

Din kienet prova aleatorja u double-blind tal-Fażi III li saret biex tivvaluta l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab f'kombinazzjoni ma' interferon (IFN) alfa-2a kontra IFN alfa-2a waħdu bħala trattament tal-ewwel linja f'mRCC. Is-649 pazjent randomizzati (641 trattati) 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-ċelloli 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 kienet tippermetti tnaqqis fid-doża għal 3 MIU tliet darbiet fil-ġimgħa f'żewġ stadji. Il-pazjenti kienu stratifikati skont il-pajjiż u ntwera li l-punteġġ ta' Motzer u l-fergħat ta' kura kienu bbilanċjati sew għall-fatturi pronostiċi.

Il-punt ta' tmiem primarju kien is-sopravivenza globali, u l-punti ta' tmiem sekondarji għall-prova kienu jinkludu s-sopravivenza mingħajr progressjoni. Iż-żieda ta' bevacizumab ma' IFN-alpha-2a żiedet l-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 ta' tmiem primarju tas-sopravivenza globali b'xahrejn ma kinitx 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 aġenti antineoplastiċi, li seta' kellhom effett fuq l-analiżi tas-sopravivenza globali.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati fit-Tabella 15.

Tabella 15. Riżultati tal-effikaċja għall-prova BO17705

	BO17705	
	Plaċebo + IFN[a]	BV[b] + IFN[a]
Għadd ta' pazjenti	322	327
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Medjana (xhur)	5.4	10.2
Proporzjon ta' periklu CI ta' 95 %	0.63 0.52, 0.75 (valur-p < 0.0001)	
Rati ta' rispons oġġettiv (%) f'pazjenti b'mard li seta' jitkejjel		
N	289	306
Rata ta' rispons	12.8 %	31.4 %
	(valur-p < 0.0001)	

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

Sopravivenza globali		
Medjana (xhur)	21.3	23.3
Proporzjon ta' periklu CI ta' 95 %	0.91 0.76, 1.10 (valur-p 0.3360)	

Mudell esploratorju multivarjabbli ta' rigressjoni Cox bl-użu ta' selezzjoni b'lura indika li l-fatturi pronostiċi fil-linja bażi li ġejjin kienu assoċjati ferm mas-sopravivenza indipendentement mit-trattament: sess, għadd ta' ċelloli bojod tad-demm, plejtlits, telf fil-piż tal-ġisem fis-6 xhur qabel id-dħul fil-prova, l-għadd ta' siti metastatiċi, it-total tal-itwal dijametru tal-leżjonijiet fil-mira, il-punteġġ ta' Motzer. Aġġustament għal dawn il-fatturi fil-linja bażi wassal għal proporzjon ta' periklu tal-kura 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-fergħa ta' bevacizumab + IFN alfa-2a meta mqabbel mal-fergħa ta' IFN alfa-2a.

Sebgħa u disgħin (97) pazjent fil-fergħa ta' IFN alfa-2a u 131 pazjent fil-fergħa 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. It-tnaqqis fid-doża ta' IFN alfa-2a ma deherx li kellu effett fuq l-effikaċja tal-kombinazzjoni ta' bevacizumab u IFN alfa-2a abbażi tar-rati ta' PFS mingħajr avvenimenti maż-żmien, kif muri minn analiżi ta' sottogrupp. Il-131 pazjent fil-fergħa ta' bevacizumab + IFN alfa-2a li naqqsu u żammew id-doża ta' IFN alfa-2a f'6 jew 3 MIU waqt il-prova, kellhom 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 ngħataw bevacizumab + IFN alfa-2a.

AVF2938

Din kienet prova klinika aleatorja, double-blind tal-fażi II li investigat lil bevacizumab 10 mg/kg fi skeda ta' kull ġimagħtejn bl-istess doża ta' bevacizumab f'kombinazzjoni ma' 150 mg ta' erlotinib kuljum, f'pazjenti b'RCC metastatiku taċ-ċelloli ċari. Total ta' 104 pazjenti kienu randomizzati għat-trattament f'din il-prova, 53 għal bevacizumab 10 mg/kg kull ġimagħtejn f'kombinazzjoni ma' plaċebo u 51 għal bevacizumab 10 mg/kg kull ġimagħtejn f'kombinazzjoni ma' erlotinib 150 mg kuljum. L-analiżi tal-punt ta' tmiem primarju ma wriet l-ebda differenza bejn il-fergħa ta' bevacizumab + plaċebo u l-fergħa ta' bevacizumab + erlotinib (PFS medjana ta' 8.5 kontra 9.9 xahar). Seba' pazjenti f'kull fergħa ta' kura kellhom rispons oġġettiv. Iż-żieda ta' erlotinib ma' bevacizumab ma wasslitx għal titjib fl-OS (HR = 1.764; p = 0.1789), fit-tul tar-rispons oġġettiv (6.7 vs 9.1 xahar) jew fiż-żmien għall-progressjoni tas-sintomi (HR = 1.172; p = 0.5076).

AVF0890

Din kienet prova aleatorja tal-fażi II li saret biex tqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab kontra l-plaċebo. Total ta' 116-il pazjent kienu randomizzati biex jingħataw 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, ta' importanza marġinali, bejn iż-żmien għall-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 li kienu ngħataw id-doża ta' 10 mg/kg ta' bevacizumab; l-ORR għad-doża ta' 10 mg/kg kienet ta' 10 %.

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

Trattament tal-ewwel linja tal-kanċer tal-ovarji

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fit-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti b'kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew b'kanċer peritoneali primarju ġew studjati f'żewġ provi tal-Fażi III (GOG-0218 u BO17707) li vvalutaw l-effett taż-żieda ta' bevacizumab ma' carboplatin u paclitaxel meta mqabbel ma' reġim ta' kimoterapija waħedha.

GOG-0218

L-istudju GOG-0218 kien studju bi tliet fergħat, ikkontrollat bil-plaċebo, f'ħafna ċentri, aleatorju, double-blind tal-Fażi III li vvaluta l-effett taż-żieda ta' bevacizumab ma' reġim approvat ta' kimoterapija (carboplatin u paclitaxel) f'pazjenti b'kanċer avvanzat (Stadju IIIB, IIIC u IV skont il-verżjoni tal-istadji tal-FIGO tal-1988) tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew b'kanċer peritoneali primarju.

Pazjenti li kienu ngħataw terapija preċedenti b'bevacizumab jew terapija sistemika preċedenti kontra l-kanċer għall-kanċer tal-ovarji (eż. kimoterapija, terapija b'antikorp monoklonali, terapija b'inibitur tar-riċettur tat-tirożina kinażi, jew terapija bl-ormoni) jew radjoterapija preċedenti lill-addome jew lill-pelvi kienu esklużi mill-istudju.

Total ta' 1873 pazjent kienu randomizzati fi proporzjonijiet indaqs għat-tliet fergħat li ġejjin:

- Fergħa CPP: Ħames ċikli ta' plaċebo (inbeda f'ċiklu 2) f'kombinazzjoni 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
- Fergħa CPB15: Ħames ċikli ta' bevacizumab (15 mg/kg q3w inbeda f'ċiklu 2) f'kombinazzjoni 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
- Fergħa CPB15+: Ħames ċikli ta' bevacizumab (15 mg/kg q3w inbeda f'ċiklu 2) f'kombinazzjoni ma' carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m^2) għal 6 ċikli segwit minn użu kontinwu ta' bevacizumab (15 mg/kg q3w) bħala aġent uniku għal total sa 15-il xahar ta' terapija.

Il-maġġoranza tal-pazjenti li ħadu sehem fl-istudju kienu bojod (87 % fit-tliet fergħat kollha); l-età medjana kienet ta' 60 sena fil-fergħa ta' CPP u ta' CPB15 u ta' 59 sena fil-fergħa ta' CPB15+; u 29 % tal-pazjenti f'CPP jew f'CPB15 u 26 % f'CPB15+ kellhom 'il 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 f'CPB15, 85 % f'CPB15+) segwit minn PPC (16 % f'CPP, 15 % f'CPB15, 13 % f'CPB15+) u f'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 fi stadju III skont FIGO bi tnaqqis ottimali tal-massa tat-tumur b'marda residwa sostanzjali, 40 % kienu Stadju III bi tneħħija inqas minn ottimali, u 26 % kienu pazjenti fi stadju IV.

Il-punt ta' tmiem primarju kien l-PFS abbażi ta' valutazzjoni tal-investigatur tal-progressjoni tal-marda abbażi ta' skans radjoloġiċi jew livelli ta' CA-125, jew deterjorament sintomatiku skont il-

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

Il-prova laħqet l-objettiv primarju tagħha ta' titjib fl-PFS. Meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'kimoterapija (carboplatin u paclitaxel) waħedha f'sitwazzjoni tal-ewwel linja, il-pazjenti li rċevew bevacizumab f'doża ta' 15 mg/kg q3w f'kombinazzjoni ma' kimoterapija u li komplew jingħataw bevacizumab waħdu (CPB15+), kellhom titjib klinikament u statistikament sinifikanti fil-PFS.

F'pazjenti li rċevew bevacizumab waħdu f'kombinazzjoni ma' kimoterapija u ma komplewx jingħataw bevacizumab waħdu (CPB15), ma kien osservat l-ebda benefiċċju kliniku sinifikanti fl-PFS.

