**ANNESS I**

# SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1.** **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zirabev 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

**2.** **GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull mL ta’ konċentrat fih 25 mg ta’ bevacizumab\*.

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

Kull kunjett ta’ 16 ml fih 400 mg ta’ bevacizumab.

Għad-dilwizzjoni u rakkomandazzjonijiet oħra dwar l-immaniġġjar, ara sezzjoni 6.6.

\*Bevacizumab huwa antikorp monoklonali rikombinanti umanizzat prodott permezz ta’ teknoloġija tad-DNA f’ċelluli tal-Ovarju tal-Ħamster Ċiniż.

Eċċipjenti b’effett magħruf

Kull kunjett ta’ 4 mL fih 3.0 mg ta’ sodju u 0.8 mg ta’ polysorbate 80.

Kull kunjett ta’ 16 ml fih 12.1 mg ta’ sodju u 3.2 mg ta’ polysorbate 80.

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

**3.** **GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Likwidu ċar għal ftit opalexxenti, mingħajr kulur għal kannella ċar.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1** **Indikazzjonijiet terapewtiċi**

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

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

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

Zirabev flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu huwa indikat għall-kura primarja ta’ pazjenti adulti b’kanċer fil-pulmun b’ċelluli mhux żgħar, li ma jistax jitneħħa, avvanzat, li hu metastatiku jew rikorrenti, minbarra istoloġija taċ-ċellula fil-biċċa l-kbira skwamuża.

Zirabev flimkien ma’ erlotinib huwa indikat għall-kura primarja ta’ pazjenti adulti b’kanċer fil-pulmun b’ċelluli mhux żgħar u mhux skwamużi, li ma jistax jitneħħa, avvanzat, li hu metastatiku jew rikorrenti b’mutazzjonijiet li jattivaw Riċettur tal-Fattur tat-Tkabbir Epidermali (EGFR - *Epidermal Growth Factor Receptor*) (ara sezzjoni 5.1).

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

Zirabev flimkien ma’ carboplatin u paclitaxel huwa indikat bħala kura preferita ta’ pazjenti adulti b’kanċer avvanzat (Federazzjoni Internazzjonali tal-Ġinekoloġija u l-Obstetrija (FIGO) stadji III B, III Ċ u IV) tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew kanċer primarju tal-peritonew (ara sezzjoni 5.1).

Zirabev flimkien ma’ carboplatin u gemicitabine jew flimkien ma’ carboplatin u paclitaxel, huwa indikat għall-kura ta’ pazjenti adulti bl-ewwel rikorrenza ta’ kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew sensittiv għall-platinu, li ma ħadux terapija qabel b’bevacizumab jew b’inibituri oħra ta’ VEGF jew sustanzi mmirati għar-riċettatur ta’ VEGF.

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

Zirabev flimkien ma’ paclitaxel u cisplatin jew, b’mod alternattiv, paclitaxel u topotecan f’pazjenti li ma jistgħux jirċievu terapija bil-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**

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

Pożoloġija

*Karċinoma tal-kolon jew tar-rektum li mmetastatizzat (mCRC - Metastatic carcinoma of the colon or rectum)*

Id-doża rakkomandata ta’ Zirabev, mogħtija bħala infużjoni ġol-vini, hija jew 5 mg/kg jew 10 mg/kg ta’ piż tal-ġisem mogħtija darba kull ġimagħtejn jew 7.5 mg/kg jew 15 mg/kg ta’ piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat.

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

*Kanċer tas-sider li mmetastatizza (mBC - Metastatic breast cancer)*

Id-doża rakkomandata ta’ Zirabev, hija 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem mogħtija darba kull ġimagħtejn jew 15 mg/kg tal-piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni ġol-vini.

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

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

*Kura primarja ta’ NSCLC mhux skwamuż f’kombinazzjoni limkien ma’ kimoterapija bbażata fuq platinum*

Zirabev jingħata flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinum sa 6 ċikli ta’ kura segwit minn Zirabev bħala sustanza waħedha sal-progressjoni tal-marda.

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

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

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

*Kura primarja ta’ NSCLC mhux skwamuż b’mutazzjonijiet li jattivaw EGFR flimkien ma’ erlotinib*

Għandu jitwettaq ittestjar għall-mutazzjoni EGFR qabel ma tinbeda l-kura ta’ Zirabev flimkien ma’ erlotinib. Huwa importanti li tiġi magħżula metodoloġija b’saħħitha u vvalidata bir-reqqa sabiex jiġu evitati determinazzjonijiet li jkunu negattivi foloz jew pożittivi foloz.