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

Tabella 16. Riżultati tal-effikaċja mill-istudju 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 tal-PFS speċifikata mill-protokoll GOG ivvaluta minn investigatur (la ċċensurata għall-progressjonijiet ta' CA-125 u lanqas iċċensurata għal NPT qabel il-progressjoni tal-marda) b'data cut-off tal-informazzjoni fil-25 ta' Frar 2010.
[2]Relattiv għall-fergħa ta' kontroll, proporzjon ta' periklu stratifikat.
[3]Valur-p tat-test log-rank unilaterali.
[4]Soġġett għal-limitu tal-valur-p ta' 0.0116.
[5]Pazjenti b'marda li tista' titkejjel fil-linja bażi.
[6]Analiżi finali tas-sopravivenza globali mwettqa meta 46.9 % tal-pazjenti kienu mietu.

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

- L-analiżi speċifikata mill-protokoll tal-PFS ivvalutata minn investigatur (mingħajr ċensura għall-progressjoni ta' CA-125 jew terapija mhux skont il-protokoll [NPT]) turi proporzjon ta' periklu stratifikat ta' 0.71 (CI ta' 95 %: 0.61-0.83, valur-p tat-test log-rank unilaterali < 0.0001) meta CPB15+ ġie mqabbel ma' CPP, b'PFS medjana ta' 10.4 xahar fil-fergħa ta' CPP u ta' 14.1 xahar fil-fergħa ta' CPB15+.
- L-analiżi primarja tal-PFS ivvalutata minn investigatur (b'ċensura għall-progressjoni ta' CA-125 u NPT) turi proporzjon ta' periklu stratifikat ta' 0.62 (CI: 95 %: 0.52-0.75, valur-p tat-test log-rank unilaterali < 0.0001) meta CPB15+ ġie mqabbel ma' CPP, b'PFS medjana ta' 12.0-il xahar fil-fergħa ta' CPP u ta' 18.2 xahar fil-fergħa ta' CPB15+.

- L-analiżi tal-PFS kif determinata mill-kumitat ta' evalwazzjoni indipendenti (ċensura għal NPT) turi proporzjon ta' periklu stratifikat ta' 0.62 (CI ta' 95 %: 0.50-0.77, valur-p tat-test log-rank unilaterali ta' < 0.0001) meta CPB15+ ġie mqabbel ma' CPP, b'PFS medjana ta' 13.1 fil-fergħa ta' CPP u ta' 19.1 xahar fil-fergħa ta' CPB15+.

Analiżi tas-sottogrupp tal-PFS skont l-istadju tal-marda u l-istat tat-tnaqqis tal-massa tat-tumur huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 17. Dawn ir-riżultati juru r-robustezza tal-analiżi tal-PFS kif muri fit-Tabella 16.

Tabella 17. Riżultati tal-PFS[1] skont l-istadju tal-marda u l-istat tat-tnaqqis tal-massa tat-tumur mill-istudju GOG- 0218

Pazjenti randomizzati 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 randomizzati b'marda fl-istadju III bi tnaqqis subottimali tal-massa tat-tumur[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 randomizzati b'mard fl-istadju 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 tal-PFS speċifikata mill-protokoll GOG ivvaluta minn investigatur (la ċċensurata għall-progressjonijiet ta' CA-125 u lanqas iċċensurata għal NPT qabel il-progressjoni tal-marda) b'data cut-off tal-informazzjoni fil-25 ta' Frar 2010.
[2]B'mard residwu sostanzjali.
[3]3.7 % tal-popolazzjoni globali ta' pazjenti randomizzati kellhom marda tal-istadju IIIB.
[4]Relattiv għall-fergħa ta' kontroll.

BO17707 (ICON7)

BO17707 kien studju miftuħ, ikkontrollat, aleatorju, b'ħafna ċentri, b'żewġ fergħat tal-Fażi III li qabbel l-effett taż-żieda ta' bevacizumab ma' carboplatin flimkien ma' paclitaxel f'pazjenti b'kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew b'kanċer peritoneali primarju tal-istadju I jew IIA skont FIGO (grad 3 jew istoloġija ta' ċelloli ċari biss; n = 142), jew tal-istadju IIB - IV skont FIGO (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 tal-1988.

Pazjenti li kienu ngħataw terapija preċedenti b'bevacizumab jew terapija sistemika preċedenti kontra l-kanċer għall-kanċer tal-ovarji (eż. kimoterapija, terapija b'antikorp monoklonali, terapija b'inibitur tar-riċettur tat-tirożina kinażi, jew terapija bl-ormoni) jew radjoterapija preċedenti lill-addome jew lill-pelvi kienu esklużi mill-istudju.

Total ta' 1528 pazjent kienu randomizzati fi proporzjonijiet indaqs għaż-żewġ fergħat li ġejjin:

- Fergħa ta' CP: Carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m^2) għal 6 ċikli ta' 3 ġimgħat.
- Fergħa ta' 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) sa 12-il xahar (bevacizumab inbeda fit-tieni ċiklu

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 fergħat ta' kura, 25 % tal-pazjenti f'kull fergħa ta' kura kellhom aktar minn 65 sena, u madwar 50 % tal-pazjenti kellhom ECOG PS ta' 1; 7 % tal-pazjenti f'kull fergħa ta' kura kellhom ECOG PS ta' 2. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom EOC (87.7 %) segwit minn PPC (6.9 %) u FTC (3.7 %) jew taħlita tat-tliet oriġini (1.7 %). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu tal-istadju III skont FIGO (it-tnejn ta' 68 %) segwiti mill-istadju IV skont FIGO (13 % u 14 %), l-istadju II skont FIGO (10 % u 11 %) u l-istadju I skont FIGO (9 % u 7 %). Il-maġġoranza tal-pazjenti f'kull fergħa ta' kura (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-fergħat ta' kura; 69 % tal-pazjenti f'kull fergħa ta' kura kellhom adenokarċinoma seruża tat-tip istoloġiku.

Il-punt ta' tmiem primarju kien l-PFS kif ivvalutata mill-investigatur bl-użu ta' RECIST.

Il-prova laħqet l-objettiv primarju tagħha ta' titjib fl-PFS. Meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'kimoterapija (carboplatin u paclitaxel) waħedha bħala trattament tal-ewwel linja, il-pazjenti li rċevew bevacizumab f'doża ta' 7.5 mg/kg q3w f'kombinazzjoni ma' kimoterapija u komplew jingħataw bevacizumab sa 18-il ċiklu kellhom titjib statistikament sinifikanti fl-PFS.

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

Tabella 18. Riżultati tal-effikaċja mill-istudju 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)
Medjana (xhur)	58.0	57.4
Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95 %]	0.99 [0.85; 1.15] valur-p = 0.8910	

[1]F'pazjenti b'marda li tista' titkejjel fil-linja bażi.
[2]Analiżi tal-PFS ivvalutata minn investigatur b'data cut-off għall-informazzjoni fit-30 ta' Novembru 2010.
[3]Analiżi finali tas-sopravivenza globali mwettqa meta 46.7 % tal-pazjenti kienu mietu b'data cut-off għall-informazzjoni fil-31 ta' Marzu 2013.

L-analiżi primarja tal-PFS ivvalutata minn investigatur b'data cut-off għall-informazzjoni fit-28 ta' Frar 2010 turi proporzjon ta' periklu mhux stratifikat ta' 0.79 (CI ta' 95 %: 0.68-0.91, valur-p tat-test log-rank bilaterali ta' 0.0010) b'PFS medjana ta' 16.0 xahar fil-fergħa ta' CP u ta' 18.3 xahar fil-fergħa ta' CPB7.5+.

Analiżi tas-sottogrupp tal-PFS skont l-istadju tal-marda u l-istat tat-tnaqqis tal-massa tat-tumur huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 19. Dawn ir-riżultati juru r-robustezza tal-analiżi primarja tal-PFS kif muri fit-Tabella 18.

Tabella 19. Riżultati tal-PFS[1] skont l-istadju tal-marda u l-istat tat-tnaqqis tal-massa tat-tumur mill-istudju BO17707 (ICON7)

Pazjenti randomizzati 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 randomizzati b'marda fl-istadju III bi tnaqqis subottimali tal-massa tat-tumur[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 randomizzati b'mard fl-istadju 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 tal-PFS ivvalutata minn investigatur b'data cut-off għall-informazzjoni fit-30 ta' Novembru 2010.
[2]Bi jew mingħajr mard residwu makroskopiku.
[3]5.8 % tal-popolazzjoni globali ta' pazjenti randomizzati kellhom marda tal-istadju IIIB.
[4]Relattiv għall-fergħa 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 ta' kanċer peritoneali primarju ġew studjati fi tliet provi tal-Fażi III (AVF4095g, MO22224 u GOG-0213) b'popolazzjonijiet ta' pazjenti u reġimi ta' kimoterapija differenti.

- AVF4095g ivvalutat l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab f'kombinazzjoni ma' carboplatin u gemcitabine, segwit minn bevacizumab bħala aġent uniku f'pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew b'kanċer peritoneali primarju sensittivi għall-platinu.
- GOG-0213 ivvalutat l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab f'kombinazzjoni ma' carboplatin u paclitaxel, segwit minn bevacizumab bħala aġent uniku f'pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew b'kanċer peritoneali primarju sensittiv għall-platinu.
- MO22224 ivvalutat l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab f'kombinazzjoni ma' paclitaxel, topotecan, jew doxorubicin liposomali pegilat f'pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew b'kanċer peritoneali primarju reżistenti għall-platinu.

AVF4095g

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew b'kanċer peritoneali primarju, sensittiv għall-platinu, li ma ngħatawx kimoterapija preċedenti fl-isfond ta' kanċer rikorrenti jew trattament preċedenti b'bevacizumab, kienu studjati fi prova tal-Fażi III, aleatorja, double-blind u kkontrollata bi plaċebo (AVF4095g). L-istudju qabbel l-effett taż-żieda ta' bevacizumab ma' kimoterapija b'carboplatin u gemcitabine u l-kontinwazzjoni ta' bevacizumab bħala aġent uniku sal-progressjoni, ma' carboplatin u gemcitabine waħedhom.

Fl-istudju kienu inklużi biss pazjenti b'karċinoma tal-ovarji, karċinoma peritoneali primarja, jew tat-tubu fallopjan dokumentata b'mod istoloġiku li kienet reġgħet tfaċċat > 6 xhur wara kimoterapija b'bażi ta' platinu li ma kinux irċevew kimoterapija fl-isfond ta' kanċer rikorrenti u li ma kinux ingħataw terapija preċedenti b'bevacizumab jew b'inibituri oħra tal-VEGF jew aġenti mmirati lejn ir-riċetturi tal-VEGF.

Total ta’ 484 pazjent b’mard li jista' jitkejjel kienu randomizzati 1:1 għal wieħed minn dawn:

- Carboplatin (AUC 4, jum 1) u gemcitabine (1,000 mg/m^2 fil-jiem 1 u 8) u plaċebo konkorrenti 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 (AUC 4, jum 1) u gemcitabine (1,000 mg/m^2 fil-jiem 1 u 8) u bevacizumab konkorrenti (15 mg/kg jum 1) 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 ta’ tmiem primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni abbażi ta’ valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta’ RECIST 1.0. modifikat. Punti ta’ tmiem addizzjonali kienu jinkludu r-rispons oġġettiv, it-tul tar-rispons, is-sopravivenza globali u s-sigurtà. Sar ukoll rieżami indipendenti tal-punt ta’ tmiem primarju.

Ir-riżultati ta’ dan l-istudju huma miġbura fil-qosor fit-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)
Mingħajr ċensura 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	
B’ċensura għall-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 tal-PFS dipendenti fuq ir-rikorrenza mill-aħħar terapija b’bażi ta’ platinu huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 21.

Tabella 21. Sopravivenza mingħajr progressjoni skont iż-żmien mill-aħħar terapija b'bażi ta' platinu sar-rikorrenza

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

GOG-0213

GOG-0213, prova aleatorja u miftuħa tal-Fażi III studjat is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew b'kanċer peritoneali primarju, sensittiv għall-platinu, li ma kinux ingħataw kimoterapija preċedenti fl-isfond ta' kanċer rikorrenti. Ma kien hemm l-ebda kriterju ta' esklużjoni għal terapija antianġjoġenika preċedenti. L-istudju vvaluta l-effett taż-żieda ta' bevacizumab ma' carboplatin + paclitaxel u l-kontinwazzjoni ta' bevacizumab bħala aġent uniku sal-progressjoni tal-marda jew sakemm it-tossiċità ma baqgħetx aċċettabbli meta mqabbel ma' carboplatin + paclitaxel waħedhom.

Total ta' 673 pazjent kienu randomizzati fi proporzjonijiet ugwali għaż-żewġ fergħat ta' kura li ġejjin:

- Fergħa ta' CP: Carboplatin (AUC5) u paclitaxel (175 mg/m^2 fil-vina) kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli u sa 8 ċikli.
- Fergħa ta' CPB: Carboplatin (AUC5) u paclitaxel (175 mg/m^2 fil-vina) u bevacizumab konkorrenti (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 sakemm it-tossiċità ma baqgħetx aċċettabbli.

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

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza globali (OS). Il-punt ta' tmiem sekondarju tal-effikaċja ewlieni kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS). Ir-riżultati huma ppreżentati fit-Tabella 22.

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

Punt ta' tmiem 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 tar-reġistrazzjoni)[b]	0.838 [CI 0.693, 1.014]	
valur-p	0.0683	
Punt ta' tmiem 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 determinati mill-investigaturi bl-użu tal-kriterji ta' GOG RECIST (Linja gwida riveduta ta' RECIST (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 platinu qabel ir-reġistrazzjoni f'dan l-istudju għal kull eCRF (formola elettronika tar-rapport tal-każ) u l-istat tat-tnaqqis kirurġiku tal-massa ta' tumur Iva/Le (Iva = randomizzati biex jiġu sottoposti għal ċitoriduzzjoni jew randomizzati biex ma jiġux sottoposti għal ċitoriduzzjoni; Le = mhux kandidati jew ma tawx il-kunsens tagħhom għal ċitoriduzzjoni).
[b]stratifikati skont it-tul tal-intervall mingħajr trattament qabel ir-reġistrazzjoni f'dan l-istudju skont il-formola tar-reġistrazzjoni, u l-istat tat-tnaqqis kirurġika sekondarju tal-massa tat-tumur Iva/Le.

Il-prova laħqet l-objettiv primarju tagħha ta' titjib fl-OS. Trattament b'bevacizumab f'doża ta' 15 mg/kg kull 3 ġimgħat f'kombinazzjoni ma' kimoterapija (carboplatin u paclitaxel) għal 6 u sa 8 ċikli, segwit minn bevacizumab sal-progressjoni tal-marda jew sakemm it-tossiċità ma baqgħetx aċċettabbli wassal, meta d-data ġiet derivata mill-eCRF, għal titjib klinikament sinifikanti u statistikament sinifikanti fl-OS meta mqabbel ma' carboplatin u paclitaxel waħedhom.

MO22224

L-istudju MO22224 evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab f'kombinazzjoni ma' kimoterapija għall-kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer peritoneali primarju reżistenti għall-platinu. Dan l-istudju kien imfassal bħala valutazzjoni miftuħa, aleatorja, b'żewġ fergħat tal-Fażi III ta' bevacizumab flimkien ma' kimoterapija (CT + BV) kontra kimoterapija waħedha (CT).

Total ta' 361 pazjent ħadu sehem f'dan l-istudju u ngħataw kimoterapija (paclitaxel, topotecan, jew doxorubicin liposomali pegilat (PLD) waħedha jew f'kombinazzjoni ma' bevacizumab:

Fergħa ta' CT (kimoterapija waħedha):
- Paclitaxel 80 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini ta' siegħa fil-Jum 1, 8, 15, u 22 kull 4 ġimgħat.
- Topotecan 4 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini ta' nofs siegħa fil-Jum 1, 8, u 15 kull 4 ġimgħat. Inkella, doża ta' 1.25 mg/m^2 setgħet tingħata fuq nofs siegħa fil-Jiem 1-5 kull 3 ġimgħat.
- PLD 40 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini ta' 1 mg/min fil-Jum 1 biss kull 4 ġimgħat. Wara l-Ewwel Ċiklu, il-mediċina setgħet ' tingħata bħala infużjoni ta' siegħa.

Fergħa ta' CT + BV (kimoterapija flimkien ma' bevacizumab):
- Il-kimoterapija magħżula kienet ikkombinata ma' bevacizumab 10 mg/kg fil-vini kull ġimagħtejn (jew bevacizumab 15 mg/kg kull 3 ġimgħat jekk użat f'kombinazzjoni ma' topotecan 1.25 mg/m^2 fil-Jiem 1-5 kull 3 ġimgħat).

Pazjenti eliġibbli kellhom kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer peritoneali primarju li kien ipprogressa fi żmien < 6 xhur wara terapija preċedenti b'bażi ta' platinu li kienet tikkonsisti minn minimu ta' 4 ċikli ta' terapija b'bażi ta' platinu. Il-pazjenti kienu mistennija jgħixu ≥ 12-il ġimgħa u bl-ebda radjoterapija preċedenti lill-pelvi jew lill-addome. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu tal-Istadju IIIC jew tal-Istadju IV skont FIGO. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti fiż-żewġ fergħat kellhom Status tal-Prestazzjoni (PS) skont ECOG ta' 0 (CT: 56.4 % vs. CT + BV: 61.2 %). Il-perċentwali ta' pazjenti b'PS skont ECOG ta' 1 jew ≥ 2 kien ta' 38.7 % u ta' 5.0 % fil-fergħa ta' CT, u ta' 29.8 % u 9.0 % fil-fergħa 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 > 75 sena. Ir-rati globali ta' waqfien minħabba avvenimenti avversi kienu ta' 8.8 % fil-fergħa ta' CT u ta' 43.6 % fil-fergħa ta' CT + BV (il-biċċa l-kbira minħabba avvenimenti avversi tal-Grad 2-3) u ż-żmien medjan sal-waqfien fil-fergħa ta' CT + BV kien ta' 5.2 xahar meta mqabbel ma' 2.4 xahar fil-fergħa ta' CT. Ir-rati ta' waqfien minħabba avvenimenti avversi fis-sottogrupp ta' pazjenti b'età > 65 sena kienu ta' 8.8 % fil-fergħa ta' CT u ta' 50.0 % fil-fergħa ta' CT + BV. L-HR għall-PFS kien ta' 0.47 (CI ta' 95 %: 0.35, 0.62) u ta' 0.45 (CI ta' 95 %: 0.31, 0.67) għas-sottogruppi < 65 u ≥ 65, rispettivament.