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

Huwa rakkomandat li l-kura b’Zirabev flimkien ma’ erlotinib titkompla sal-progressjoni tal-marda.

Għall-pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata erlotinib, jekk jogħġbok irreferi għat-tagħrif sħiħ tal-preskrizzjoni ta’ erlotinib.

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

Id-doża rakkomandata ta’ Zirabev hija 10 mg/kg ta’ piż tal-ġisem mogħtija darba kull ġimagħtejn bħala infużjoni ġol-vini.

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

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

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

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

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

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

*Kanċer tal-għonq tal-utru*

Zirabev mogħti flimkien ma’ wieħed mir-korsijiet ta’ kimoterapija li ġejjin: paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u topotecan.

Id-doża rakkomandata ta’ Zirabev hija 15 mg/kg ta’ piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni ġol-vini.

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

*Popolazzjonijiet speċjali*

*Pazjenti anzjani*

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

*Pazjenti b’indeboliment renali*

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

*Pazjenti b’indeboliment tal-fwied*

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

*Popolazzjoni pedjatrika*

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

M’hemm l-ebda użu rilevanti ta’ bevacizumab fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjonijiet għall-kura ta’ kanċers tal-kolon, tar-rektum, tas-sider, tal-pulmun, tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, tal-peritonew, taċ-ċerviċi u tal-kliewi.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Zirabev huwa għall-użu ġol-vini. Id-doża tal-bidu għandha tingħata fuq medda ta’ 90 minuta bħala infużjoni fil-vini. Jekk l-ewwel infużjoni tiġi ttollerata sew, it-tieni infużjoni tista’ tingħata fuq medda ta’ 60 minuta. Jekk l-infużjoni ta’ 60 minuta hija ttollerata sew, kull infużjonij sussegwenti tista’ tingħata fuq medda ta’ 30 minuta.

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

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

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

Għal istruzzjonijiet fuq dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6. Infużjonijiet ta’ Zirabev m’għandhomx jingħataw jew jitħalltu ma’ soluzzjonijiet ta’ glucose. Dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f’sezzjoni 6.6.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

Traċċabilità

Sabiex ittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministratgħandu jkun irreġistrat.

*Perforazzjonijiet gastrointestinali (GI - gastrointestinal) u fistuli* (ara sezzjoni 4.8)

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

Fistuli gastrointestinali vaġinali fi studju GOG-0240

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

Fistuli Mhux GI (ara sezzjoni 4.8)

Pazjenti jistgħu jkunu f’riskju miżjud għall-iżvilupp ta’ fistuli meta trattati b’bevacizumab. Waqqaf Zirabev b’mod permanenti f’pazjenti b’fistula trakeoesofagali (TE - *tracheoesophageal*) jew kull fistula ta’ Grad 4 [Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tal-Istati Uniti (NCI-CTCAE - *National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events* v.3)]. Hemm tagħrif limitat dwar it-tkomplija tal-użu ta’ bevacizumab f’pazjenti b’fistuli oħrajn.

F’każijiet ta’ fistuli fil-ġewwieni b’oriġini mhux fl-apparat gastrointestinali, għandu jiġi kkunsidrat il-waqfien ta’ Zirabev.

Kumplikazzjonijiet fil-fejqan ta’ feriti (ara sezzjoni 4.8)

Bevacizumab jista’ jaffettwa b’mod avvers il-proċess tal-fejqan tal-feriti. Kienu rrappurtati kumplikazzjonijiet serji fil-fejqan tal-feriti, inkluż komplikazzjonijiet anastomiċi, b’riżultat fatali. Terapija m’għandiex tinbeda qabel tal-inqas 28 jum wara operazzjoni maġġura jew qabel il-ferita tal-operazzjoni tfieq għal kollox. F’pazjenti li kellhom kumplikazzjonijiet fil-fejqan tal-ferita waqt terapija, il-kura għandha tiġi titwaqqaf sakemm il-ferita tfieq għal kollox. It-terapija għandha titwaqqaf għall-operazzjoni meħtieġa.

Faxxite b’nekrosi, inkluż każijiet fatali, kienet irrappurtata b’mod rari f’pazjenti trattati b’bevacizumab. Din il-kondizzjoni normalment hija sekondarja għal komplikazzjonijiet fil-fejqan ta’ feriti, perforazzjoni gastrointestinali jew formazzjoni ta’ fistula. Terapija b’ Zirabev għandha titwaqqaf f’pazjenti li jiżviluppaw faxxite b’nekrosi, u għandha tinbeda kura xierqa minnufih.

Pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.8)

Ġiet osservata żjieda fl-inċidenza miżjuda ta’ pressjoni għolja f’pazjenti trattati b’bevacizumab. Tagħrif tekniku ta’ sigurtà jissuġġerixxi li l-inċidenza ta’ pressjoni għolja probabbli hija dipendenti mid-doża. Pressjoni għolja eżistenti minn qabel għandha tiġi kkontrollata b’mod xieraq qabel tinbeda kura b’Zirabev. M’hemmx tagħrif dwar l-effett ta’ bevacizumab f’pazjenti bi pressjoni għolja mhux kontrollata fil-bidu tal-kura.

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

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

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta’ inibituri tal-perkors VEGF f’pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jippromwovu l‑formazzjoni ta’ anewriżmi u/jew dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma tibda Zirabev, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f’pazjenti b’fatturi ta’ riskju bħall-pressjoni għolja jew l‑istorja ta’ anewriżmu.

Sindrome ta’ enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES - Posterior reversible encephalopathy syndrome) (ara sezzjoni 4.8)

Kien hemm rapporti rari ta’ pazjenti trattati b’ bevacizumab li żviluppaw sinjali u sintomi li huma konsistenti ma’ PRES, marda newroloġika rari, li tista’ tippreżenta ruħha bis-sinjali u s-sintomi li ġejjin, fost oħrajn: eċċessjonijiet, uġigħ ta’ ras, stat mentali alterat, problemi tal-vista, jew telf tal-vista kortikali, bi jew mingħajr pressjoni għolja assoċjata. Dijanjożi ta’ PRES tinħtieġ li tiġi konfermata permezz ta’ immaġni tal-moħħ, preferibbilment immaġni ta’ reżonanza manjetika (MRI - *magnetic resonance imaging*). F’pazjenti li jiżviluppaw PRES, il-kura ta’ sintomi speċifiċi inkluż il-kontroll ta’ pressjoni għolja huwa rakkomandat flimkien mal-waqfien ta’ Zirabev. Is-sigurtà tal-bidu mill-ġdid ta’ kura b’ bevacizumab f’pazjenti li qabel żviluppaw PRES mhix magħrufa.

Proteina fl-awrina (ara sezzjoni 4.8)

Pazjenti b’passat ta’ pressjoni għoljaipertensjoni jistgħu jkunu f’riskju akbar li jiżviluppaw proteina fl-awrina meta trattati b’ bevacizumab. Hemm evidenza li tissuġġerixxi li proteina fl-awrina ta’ kull Grad (Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tal-Istati Uniti [NCI-CTCAE v.3]) tista’ tkun relatata mad-doża. Is-sorveljanza ta’ proteina fl-awrina permezz ta’ analiżi bl-istikka tal-pipi hija rakkomandata li ssir qabel ma tinbeda u waqt il-kura. Proteina fl-awrina ta’ Grad 4 (sindrome nefrotiku) kienet osservata f’sa 1.4% tal-pazjenti ttrattati b’ bevacizumab. It-terapija għandha titwaqqaf għal kollox f’pazjenti li żviluppaw sindrome nefrotiku (NCI-CTCAE v.3).

Tromboemboliżmu arterjali (ara sezzjoni 4.8)

Fil-provi kliniċi, randomised, l-inċidenza ta’ reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali, inkluż aċċidenti ċerebrovaskulari (CVAs - *cerebrovascular accidents*), attakki iskemiċi temporanji (TIAs - *transient ischaemic attacks*) u infarti mijokardijaċi (MIs - *myocardial infarctions*) kienet ogħla f’pazjenti li qed jirċievu bevacizumab flimkien ma’ kimoterapija meta mqabbla ma’ pazjenti li ħadu kimoterapija biss.

Pazjenti li qed jirċievu bevacizumab flimkien mal-kimoterapija, b’passat ta’ tromboemboliżmu arterjali, dijabete jew età aktar minn 65 sena għandhom riskju akbar ta’ żvilupp ta’ reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali waqt il-kura. Għandu jkun hemm kawtela fil-kura ta’ dawn il-pazjenti b’Zirabev.

Il-kura għandha titwaqqaf għal kollox f’pazjenti li jiżviluppaw reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali.

Tromboemboliżmu fil-vini (ara sezzjoni 4.8)

Waqt kura b’bevacizumab, il-pazjenti jistgħu jkunu f’riskju li jiżviluppaw reazzjonijiet ta’ tromboemboliżmu fil-vini, inkluż emboliżmu pulmonari.