Il-punt ta' tmiem primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni, b'punti ta' tmiem sekondarji jinkludu r-rata ta' rispons oġġettiv u s-sopravivenza globali. Ir-riżultati huma ppreżentati fit-Tabella 23.

Tabella 23. Riżultati tal-Effikaċja mill-Istudju MO22224

Punt ta' Tmiem Primarju		
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni*		
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
Medjana (xhur)	3.4	6.7
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95 %)	0.379 [0.296, 0.485]	
valur-p	< 0.0001	
Punti ta' Tmiem 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 medjana (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 saret b'data cut-off għall-informazzjoni fl-14 ta' Novembru 2011.
**Pazjenti Randomizzati b'Marda li Tista' Titkejjel fil-Linja Bażi.
***L-analiżi finali tas-sopravivenza globali saret meta kienu osservati 266 mewt, li jirrappreżentaw 73.7 % tal-pazjenti rreġistrati.

Il-prova laħqet l-objettiv primarju tagħha ta' titjib fl-PFS. Meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'kimoterapija (paclitaxel, topotecan jew PLD) waħedha fi sfond ta' reżistenza għall-platinu rikorrenti, il-pazjenti li ngħataw bevacizumab f'doża ta' 10 mg/kg kull ġimagħtejn (jew 15 mg/kg kull 3 ġimgħat jekk intuża f'kombinazzjoni ma' 1.25 mg/m^2 ta' topotecan fil-Jiem 1-5 kull 3 ġimgħat) f'kombinazzjoni ma' kimoterapija u komplew jingħataw bevacizumab sal-progressjoni tal-marda jew sakemm it-tossiċità ma baqgħetx aċċettabbli, kellhom titjib statistikament sinifikanti fl-PFS. L-analiżi

esploratorja tal-PFS u tal-OS skont il-koorti ta' kimoterapija (paclitaxel, topotecan u PLD) huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 24.

Tabella 24. Analiżi esploratorja tal-PFS u tal-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 f'kombinazzjoni 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 aleatorja, miftuħa, b'erba' fergħat, b'ħafna ċentri tal-Fażi III.

Total ta' 452 pazjent kienu randomizzati biex jingħataw jew:

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

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

- Paclitaxel 175 mg/m^2 fil-vini fuq medda ta' 3 sigħat fil-Jum 1 u topotecan 0.75 mg/m^2 fil-vini fuq medda ta' nofs siegħa fil-Jiem 1-3 (q3w)

- Paclitaxel 175 mg/m^2 fil-vini fuq medda ta' 3 sigħat fil-Jum 1 u topotecan 0.75 mg/m^2 fil-vini fuq medda ta' nofs siegħa fil-Jiem 1-3 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg fil-vini fil-Jum 1 (q3w)

Il-pazjenti eliġibbli kellhom karċinoma taċ-ċellola skwamużi, 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 preċedenti b'bevacizumab jew b'inibituri oħra ta' VEGF jew aġenti mmirati lejn ir-riċetturi ta' VEGF.

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

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

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza globali. Il-punti ta' tmiem sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu s-sopravivenza mingħajr progressjoni u r-rata ta' rispons oġġettiv. Ir-riżultati mill-analiżi primarja u mill-analiżi ta' segwitu huma ppreżentati skont it-trattament b'bevacizumab u skont it-trattament tal-prova fit-Tabella 25 u t-Tabella 26, rispettivament.

Tabella 25. Riżultati tal-effikaċja mill-istudju GOG-0240 bi trattament b'bevacizumab

	Kimoterapija (n = 225)	**Kimoterapija + bevacizumab (n = 227)**
Punt ta' tmiem primarju		
Sopravivenza Globali - Analiżi primarja[6]		
Medjana (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]		
Medjana (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 ta' tmiem 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]		
Rispondenti (rata ta' rispons[2)]	76 (33.8 %)	103 (45.4 %)
CI ta' 95 % għar-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 ta' Kaplan-Meier.
[2] Pazjenti u perċentwal ta' pazjenti bl-aħjar rispons globali ta' CR jew PR ikkonfermat; perċentwal ikkalkulat fuq pazjenti b'marda li setgħet titkejjel fil-linja bażi.
[3]CI ta' 95 % għal binomju ta' kampjun wieħed bl-użu tal-metodu Pearson-Clopper.
[4]Madwar CI ta' 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 għall-informazzjoni fit-12 ta' Diċembru 2012 u hija meqjusa l-analiżi finali.
[7]Analiżi ta' segwitu saret b'data cut-off għall-informazzjoni fis-7 ta' Marzu 2014.
[8]Valur-p muri għal skop deskrittiv biss.

Tabella 26. Riżultati tas-sopravivenza globali mill-istudju GOG-0240 skont it-trattament tal-prova

Tqabbil 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. L-ebda 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-il xahar; p = 0.0584)
	Topotecan + Paclitaxel	0.76 (0.55, 1.06) (14.9 vs. 11.9 xahar; p = 0.1061)	0.79 (0.59, 1.07) (16.2 vs. 12.0-il xahar; p = 0.1342)
Topotecan + Paclitaxel vs. Cisplatin + Paclitaxel	Bevacizumab	1.15 (0.82, 1.61) (14.9 vs. 17.5-il xahar; p = 0.4146)	1.15 (0.85, 1.56) (16.2 vs. 17.5-il xahar; p = 0.3769)
	L-ebda bevacizumab	1.13 (0.81, 1.57) (11.9 vs.14.3-il xahar; p = 0.4825)	1.08 (0.80, 1.45) (12.0 vs. 15.0-il xahar; p = 0.6267)

[1]Analiżi primarja twettqet b'data cut-off għall-informazzjoni fit-12 ta' Diċembru 2012 u hija meqjusa l-analiżi finali.
[2]Analiżi ta' segwitu twettqet b'data cut-off għall-informazzjoni fis-7 ta' Marzu 2014; il-valuri-p kollha huma murija għal skop deskrittiv biss.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Glijoma ta' grad għoli

F'żewġ studji preċedenti li fihom ħadu sehem total ta' 30 tifel u tifla b'età ta' > 3 snin bi glijoma ta' grad għoli li rkadiet jew progressiva ma kinitx osservata attività antitumorali meta ġew ittrattati b'bevacizumab u irinotecan (CPT 11). M'hemmx tagħrif biżżejjed biex jiġu ddeterminati s-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fi tfal li għadhom kif ġew dijanjostikati bi glijoma ta' grad għoli.

- Fi studju b'fergħa waħda (PBTC-022), 18-il tifel u tifla bi glijoma ta' grad għoli rikorrenti jew progressiva mhux fil-pons (inklużi 8 bi glijoblastoma [Grad IV skont id-WHO], 9 b'astroċitoma anaplastika [Grad III] u wieħed jew waħda b'oligodendroglijoma anaplastika [Grad III]) kienu ttrattati b'bevacizumab (10 mg/kg) ġimagħtejn 'il bogħod minn xulxin u mbagħad b'bevacizumab f'kombinazzjoni ma' CPT-11 (125-350 mg/m^2) 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'indeboliment newroloġiku akut.

- F'serje retrospettiva b'istituzzjoni waħda, 12-il tifel u tifla konsekuttivi (2005 sa 2008) bi glijoma ta' grad għoli li rkadiet jew progressiva (3 bi grad IV skont id-WHO, 9 tal-Grad III) kienu ttrattati b'bevacizumab (10 mg/kg) u irinotecan (125 mg/m^2) kull ġimagħtejn. Ma kien hemm l-ebda rispons komplut u żewġ risponsi parzjali (kriterji Macdonald).

Fi studju randomizzati tal-fażi II (BO25041), total ta’ 121 pazjent b’età minn ≥ 3 snin sa < 18-il sena bi glijoma ta’ grad għoli (HGG) ċerebellari jew pedunkulari supratentorjali jew infratentorjali li kienet għadha kif ġiet dijanjostikata kienu ttrattati b’terapija ta’ radjazzjoni (RT) wara l-kirurġija u temozolomide (T) aġġuvanti bi u mingħajr bevacizumab: 10 mg/kg kull ġimgħatejn fil-vini.

L-istudju ma laħaqx il-punt ta’ tmiem primarju tiegħu li juri titjib sinifikanti fis-sopravivenza mingħajr avvenimenti (EFS) (ivvalutata mill-Kumitat Ċentrali tar-Rieżami tar-Radjoloġija (CRRC) meta bevacizumab ġie miżjud mal-fergħa 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 ta’ tmiem sekondarji kollha (EFS ivvalutata minn investigatur, u ORR u OS) kienu konsistenti u ma wrew l-ebda titjib assoċjat maż-żieda ta’ bevacizumab mal-fergħa ta’ RT/T meta mqabbel mal-fergħa ta’ RT/T waħdu.

Iż-żieda ta’ bevacizumab ma’ RT/T ma wrietx benefiċċju kliniku fl-istudju BO25041 fuq 60 tifel u tifla li setgħu jiġu vvalutati bi glijoma ta’ grad għoli (HGG) ċerebellari jew pedunkulari supratentorjali jew infratentorjali li kienet għadha kif ġiet dijanjostikata (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Sarkoma tat-tessut artab

Fi studju aleatorju tal-fażi II (BO20924) total ta’ 154 pazjent b’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 skont l-istandard ta’ kura (Induzzjoni b’IVADO/IVA+/- terapija lokali segwit minn vinorelbine u cyclophosphamide ta’ manutenzjoni) 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 ta’ tmiem primarju tal-EFS minn rieżami ċentrali indipendenti ma weriex differenza statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ fergħat ta’ kura, b’HR ta’ 0.93 (CI ta’ 95 %: 0.61, 1.41; valur-p = 0.72). Id-differenza f’ORR għal kull analiżi ċentrali indipendenti kienet ta’ 18 % (CI: 0.6 %, 35.3 %) bejn iż-żewġ fergħat ta’ kura fil-ftit pazjenti li kellhom tumur li seta’ jiġi vvalutat 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-fergħa tal-kimoterapija u 34/63 pazjent (54.0 %, CI ta’ 95 %: 40.9 %, 66.6 %) fil-fergħa ta’ BV + kimoterapija. L-analiżi tas-Sopravivenza Globali (OS - Overall Survival) finali ma wriet l-ebda benefiċċju kliniku sinifikanti taż-żieda ta’ bevacizumab ma’ kimoterapija f’din il-popolazzjoni ta’ pazjenti.

Iż-żieda ta’ bevacizumab mal-istandard ta’ kura ma wrietx benefiċċju kliniku fil-prova klinika BO20924, fuq 71 tifel u tifla (b’età bejn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena) b’rabdomijosarkoma metastatika u sarkoma tat-tessut artab mhux rabdomijosarkoma li setgħu jiġu vvalutati (ara taqsima 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-inċidenza ta’ avvenimenti avversi, inklużi avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji tal-grad ≥ 3, kienet simili bejn iż-żewġ fergħat ta’ kura. Ma kien hemm l-ebda avveniment avvers li wassal għall-mewt f’ebda fergħa ta’ kura; l-imwiet kollha kienu attribwiti għall-progressjoni tal-marda. Iż-żieda ta’ bevacizumab ma’ kura skont l-istandard ta’ kura multimodali dehret li kienet ittollerata f’din il-popolazzjoni pedjatrika.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

It-tagħrif farmakokinetiku għal bevacizumab huwa disponibbli minn għaxar provi kliniċi f’pazjenti b’tumuri solidi. Fil-provi kliniċi kollha, bevacizumab ingħata bħala infużjoni fil-vini. Ir-rata ta’ infużjoni kienet ibbażata fuq it-tollerabilità, b’tul ta’ infużjoni fil-bidu ta’ 90 minuta. Il-farmakokinetika ta’ bevacizumab kienet lineari f’dożi bejn 1 u 10 mg/kg.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Valutazzjoni tal-metaboliżmu ta' bevacizumab fil-fniek wara doża waħda fil-vini ta' 125I-bevacizumab indikat li l-profil metaboliku kien simili għal dak mistenni minn molekula IgG nattiva li ma tintrabatx ma' VEGF. Il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni ta' bevacizumab huma simili għall-IgG endoġena jiġifieri primarjament permezz ta' kataboliżmu proteolitiku mal-ġisem kollu, inkluż ċelloli tal-endoteljali, u ma jiddependux primarjament fuq l-eliminazzjoni mill-kliewi u mill-fwied. L-irbit tal-IgG mar-riċettur ta' FcRn iwassal għal protezzjoni kontra l-metaboliżmu ċellulari u n-nofs ħajja terminali twila.

Eliminazzjoni

Il-valur tat-tneħħija huwa, bejn wieħed u ieħor, ta' 0.188 u ta' 0.220 L/kuljum għal pazjenti nisa u rġiel, rispettivament. Wara aġġustament għall-piż tal-ġisem, pazjenti rġiel kellhom tneħħija ta' bevacizumab ogħla (+ 17 %) min-nisa. Skont il-mudell b'żewġ kompartimenti, in-nofs ħajja tal-eliminazzjoni hija ta' 18-il jum għal pazjenta femminili tipika u ta' 20 jum għal pazjent maskili tipiku.

Albumina baxxa u piż għoli tat-tumur ġeneralment jindikaw is-severità tal-marda. It-tneħħija ta' bevacizumab kienet madwar 30 % aktar mgħaġġla f'pazjenti b'livelli baxxi ta' albumina fis-serum u 7 % aktar mgħaġġla f'individwi b'piż ogħla tat-tumur meta mqabbel ma' pazjent tipiku b'valuri medjani ta' albumina u ta' piż tat-tumur.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Il-farmakokinetika tal-popolazzjoni ġiet analizzata f'pazjenti adulti u pedjatriċi sabiex jiġu vvalutati l-effetti tal-karatteristiċi demografiċi. Fl-adulti r-riżultati ma wrew l-ebda differenza sinifikanti fil-farmakokinetika ta' bevacizumab fir-rigward tal-età.

Indeboliment tal-kliewi

Peress li l-kliewi mhumiex l-organu primarju għall-metaboliżmu jew għall-eskrezzjoni ta' bevacizumab, ma sarux provi sabiex tiġi investigata l-farmakokinetika ta' bevacizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Peress li l-fwied mhuwiex l-organu primarju għall-metaboliżmu jew għall-eskrezzjoni ta' bevacizumab, ma sarux provi sabiex tiġi investigata l-farmakokinetika ta' bevacizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' bevacizumab ġiet ivvalutata f'152 tifel u tifla, adolexxenti u żagħżagħ (7 xhur sa 21 sena, 5.9 sa 125 kg) f'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, b'tendenza ta' esponiment aktar baxx hekk kif il-piż tal-ġisem jonqos. L-età ma kinitx assoċjata mal-farmakokinetika ta' bevacizumab meta tqies il-piż tal-ġisem.

Il-farmakokinetika ta' bevacizumab kienet ikkaratterizzata tajjeb permezz tal-mudell tal-PK tal-popolazzjoni pedjatrika fuq 70 pazjent fl-Istudju BO20924 (minn 1.4 sa 17.6 sena; minn 11.6 sa 77.5 kg) u 59 pazjent fl-Istudju BO25041 (minn sena sa sbatax-il sena; minn 11.2 sa 82.3 kg). Fl-Istudju BO20924, l-esponiment għal bevacizumab kien ġeneralment aktar baxx meta mqabbel ma' pazjent adult tipiku bl-istess doża. Fl-Istudju BO25041, l-esponiment għal bevacizumab kien ġeneralment simili meta mqabbel ma' adult tipiku bl-istess doża. Fiż-żewġ studji, l-esponiment għal bevacizumab kellu t-tendenza li jkun aktar baxx kif il-piż tal-ġisem jonqos.

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

Fi studji li damu għaddejjin sa 26 ġimgħa fuq xadini ċinomolgi, ġiet osservata displasija physeal fi frieħ tal-annimali b'ipofisi miftuħa, f'konċentrazzjonijiet medji ta' bevacizumab fis-serum taħt il-konċentrazzjonijiet medji terapewtiċi fis-serum mistennija fil-bniedem. Fil-fniek, bevacizumab intwera li jinibixxi l-fejqan tal-feriti f'dożi inqas mid-doża klinika proposta. L-effetti fuq il-fejqan tal-feriti ntwerew li kienu kompletament riversibbli.

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

Ma sarux studji speċifiċi fuq l-annimali biex jiġi vvalutat l-effett fuq il-fertilità. Madanakollu huwa mistenni li jkun hemm effett avvers fuq il-fertilità tan-nisa minħabba li studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti fl-annimali wrew inibizzjoni tal-maturazzjoni tal-follikuli ovarji u tnaqqis/nuqqas tal-corpora lutea u tnaqqis assoċjat fil-piż tal-ovarji u tal-utru, kif ukoll tnaqqis fl-għadd ta' ċikli menstruwali.

Bevacizumab intwera li kien embrijotossiku u teratoġeniku meta ngħata lill-fniek. L-effetti osservati kienu jinkludu tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-omm u tal-fetu, żieda fin-numru ta' riassorbiment tal-fetu u żieda fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet grossi u skeletali speċifiċi fil-feti. Eżiti avversi fil-fetu kienu osservati fid-dożi kollha ttestjati, li minnhom l-aktar doża baxxa rriżultat f'konċentrazzjonijiet medji fis-serum ta' madwar 3 darbiet akbar milli fil-bnedmin li ngħataw 5 mg/kg kull ġimagħtejn. Informazzjoni dwar il-malformazzjonijiet fil-fetu osservati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq huma pprovduti f'sezzjoni 4.6 u 4.8.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trealosju Diidrat
Fosfat tas-sodju monobasiku monoidrat
Fosfat tad-Disodju
Polisorbat 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 dipendenti fuq il-konċentrazzjoni meta ġie dilwit ma' soluzzjonijiet tal-glukożju (5 %).