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

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

Emorraġija

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

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

M’hemmx tagħrif dwar il-profil ta’ sigurtà ta’ bevacizumab f’pazjenti b’diateżi bi fsada konġenitali, b’marda akkwistata tal-koagulazzjoni jew f’pazjenti li rċievew doża sħiħa ta’ antikoagulanti għall-kura ta’ tromboemboliżmu qabel ma mbdiet il-kura, minħabba li dawn il-pazjenti kienu esklużi mill-istudji kliniċi. Għalhekk, f’dawn il-pazjenti, irid ikun hemm kawtela qabel ma tinbeda l-kura. Iżda, pazjenti li żviluppaw trombożi venuża waqt li qed jingħataw il-kura ma dehrux li kellhom rata ogħla ta’ fsada ta’ Grad 3 jew aktar meta trattati b’doża sħiħa ta’ warfarin u bevacizumab flimkien (NCI-CTCAE v.3).

Emorraġija/emoptiżi pulmonari

Pazjenti b’kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun itrattati b’bevacizumab jistgħu jkunu f’riskju ta’ emorraġija fil-pulmun/emoptiżi serja, u f’xi każijiet fatali. Pazjenti b’emorraġija fil-pulmun/emoptiżi riċenti (> 2.5 ml ta’ demm aħmar) m’għandhomx jiġu trattati b’Zirabev.

Insuffiċjenza tal-qalb konġestiva (CHF - Congestive heart failure) (ara sezzjoni 4.8)

Fi provi kliniċi kienu rrappurtati reazzjonijiet konsistenti ma’ CHF. Is-sejbiet varjaw minn tnaqqis mingħajr sintomi tal-porzjon ta’ tfigħ tal-ventrikolu tax-xellug għal CHF bis-sintomi li kienet teħtieġ kura jew li l-pazjent jiddħaħħa l-isptar. Għandu jkun hemm attenzjoni meta pazjenti b’mard kardjovaskulari ta’ sinifikanza klinika bħal mard tal-arterja koronarja, jew insuffiċjenza konġestiva tal-qalb eżistenti minn qabel jiġu trattati b’Zirabev.

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

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

Newtropenja u infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.8)

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

Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva *(inkluż xokk anafilattiku)*/reazzjonijiet tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.8)

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

Osteonekrożi tax-xedaq (ONJ - Osteonecrosis of the jaw ara sezzjoni 4.8)

Każijiet ta’ ONJ kienu rrapurtati f’pazjenti tal-kanċer itrattati b’bevacizumab, li l-maġġoranza tagħhom kienu rċevew kura minn qabel jew flimkien ma’ bisphosphonates fil-vini, li għalihom ONJ huwa riskju identifikat. Għandu jkun hemm attenzjoni meta Zirabev u bisphosphonates fil-vini jingħataw flimkien jew wara xulxin.

Proċeduri invażivi tas-snien huma wkoll fattur ta’ riskju identifikat. Eżami tas-snien u denstrija preventiva xierqa għandhom jiġu kkunsidrati minn qabel qabel ma tinbeda kura b’Zirabev. F’pazjenti li rċevew minn qabel jew qed jirċievu bisphosphonates fil-vini, għandhom jiġu evitati proċeduri invażivi tas-snien, jekk possibbli.

Użu għal ġol-vitriju

Zirabev mhux magħmul għall-użu għal ġol-vitriju.

Disturbi fl-għajnejn

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

Effetti sistemiċi wara użu ġol-vitriju

Intwera terapija tal-vitriju kontra VEGF intwera tnaqqis fiċ-ċirkolazzjoni. Reazzjonijiet avversi sistemiċi inkluż emorraġiji mhux okulari u reazzjonijiet arterjali tromboemboliċi kienu rrappurtati wara injezzjoni ġol-vitriju ta’ inibituri ta’ VEGF.

Insuffiċjenza tal-ovarji/fertilità

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

Eċċipjenti

*Sodium*

Dan il-prodott mediċinali fih 3.0 mg sodium f’kull kunjett ta’ 4 ml, ekwivalenti għal 0.15% tal‑ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittieħed kuljum (recommended daily intake, RDI) minn adult.

Dan il-prodott mediċinali fih 12.1 mg sodium f’kull kunjett ta’ 16 ml, ekwivalenti għal 0.61% tal‑ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittieħed kuljum (recommended daily intake, RDI) minn adult.