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

<u>Kunjett mhux miftuħ</u>

36 xahar

Prodott mediċinali dilwit

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 30 ġurnata f'temperatura ta' bejn 2°C u 8°C u 48 siegħa addizzjonali f'temperatura li ma taqbiżx 30°C f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) ta' klorur tas-sodju. Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-ħinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet huma r-responsabiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2˚C u 8˚C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx seħħet f'kundizzjonijiet asettiċi vvalidati u kkontrollati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C).
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjetti 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

Soluzzjoni ta' 4 mL f'kunjett (ħġieġ tat-Tip I) b'tapp (gomma tal-klorobutil) li fiha 100 mg ta' bevacizumab.
Soluzzjoni ta' 16 mL f'kunjett (ħġieġ tat-Tip I) b'tapp (gomma tal-klorobutil) li fiha 400 mg ta' bevacizumab.

Pakkett ta' kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Tħawwadx il-kunjett.

Oyavas għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħħa li juża teknika asettika sabiex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni ppreparata. Għandhom jintużaw labra u siringa sterili biex jiġi ppreparat Oyavas.

L-ammont ta' bevacizumab meħtieġ għandu jinġibed u jiġi dilwit sal-volum tal-għoti meħtieġ b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) klorur tas-sodju. Il-konċentrazzjoni tas-soluzzjoni finali ta' bevacizumab għandha tinżamm fil-firxa ta' bejn 1.4 mg/mL u 16.5 mg/mL. Fil-maġġoranza tal-każijiet l-ammont neċessarju ta' Oyavas jista' jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) ta' klorur tas-sodju sa volum totali ta' 100 mL.

Ma ġiet osservata l-ebda inkompatibbiltà bejn Oyavas u boroż jew settijiet għall-infużjoni tal-klorur tal-polivinil jew tal-polivinil.

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal xi frak jew tibdil fil-kulur qabel l-għoti.

Peress li l-prodott ma fihx preservattivi, Oyavas 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Il-Ġermanja

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

EU/1/20/1510/001 - 100 mg/4 mL
EU/1/20/1510/002 - 400 mg/16 mL

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Marzu 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

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edifício GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spanja

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

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edifício GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spanja

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

Prodott mediċinali jingħata b'riċetta speċjali u ristretta tat-tabib (ara l-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 EFFETTIV 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 l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi mmodifikat speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/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 IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Oyavas 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
bevacizumab

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

Kull kunjett ta' konċentrat fih 100 mg ta' bevacizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Trealosju diidrat, fosfat tas-sodju monobasiku monoidrat, fosfat tad-disodju, polisorbat 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-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Il-Ġermanja

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

EU/1/20/1510/001

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

Oyavas 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 IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Oyavas 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
bevacizumab

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

Kull kunjett ta' konċentrat fih 400 mg ta' bevacizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Trealosju diidrat, fosfat tas-sodju monobasiku monoidrat, fosfat tad-disodju, polisorbat 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-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Il-Ġermanja

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

EU/1/20/1510/002

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

Oyavas 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

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

1. X'inhu Oyavas u għalxiex jintuża

Oyavas fih is-sustanza attiva bevacizumab, li hija antikorp monoklonali umanizzat (tip ta' proteina li normalment tiġi magħmula mis-sistema immunitarja biex tgħin tiddefendi lill-ġisem minn infezzjoni u kanċer). Bevacizumab jintrabat b'mod selettiv ma' proteina msejħa fattur ta' tkabbir tal-endotelju vaskulari uman (VEGF), li tinstab fuq il-kisja tal-vażi tad-demm u dawk limfatiċi fil-ġisem. Il-proteina VEGF tgħin sabiex il-vażi tad-demm jikbru ġewwa t-tumuri; dawn il-vażi tad-demm jipprovdu nutrijenti u ossiġnu lit-tumur. Meta bevacizumab jeħel ma' VEGF, dan iwaqqaf lit-tumur milli jikber billi jimblokka t-tkabbir tal-vażi tad-demm li jipprovdu n-nutrijenti u l-ossiġnu lit-tumur.

Oyavas huwa mediċina li tintuża għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer avvanzat fil-musrana l-kbira, jiġifieri fil-kolon jew fir-rektum. Oyavas jingħata f'kombinazzjoni ma' trattament kimoterapewtiku li fih mediċina b'bażi ta' fluworopirimidina.

Oyavas jintuża wkoll għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer metastatiku tas-sider. Meta jintuża għal pazjenti b'kanċer tas-sider, jingħata ma' prodott mediċinali kimoterapewtiku msejjaħ paclitaxel jew capecitabine.

Oyavas jintuża wkoll għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer avvanzat taċ-ċelloli mhux żgħar tal-pulmun. Oyavas jingħata f'kombinazzjoni ma' reġim ta' kimoterapija b'bażi ta' platinu.

Oyavas jintuża wkoll għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer avvanzat taċ-ċelloli mhux żgħar tal-pulmun meta ċ-ċelloli tal-kanċer ikollhom mutazzjonijiet speċifiċi f'proteina msejħa riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali (EGFR). Oyavas jingħata f'kombinazzjoni ma' erlotinib.

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

Oyavas jintuża wkoll għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer avvanzat tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew b'kanċer peritoneali primarju. Meta jintuża għal pazjenti b'kanċer tal-epitelju tal-ovarji,

tat-tubu fallopjan, jew b'kanċer peritoneali primarju, jingħata f'kombinazzjoni ma' carboplatin u paclitaxel.

Meta jintuża għal dawk il-pazjenti adulti b'kanċer avvanzat tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew b'kanċer peritoneali primarju li l-marda tagħhom reġgħet tfaċċat mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar darba li ġew ittrattati b'reġim ta' kimoterapija li kien fih aġent tal-platinu, Oyavas jingħata f'kombinazzjoni 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 b'kanċer peritoneali primarju li l-marda tagħhom reġgħet tfaċċat qabel ma jkunu għaddew 6 xhur mill-aħħar darba li ġew ittrattati b'reġim ta' kimoterapija li fih aġent tal-platinu, Oyavas jingħata f'kombinazzjoni ma' topotecan, jew ma' doxorubicin liposomali pegilat.

Oyavas jintuża wkoll għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru. Oyavas jingħata f'kombinazzjoni ma' paclitaxel u cisplatin jew, alternattivament, ma' paclitaxel u topotecan lil pazjenti li ma jistgħux jingħataw terapija b'bażi ta' platinu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Oyavas

Tużax Oyavas:
- jekk inti allerġiku għal bevacizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allerġiku għall-prodotti derivati minn ċelloli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO) jew għal xi antikorp rikombinati uman jew umanizzat ieħor.
- jekk inti tqila.

Twissijiet u prekawzjonijiet
Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Oyavas:

- Oyavas jista' jżid ir-riskju tal-iżvilupp ta' perforazzjonijiet fil-ħajt tal-musrana. Jekk għandek kundizzjonijiet li jikkawżaw infjammazzjoni addominali (eż. divertikulite, ulċeri fl-istonku, kolite assoċjata mal-kimoterapija), iddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

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

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

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

- Oyavas jista' jżid l-inċidenza ta' pressjoni għolja. Jekk għandek pressjoni għolja li mhijiex ikkontrollata sew b'mediċini għall-pressjoni għolja, ikkonsulta lit-tabib tiegħek għax huwa importanti li taċċerta ruħek li l-pressjoni tad-demm tiegħek hija taħt kontroll qabel tibda l-kura b'Oyavas.

- Jekk għandek jew qatt kellek anewriżma (tkabbir u indeboliment ta' ħajt ta' vaż tad-demm) jew tiċrita f'ħajt ta' vaż tad-demm.

- Oyavas iżid 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' vaż tad-demm) jista' jiżdied jekk għandek aktar minn 65 sena, jekk għandek id-dijabete jew jekk kellek emboli tad-demm fl-arterji tiegħek qabel. Kellem lit-tabib tiegħek peress li emboli tad-demm jistgħu jwasslu għal attakk tal-qalb u puplesija.

- Oyavas jista' jżid ukoll ir-riskju li jiżviluppaw emboli tad-demm fil-vini tiegħek (tip ta' vaż tad-demm).

- Oyavas jista' jikkawża emorraġija, speċjalment emorraġija relatata mat-tumur. Ikkonsulta lit-tabib tiegħek jekk inti jew il-familja tiegħek għandkom it-tendenza li tbatu minn problemi ta' emorraġija jew qed tieħu mediċini li jraqqu d-demm għal kwalunkwe raġuni.

- Oyavas jista' jikkawża emorraġija ġewwa u madwar moħħok. Jekk għandek kanċer metastatiku li jaffettwalek moħħok, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

- Oyavas jista' jżid ir-riskju ta' emorraġija fil-pulmun tiegħek, inkluż li tisgħol jew tobżoq id-demm. Jekk innotajt dan qabel tkellem mat-tabib tiegħek.

- Oyavas jista' jżid ir-riskju ta' indeboliment tal-qalb. Huwa importanti li t-tabib tiegħek ikun jaf jekk qatt ingħatajt antraċiklini (pereżempju doxorubicin, tip speċifiku ta' kimoterapija użat fil-kura ta' xi kanċers) jew ingħatajt radjoterapija f'sidrek, jew jekk għandek mard tal-qalb.

- Oyavas tista' tikkawża infezzjonijiet u tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (tip ta' ċellola tad-demm importanti għall-protezzjoni tiegħek kontra l-batterji).

- Oyavas jista' jikkawża sensittività eċċessiva (inkluż xokk anafilattiku) u/jew reazzjonijiet għall-infużjoni (reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni tal-mediċina tiegħek). Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier jekk fil-passat kellek problemi wara injezzjonijiet, bħal sturdament/sensazzjoni li se jħossok ħażin, qtugħ ta' nifs, nefħa jew raxx fuq il-ġilda.

- Effett sekondarju newroloġiku rari msejjaħ sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES) ġie assoċjat ma' kura b'Oyavas. Jekk ikollok uġigħ ta' ras, tibdil fil-vista, konfużjoni jew aċċessjoni bi jew mingħajr pressjoni għolja, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

- Kien hemm rapporti ta' osteonekrożi tat-tessut tal-għadam minbarra fix-xedaq f'pazjenti b'età inqas minn 18-il sena meta ttrattati b'Oyavas. Uġigħ fil-ħalq, fis-snien u/jew fix-xedaq, nefħa jew ulċeri fil-ħalq, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew snien jiċċaqilqu jistgħu jkunu sinjali u sintomi ta' ħsara fl-għadam tax-xedaq (osteonekrożi). Għid lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk tesperjenza xi wieħed minnhom.

Kellem lit-tabib tiegħek anke jekk dawn id-dikjarazzjonijiet ta' hawn fuq kienu jgħoddu għalik biss fil-passat.
Qabel ma tingħata Oyavas jew waqt li tkun qed tingħata kura b'Oyavas:
- jekk għandek jew kellek uġigħ fil-ħalq, fis-snien u/jew fix-xedaq, nefħa jew ulċeri fil-ħalq, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew snien jiċċaqilqu għid lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih.
- jekk għandek bżonn tagħmel trattament invasiv fis-snien jew kirurġija fis-snien, għid lid-dentist tiegħek li inti tingħata kura b'Oyavas, speċjalment jekk tkun qed tingħata wkoll jew tkun ingħatajt injezzjoni ta' bisfosfonat fid-demm.

Tista' tingħata parir biex issirlek vista tas-snien qabel tibda l-kura b'Oyavas.

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

- Infezzjoni jew infjammazzjoni fil-boċċa tal-għajn,
- Ħmura fl-għajn, frak żgħir jew żlieġa fil-vista tiegħek ġa), uġigħ fl-għajn,
- Tara leħħiet ta' dawl flimkien ma' żlieġa, li jipprogressaw għal xi telf mill-vista tiegħek,
- Żieda fil-pressjoni tal-għajn,
- Emorraġija fl-għajn.

Tfal u adolexxenti
L-użu ta' Oyavas mhux rakkomandat fit-tfal u fl-adolexxenti ta' inqas minn 18-il sena peress li s-sigurtà u l-benefiċċju ma ġewx determinati f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti.

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

Il-kombinazzjoni ta' Oyavas ma' mediċina oħra msejħa sunitinib malate (preskritta għall-kanċer tal-kliewi u għall-kanċer gastrointestinali) tista' tikkawża effetti sekondarji serji. Iddiskuti mat-tabib tiegħek biex tkun ċert li ma tħallatx dawn il-mediċini.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża terapiji b'bażi ta' platinu jew taxane għal kanċer tal-pulmun jew għal kanċer metastatiku tas-sider. Dawn it-terapiji f'kombinazzjoni ma' Oyavas jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji serji.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tingħata jew ingħatajt dan l-aħħar radjoterapija.

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

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

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

Oyavas jista' jaffettwa ħażin il-fertilità tan-nisa. Tkellem mat-tabib tiegħek għal aktar tagħrif.

Nisa qabel il-menopawża (nisa li għandhom ċiklu mestrwali) jistgħu jinnotaw li l-mestrwazzjonijiet tagħhom isiru rregolari jew jinqabżu u jista' jkollhom fertilità mnaqqsa. Jekk qed tippjana li jkollok it-tfal għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel tibda l-kura tiegħek.

Sewqan u tħaddim tal-magni
Oyavas ma ntweriex li jaffettwalek il-ħila li ssuq jew tħaddem għodda jew magni. Madankollu, kien hemm rapporti ta' ngħas u ħass ħażin bl-użu ta' Oyavas. Jekk tesperjenza sintomi li jaffettwawlek il-vista jew il-konċentrazzjoni tiegħek, jew il-ħila tiegħek li tirreaġixxi, issuqx jew tħaddem magni sakemm is-sintomi jgħaddu għal kollox.

Oyavas fih is-sodju
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodju'.

3. Kif għandek tuża Oyavas

Dożaġġ u frekwenza tal-għoti

Id-doża ta' Oyavas li għandek bżonn tiddependi fuq il-piż tiegħek u fuq it-tip ta' kanċer li se jiġi ttrattat. Id-doża rakkomandata hija ta' 5 mg, ta' 7.5 mg, ta' 10 mg jew ta' 15 mg għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem tiegħek. It-tabib tiegħek jippreskrivilek doża ta' Oyavas li hija tajba għalik. Il-kura b'Oyavas tingħatalek darba kull ġimagħtejn jew kull tliet ġimgħat. L-għadd ta' infużjonijiet li tingħata jiddependi fuq kif tirrispondi għall-kura; għandek tkompli tirċievi din il-mediċina sakemm Oyavas ma jibqax iwaqqaf it-tumur tiegħek milli jikber. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

Mod ta' kif u mnejn jingħata

Tħawwadx il-kunjett. Oyavas huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Skont id-doża preskritta lilek, ftit mill-kontenut tal-kunjett ta' Oyavas, jew il-kunjett kollu, jiġi dilwit b'soluzzjoni ta' klorur tas-sodju qabel l-użu. Tabib jew infermier jagħtik din is-soluzzjoni dilwita ta' Oyavas permezz ta' infużjoni fil-vini (drip fil-vina tiegħek). L-ewwel infużjoni tingħatalek fuq medda ta' 90 minuta. Jekk din tkun ittollerata sew, it-tieni infużjoni tista' tingħata fuq medda ta' siegħa. Infużjonijiet oħra jistgħu jingħatawlek fuq medda ta' nofs siegħa.

L-għoti ta' Oyavas għandu jitwaqqaf temporanjament

- jekk tiżviluppa pressjoni tad-demm għolja ħafna li teħtieġ li tiġi ttrattata b'mediċini għall-pressjoni għolja,
- jekk għandek problemi bil-fejqan tal-feriti wara operazzjoni,
- jekk tagħmel operazzjoni.

L-għoti ta' Oyavas għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk tiżviluppa

- pressjoni tad-demm għolja ħafna li ma tistax tiġi kkontrollata b'mediċini għall-pressjoni għolja; jew żieda f'daqqa u serja fil-pressjoni tad-demm,
- il-preżenza ta' proteini fl-awrina tiegħek flimkien ma' nefħa f'ġismek,
- perforazzjoni fil-ħajt tal-musrana tiegħek,
- konnessjoni mhux normali qisha tubu jew passaġġ bejn il-kanal tan-nifs u l-esofagu, bejn l-organi interni u l-ġilda, bejn il-vaġina u xi parti oħra tal-musrana jew bejn tessuti oħrajn li normalment mhumiex konnessi (fistuli), u t-tabib tiegħek iqis li dawn huma serji,
- infezzjonijiet serji tal-ġilda jew tat-tessuti ta' taħt il-ġilda,
- emboli fl-arterji tiegħek,
- emboli fil-vażi tad-demm tal-pulmun tiegħek,
- kwalunkwe emorraġija serja.

Jekk tingħata aktar Oyavas milli suppost

- tista' taqbdek emigranja qawwija. Jekk jiġrilek hekk għandek tkellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tieħu doża ta' Oyavas

- it-tabib tiegħek jiddeċiedi meta għandek tingħata d-doża li jmiss ta' Oyavas. Għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Jekk twaqqaf it-trattament b'Oyavas

Jekk twaqqaf il-kura b'Oyavas dan jista' jwaqqaf l-effett fuq l-iżvilupp tat-tumur. Twaqqafx il-kura b'Oyavas 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.

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

Reazzjonijiet allerġiċi
Jekk ikollok reazzjoni allerġika, għid lit-tabib tiegħek jew lil membru tal-persunal mediku minnufih. Is-sinjali jistgħu jinkludu diffikultà biex tieħu n-nifs jew uġigħ fis-sider. Tista' tesperjenza wkoll ħmura jew fwawar fil-ġilda jew raxx, tkexkix ta' bard u tregħid, tħossok ma tiflaħx (dardir) jew tirremetti, 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 serji, li jistgħu jkunu **komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10), jinkludu:

- pressjoni tad-demm għolja,
- sensazzjoni ta' tnemnim jew tingiż fl-idejn jew is-saqajn,
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli fid-demm, inkluż ċelloli bojod li jgħinu biex jiġġieldu kontra l-infezzjonijiet (dan jista' jkun akkumpanjat minn deni), u ċelloli li jgħinu d-demm jagħqad,
- tħossok debboli u bla enerġija,
- għeja,
- dijarea, dardir, rimettar u uġigħ addominali.