*Polysorbate*

Din il-mediċina fiha 0.8 mg ta’ polysorbate 80 f’kull kunjett ta’ 100 mg/4 mL u 3.2 mg f’kull kunjett ta’ 400 mg/16 mL li hija ekwivalenti għal 0.2 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

L-effett ta’ sustanzi antineoplastiċi fuq il-farmakokinetika ta’ bevacizumab

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

Effett ta’ bevacizumab fuq il-farmakokinetika ta’ sustanzi antineoplastiċi oħra

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

Taħlita ta’ bevacizumab u sunitinib malate

F’żewġ provi kliniċi ta’ karċinoma matastatika taċ-ċellula renali, kienet irrapportata anemija emolitika mikroanġjopatika (MAHA - *microangiopathic haemolytic anaemia*) f’7 minn 19-il pazjent itrattati bil-taħlita ta’ bevacizumab (10 mg/kg kull ġimagħtejn) u sunitinib malate (50 mg kuljum)

MAHA hija disturb emolitiku li tista’ tidher bi frammetazzjoni taċ-ċelluli 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, Proteina fl-awrina, PRES f’sezzjoni 4.4).

Taħlita ta’ terapiji bbażati fuq il-platinum jew taxane (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)

Kienu osservati rati ogħla ta’ newtropenija severa, newtropenija bid-deni jew infezzjoni bi jew mingħajr newtropenija severa (inkluż xi fatalitajiet) l-aktar f’pazjenti trattati b’terapiji bbażati fuq il-platinum jew taxane fil-kura ta’ NSCLC u mBC.

Radjoterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-għoti fl-istess waqt ta’ radjoterapija u bevacizumab ma ġewx stabbiliti.

Antikorpi monoklonali għal EGFR flimkien ma’ korsijiet ta’ kimoterapija b’bevacizumab

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

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

Treddigħ

Mhux magħruf jekk bevacizumab jiġix eliminat fil-ћalib tas-sider tal-bniedem. Minħabba li IgG tal-omm jitneħħa fil-ħalib u bevacizumab jista’ jagħmel ħsara lit-tkabbir u l-iżvilupp tat-tarbija (ara sezzjoni 5.3), nisa jridu jwaqqfu t-treddigħ waqt il-kura 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 ta’ fażi III f’kura awżiljarja ta’ pazjenti b’kanċer tal-kolon, sottostudju b’nisa li kien għadhom m’għaddewx mill-menopawża wera inċidenza ogħla ta’ insuffiċjenza tal-ovarji fil-grupp ta’ bevacizumab meta mqabbel mal-grupp ta’ kontroll. Wara l-waqfien tal-kura b’bevacizumab, il-funzjoni tal-ovarji rkuprat fil-maġġoranza tal-pazjenti. Mhux magħruf l-effetti fit-tul ta’ kura b’bevacizumab fuq il-fertilità.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

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

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil globali tas-sigurtà ta’ bevacizumab huwa bbażat fuq tagħrif minn aktar minn 5 700 pazjenti b’diversi tumuri malinni trattati primarjament b’bevacizumab flimkien ma’ kimoterapija fi provi kliniċi.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji kienu:

* Perforazzjonijiet gastrointestinali (ara sezzjoni 4.4).
* Emorraġija, inkluż emorraġija fil-pulmun/emoptisi li hija aktar komuni f’pazjenti b’kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (ara sezzjoni 4.4).
* Tromboemboliżmu arterjali (ara sezzjoni 4.4).

L-aktar reazzjonijiet avversi osservati tul il-provi kliniċi f’pazjenti li qed jirċievu bevacizumab kienu pressjoni għolja, għeja jew astenija, dijarea u uġigħ addominali.

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

Lista ta’ reazzjonijiet avversi f’tabella

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f’din is-sezzjoni jaqgħu fil-kategoriji ta’ frekwenza li ġejjin: Komuni ħafna (≥ 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-dejta disponibbli).

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

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

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

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

Reazzjonijiet avversi wara t-tqegħid fis-suq huma inklużi kemm f’Tabella 1 kif ukoll f’Tabella 2, fejn japplika. Informazzjoni ddettaljata dwar dawn ir-reazzjonijiet ta’ wara t-tqegħid fis-suq hija pprovduta f’Tabella 3.

Ir-reazzjonijiet avversi huma miżjuda mal-kategorija tal-frekwenza xierqa fit-tabelli taħt skont l-ogħla inċidenza osservata f’kull indikazzjoni.