Effetti sekondarji serji, li jistgħu jkunu **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10), jinkludu:

- 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),
- perforazzjoni tal-musrana,
- emorraġija, inkluż emorraġija fil-pulmun f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelloli żgħar,
- imblokkar tal-arterji kkawżat minn embolu tad-demm,
- imblokkar tal-vini kkawżat minn embolu tad-demm,
- imblokkar tal-vażi tad-demm tal-pulmun ikkawżat minn embolu tad-demm,
- imblokkar tal-vini tas-saqajn ikkawżat minn embolu tad-demm,
- insuffiċjenza tal-qalb,
- problemi bil-fejqan tal-feriti wara operazzjoni,
- ħmura, qxur, sensittività, uġigħ, jew infafet fis-swaba' jew fis-saqajn,
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli ħomor tad-demm,
- nuqqas ta' enerġija,
- disturb fl-istonku jew fl-intestini,
- uġigħ fil-muskoli u fil-ġogi, debbulizza fil-muskoli,
- ħalq xott f'kombinazzjoni ma' għatx u/jew tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina jew awrina skura,
- infjammazzjoni tal-kisja niedja tal-ħalq u tal-musrana, tal-pulmun u tal-passaġġi tal-arja, tal-apparat riproduttiv u tal-awrina,
- ulċeri fil-ħalq u fil-passaġġ mill-ħalq sal-istonku, li jistgħu jikkawżaw uġigħ u diffikultà biex wieħed jibla',
- uġigħ, inkluż uġigħ ta' ras, uġigħ fid-dahar u uġigħ fil-pelvi u fil-partijiet anali,
- ġabra lokalizzata ta' materja,
- infezzjoni, u b'mod partikolari infezzjoni fid-demm jew fil-bużżieqa tal-awrina,
- tnaqqis fil-provvista ta' demm lill-moħħ jew puplesija,

- ngħas,
- tifriġ,
- żieda fir-rata tat-taħbita tal-qalb (polz),
- imblokkar fl-intestini jew fil-musrana,
- test tal-awrina mhux normali (proteinurja),
- qtugħ ta' nifs jew livelli baxxi ta' ossiġnu fid-demm,
- infezzjonijiet tal-ġilda jew tat-tessut ta' taħt il-ġilda,
- fistula: konnessjoni mhux normali qisha tubu bejn l-organi interni u l-ġilda jew bejn tessuti oħra li normalment ma jkunux konnessi, inklużi konnessjonijiet bejn il-vaġina u l-imsaren f'pazjenti b'kanċer tal-għonq tal-utru.

Effetti sekondarji severi, 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 tat-tessuti ta' taħt il-ġilda, speċjalment jekk kellek perforazzjonijiet fil-ħajt tal-musrana jew problemi relatati mal-fejqan tal-feriti,
- effett negattiv fuq il-kapaċità 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 tibdil fil-vista (Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri jew PRES),
- sintomi li jissuġġerixxu tibdil fil-funzjoni normali tal-moħħ (uġigħ ta' ras, tibdil fil-vista, konfużjoni, jew aċċessjonijiet), u pressjoni għolja,
- tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vaż tad-demm jew tiċrita f'ħajt ta' vaż tad-demm (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji),
- imblokk ta' vaż jew ta' vażi żgħar ħafna tad-demm fil-kliewi,
- pressjoni abnormalment għolja fil-vażi tad-demm tal-pulmun li ġġiegħel lill-parti tal-lemin tal-qalb taħdem aktar min-normal,
- toqba fil-ħajt tal-qarquċa li tissepara l-imnifsejn tal-imnieħer,
- toqba fl-istonku jew fl-intestini,
- ferita miftuħa jew toqba fil-kisja tal-istonku jew tal-musrana ż-żgħira (is-sinjali jistgħu jinkludu uġigħ addominali, tħoss nefħa fl-istonku, ippurgar iswed qisu qatran jew demm fl-ippurgar tiegħek jew demm fir-rimettar tiegħek),
- emorraġija mill-parti t'isfel tal-musrana l-kbira,
- leżjonijiet fil-ħanek bl-għadam tax-xedaq mikxuf li ma jfiqux u li jistgħu jkunu assoċjati ma' uġigħ u infjammazzjoni tat-tessut tal-madwar (ara l-paragrafi taħt il-lista ta' effetti sekondarji għal rakkomandazzjonijiet oħra),
- toqba fil-marrara (sintomi u sinjali jistgħu jinkludu uġigħ addominali, deni, u dardir/rimettar).

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

Effetti sekondarji **komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10), li ma kinux severi, jinkludu:

- stitikezza,
- telf ta' aptit,
- deni,
- problemi fl-għajnejn (inkluż żieda fil-produzzjoni ta' dmugħ),
- tibdil fid-diskors,
- tibdil fis-sens tat-togħma,
- imnieħer iqattar,
- ġilda xotta, qoxra u infjammazzjoni tal-ġilda, tibdil fil-kulur tal-ġilda,

- telf fil-piż tal-ġisem,
- tifriġ.

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10), li ma kinux severi, jinkludu:
- tibdil fil-vuċi u ħanqa.

Pazjenti ta' aktar minn 65 sena għandhom riskju akbar li jesperjenzaw l-effetti sekondarji li ġejjin:
- embolu tad-demm fl-arterji li jista' jwassal għal puplesija jew attakk tal-qalb,
- tnaqqis fl-għadd taċ-ċelloli bojod tad-demm, u ċelloli li jgħinu d-demm jagħqad,
- dijarea,
- rimettar,
- uġigħ ta' ras,
- għeja,
- pressjoni għolja.

Oyavas jista' jikkawża wkoll tibdil fir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju li jsiru mit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu tnaqqis fl-għadd taċ-ċelloli bojod tad-demm, b'mod partikolari n-newtrofili (tip wieħed ta' ċelloli bojod tad-demm li jgħinu biex jipproteġu kontra l-infezzjonijiet); preżenza ta' proteina fl-awrina; tnaqqis fil-potassju, fis-sodju jew fil-fosfru (minerali) fid-demm; żieda fil-livell taz-zokkor fid-demm; żieda fil-fosfatażi alkalina (enzima) fid-demm; żieda fil-kreatinina fis-serum (proteina mkejla permezz ta' test tad-demm biex jiġi determinat kemm qed jaħdmu tajjeb il-kliewi tiegħek); tnaqqis fl-emoglobina (li tinstab fiċ-ċelloli ħomor tad-demm, li jġorru l-ossiġnu), li jistgħu jkunu severi.

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effetti sekondarji, 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 Oyavas

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-kunjetti 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. Meta d-dilwizzjoni tkun saret f'ambjent sterili, Oyavas ikun stabbli għal perjodu ta' 30 ġurnata f'temperatura ta' 2°C sa 8°C wara d-dilwizzjoni u perjodu ta' 48 siegħa f'temperatura li ma taqbiżx 30°C.

Tużax Oyavas jekk tinnota xi frak jew tibdil 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 Oyavas

- Is-sustanza attiva hi bevacizumab. Kull mL ta' konċentrat fih 25 mg ta' bevacizumab, li jikkorrispondi għal 1.4 sa 16.5 mg/mL meta jiġi dilwit kif rakkomandat.
- Kull kunjett ta' 4 mL fih 100 mg ta' bevacizumab, li jikkorrispondi għal 1.4 mg/mL meta jiġi dilwit kif rakkomandat.
- Kull kunjett ta' 16 mL fih 400 mg ta' bevacizumab, li jikkorrispondi għal 16.5 mg/mL meta jiġi dilwit kif rakkomandat
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma trealosju diidrat, fosfat tas-sodju monobasiku monoidrat, fosfat tad-disodju, polisorbat 20 u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "Oyavas fih is-sodju").

Kif jidher Oyavas u l-kontenut tal-pakkett
Oyavas huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili). Il-konċentrat huwa likwidu ċar jagħti fl-isfar jew fil-kannella, opalexxenti, f'kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lasktu. Kull kunjett fih 100 mg ta' bevacizumab f'4 mL ta' soluzzjoni jew 400 mg ta' bevacizumab f'16 mL ta' soluzzjoni. Kull pakkett ta' Oyavas fih kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Il-Ġermanja

Manifattur
GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spanja

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

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta
Pharma.MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France
EG Labo - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

België/Belgique/Belgien
EG nv
Tél/Tel: +32 4797878

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Poland Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg
EG nv
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009745

Malta
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti
UAB „STADA Baltics"
Tel: +370 52603926

Ελλάδα
DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802

España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France
EG Labo - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030

Latvija
UAB „STADA Baltics"
Tel: +370 52603926

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Poland Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'<{XX/SSSS} ><{xahar SSSS} >.

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

ANNESS IV

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GĦALL-VARJAZZJONI GĦAT-TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal bevacizumab, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Reazzjonijiet anafilattiċi u reazzjonijiet anafilattojdi huma inklużi fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC taħt "Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva/reazzjonijiet għall-infużjoni". Madankollu, b'konsiderazzjoni tad-*data* disponibbli dwar xokk anafilattiku mil-letteratura u minn rapporti spontanji inkluż relazzjoni temporali mill-qrib, *de-challenge* u/jew *re-challenge* pożittivi u b'konsiderazzjoni ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn bevacizumab u xokk anafilattiku hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli.

Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom bevacizumab għandha tiġi emendata skont dan.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal bevacizumab is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom bevacizumab mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom ikunu varjati.