F’kull kategorija ta’ frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Xi wħud mir-reazzjonijiet avversi huma reazzjonijiet osservati b’mod komuni b’kimoterapija; iżda, bevacizumab jista’ jaggrava dawn ir-reazzjonijiet meta jiġi kkombinat ma’ sustanzi kimoterapewtiċi. Eżempji jinkludu s-sindrome ta’ eritrodisasteżija palmari-plantari ma’ doxorubicin liposomali pegilat jew capecitabine, newropatija periferali tas-sensi ma’ paclitaxel jew oxaliplatin, disturbi tad-dwiefer jew alopeċja ma’ paclitaxel, u paronikja ma’ erlotinib.

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi skont il-frekwenza**

| Sistema tal-klassifika  tal-organi | Komuni ħafna | Komuni | Mhux komuni | Rari | Rari ħafna | Frekwenza mhux magħrufa |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet |  | Sepsis, Axxessb,d, Ċellulite, Infezzjoni, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina |  | Faxxite nekrotizzantia |  |  |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | Newtropenja bid-deni, Lewkopenija, Newtropenijab, Tromboċitopenija | Anemija, Limfopenija |  |  |  |  |
| Disturbi fis-sistema immuni |  | Sensittività eċċessiva, Reazzjonijiet tal-infużjonia,b,d |  | Xokk anafilattiku a, d |  |  |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Anoressija, Ipomagneżemija, Iponatremija | Deidratazzjoni |  |  |  |  |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Newropatija periferali sensorjalib, Disartrija, Uġigħ ta’ ras, Disgewżja | Aċċident ċerebrovaskulari, Sinkope, Ngħas |  | Sindrome ta’ enċefalopatija posterjuri riversibblia,b,d | Enċefalopatija ipertensivaa |  |
| Disturbi fl-għajnejn | Disturb fl-għajnejn, Żieda fid-dmugħ |  |  |  |  |  |
| Disturbi fil-qalb |  | Insuffiċjenza konġestiva tal-qalbb,d,  Takikardija supraventrikolari |  |  |  |  |
| Disturbi vaskulari | Pressjoni għoljab,d, Tromboemboliżmu (venuż)b,d | Tromboemboliżmu (arterjali)b,d, Emorraġijab,d, Trombożi fil-vini tal-fond |  |  |  | Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji, Mikroanġjopatija trombotika tal-kliewia,b |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Qtugħ ta’ nifs, Rinite, Epistassi, Sogħla | Emorraġija fil-pulmun/Emoptiżi b,d, Emboliżmu pulmonari, Ipossija, Disfonijaa |  |  |  | Pressjoni pulmonari għoljaa, Perforazzjoni tas-septum tal-imnieħera |
| Disturbi gastrointestinali | Emorraġija fir-rektum,  Stomatite, Stitikezza, Dijarea, Nawsja,  Rimettar, Uġigħ addominali | Perforazzjoni gastrointestinalib,d, Perforazzjoni tal-musrana, Ileus,  Sadd tal-musrana, Fistuli rektovaġinalid,e, Disturb gastrointestinali, Proktalġja |  |  |  | Ulċera gastrointestinalia |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara |  |  |  |  |  | Perforazzjoni fil-bużżieqa tal-marraraa,b |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | Kumplikazzjonijiet fil-fejqan ta’ feritib,d,  Dermatite bil-qxur, Ġilda xotta,  Bidla fil-kulur tal-ġilda | Sindrome ta’ eritrodisasteżija palmari-plantari |  |  |  |  |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | Artralġja,  Majalġja | Fistulab,d,  Dgħufija tal-muskoli, Uġigħ fid-dahar |  |  |  | Osteonekrożi tax-xedaqa,b  Osteonekrożi mhux tax-xedaq t’isfela,f |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | Proteina fl-awrinab,d |  |  |  |  |  |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider | Insuffiċjenza  tal-ovarjib,c,d | Uġigħ fil-pelvi |  |  |  |  |
| Disturb konġenitali, familjali u ġenetiku |  |  |  |  |  | Anormalitajiet fil-fetua,b |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Astenija, Għeja, Deni, Uġigħ, Infjammazzjoni tal-mukuża | Letarġija |  |  |  |  |
| Investigazzjonijiet | Tnaqqis fil-piż |  |  |  |  |  |

Meta l-avvenimenti kienu nnutati kemm bħala reazzjonijiet avversi tal mediċina ta’ kull grad kollha kif ukoll ta’ grad 3-5, ġiet irrappurtata l-ogħla frekwenza li ġiet osservata fil-pazjenti. Id-dejta mhix aġġustata għaż-żmien differenzjali fuq il-kura.

a  Għal aktar informazzjoni, jekk jogħġbok irreferi għal Tabella 3 ‘Reazzjonijiet avversi rrappurtati fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq.’

b  Termini jirrappreżentaw grupp ta’ avvenimenti li jiddeskrivu kunċett mediku minflok kondizzjoni waħda jew terminu ppreferut MedDRA (Dizzjunarju Mediku għal Attivitajiet Regolatorji). Dan il-grupp ta’ termini mediċi jista’ jinvolvi l-istess patofiżjoloġija warajh (eż. reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji jinkludu inċident ċerebrovaskulari, infart mijokardijaku, attakk iskemiku temporanju u reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji oħrajn).

c Ibbażat fuq sottostudju minn NSABP C-08 b’295 pazjent.

d Għal tagħrif addizzjonali, irreferi taħt fis-sezzjoni “Aktar informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi serji magħżula”.

e Fistuli rektovaġinali huma l-aktar fistuli komuni fil-kategorija fistula GI-vaġinali.

f Osservat fil-popolazzjoni pedjatrika biss.

**Tabella 2 Reazzjonijiet avversi severi skont il-frekwenza**

| Sistema tal-klassifika tal-organi | Komuni ħafna | Komuni | Mhux komuni | Rari | Rari ħafna | Frekwenza mhux magħrufa |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet |  | Sepsis, Ċellulite, Axxessa,b, Infezzjoni, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina |  |  |  | Faxxite b’nekrosic |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | Newtropenija bid-deni, Lewkopenija, Newtropenijaa, Tromboċitopenija | Anemija, Limfopenija |  |  |  |  |
| Disturbi fis-sistema immuni |  | Sensittività eċċessiva, Reazzjonijiet għall-infużjonia,b,c |  | Xokk anafilattikub, c |  |  |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni |  | Deidratazzjoni, Iponatremija |  |  |  |  |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Newropatija periferali tas-sensia | Inċident ċerebrovaskulari, Sinkope, Ngħas, Uġigħ ta’ ras |  |  |  | Sindrome ta’ enċefalopatija posterjuri riversibblia,b,c, Enċefalopatija ipertensivac |
| Disturbi fil-qalb |  | Insuffiċjenza konġestiva tal-qalba,b, Takikardija supraventrikolari |  |  |  |  |
| Disturbi vaskulari | Pressjoni għoljaa,b | Tromboemboliżmu fl-arterjia,b, Emorraġijaa,b, Tromboemboliżmu (fil-vini)a,b, Trombożi fil-vini tal-fond |  |  |  | Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji, Mikroanġjopatija trombotika fil-kliewib,c |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali |  | Emorraġija pulmonari/Emoptiżia,b, Emboliżmu pulmonari, Epistassi, Qtugħ ta’ nifs, Ipossija |  |  |  | Pressjoni pulmonari għoljac,, Perforazzjoni tas-septum tal-imnieħerc |
| Disturbi gastrointestinali | Djiarea, Tqalligħ, Rimettar, Uġigħ addominali | Perforazzjoni tal-musrana, Ileus, Ostruzzjoni fil-musrana, Fistuli rektovaġinalic,d,  Disturb gastrointestinali, Stomatite, Proktalġja |  |  |  | Perforazzjoni gastrointestinalia,b,  Ulċera gastrointestinalic,  Emorraġija mir-rektum |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara |  |  |  |  |  | Perforazzjoni tal-bużżieqa tal-marrarab,c |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda |  | Komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feritia,b, Sindrome ta’ eritrodisasteżija palmari-plantari |  |  |  |  |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi |  | Fistulaa,b,  Majalġja, Artralġja, Dgħufija fil-muskoli, Uġigħ fid-dahar |  |  |  | Osteonekrożi tax-xedaqb,c |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja |  | Proteina fl-awrinaa,b |  |  |  |  |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider |  | Uġigħ fil-pelvi |  |  |  | Insuffiċjenza tal-ovarjia,b |
| Disturb konġenitali, familjali u ġenetiku |  |  |  |  |  | Anormalitajiet tal-fetua,c |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Astenija, Għeja | Uġigħ, Letarġija, infjammazzjoni tal-mukuża |  |  |  |  |

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

a Termini jirrappreżentaw grupp ta’ avvenimenti li jiddeskrivu kunċett mediku minflok kondizzjoni waħda jew terminu ppreferut tal-MedDRA (Dizzjunarju Mediku għal Attivitajiet Regolatorji – Medical Dictionary for Regulatory Affairs). Dan il-grupp ta’ termini mediċi jista’ jinvolvi l-istess patofiżjoloġija warajh (eż. reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji jinkludu inċident ċerebrovaskulari, infart mijokardijaku, attakk iskemiku temporanju u reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji oħrajn).

b Għal tagħrif addizzjonali, irreferi taħt fis-sezzjoni “Aktar informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi serji magħżula”.

c Għal aktar informazzjoni, jekk jogħġbok irreferi għal Tabella 3 “Reazzjonijiet avversi rrappurtati fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq.”

d Fistuli rektovaġinali huma l-aktar fistuli komuni fil-kategorija fistula GI-vaġinali.

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi serji magħżula

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

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

Fi studji kliniċi, perforazzjonijiet gastrointestinali kienet irrappurtata b’inċidenza ta’ inqas minn 1% f’pazjenti b’kanċer tal-pulmun b’ċelluli mhux żgħar, mhux skwamuż, sa 1.3% f’pazjenti b’kanċer metastatiku tas-sider, sa 2.0% f’pazjenti b’kanċer metastatiku taċ-ċellula renali jew f’pazjenti b’kanċer tal-ovarji, u sa 2.7% (inkluż fistula u axxess gastrointestinali) f’pazjenti b’kanċer tal-kolon jew tar-rektum li mmetastatizza. Minn prova klinika f’pazjenti b’kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru (l-istudju GOG-0240), perforazzjonjiet GI (kull grad) kienu rrappurtati fi 3.2% tal-pazjenti, li kollha kellhom storja ta’ radjazzjoni preċedenti fil-pelvi. L-okkorrenza ta’ dawk l-avvenimenti varjat fit-tip u s-severità, minn dehra ta’ arja ħielsa f’X-ray sempliċi tal-addome, li ġiet infejqa mingħajr kura, għal perforazzjoni intestinali b’axxess addominali u mewt. F’xi każijiet kien hemm infjammazzjoni intraaddominali minn qabel, jew minn marda ta’ ulċera gastrika, nekrożi mit-tumur, divertikulite, jew kolite assoċjata ma’ kimoterapija.

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

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

*Fistuli GI-vaġinali fl-istudju GOG-0240*

Fi prova ta’ pazjenti b’kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru, l-inċidenza ta’ fistuli GI-vaġinali kienet 8.3% f’pazjenti trattati b’bevacizumab u ta’ 0.9% f’pazjenti ta’ kontroll, li kollha kellhom storja ta’ radjazzjoni preċedenti fil-pelvi. Il-frekwenza ta’ fistuli GI-vaġinali fil-grupp ikkurat b’bevacizumab + kimoterapija kienet ogħla f’pazjenti b’rikorrenza f’ambjent ta’ radjazzjoni minn qabel (16.7%) meta mqabbel ma’ pazjenti bl-ebda radjazzjoni minn qabel u/ jew bl-ebda rikorrenza fil-post ta’ radjazzjoni minn qabel (3.6%). Il-frekwenzi korrispondenti fil-grupp ta’ kontroll li rċevew kimoterapija waħedha kienu ta’ 1.1% kontra 0.8%, rispettivament. Pazjenti li żviluppaw fistuli GI-vaġinali jista’ jkollhom ukoll ostruzzjoni fil-musrana li jkunu jeħtieġu intervent kirurġiku, kif ukoll diverting ostomies.

*Fistuli Mhux GI* (ara sezzjoni 4.4)

L-użu ta’ bevacizumab kien assoċjat ma’ każijiet serji ta’ fistuli inkluż reazzjonijiet li jirriżultaw f’mewt.

Minn prova klinika f’pazjenti b’kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru (GOG-0240), 1.8% tal-pazjenti trattati b’bevacizumab u 1.4% tal-pazjenti fuq kontroll kien irrappurtat li kellhom fistuli mhux gastrointestinali vaġinali, tal-bużżieqa tal-awrin jew fl-apparat ġenitali femminili.

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

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

*Fejqan tal-feriti* (ara sezzjoni 4.4)

Minħabba li bevacizumab jista’ jaffettwa ħażin il-fejqan tal-feriti, pazjenti li kellhom operazzjoni maġġuri fi żmien l-aħħar 28 ġurnata kienu esklużi milli jipparteċipaw fil-provi kliniċi ta’ fażi III.

Fi provi klinċi dwar karċinoma metastatika tal-kolon jew rektum, ma kienux osservati l-ebda żjieda fir-riskju ta’ fsada wara l-operazzjoni jew kumplikazzjonijiet fil-fejqan ta’ feriti f’pazjenti li kellhom operazzjoni maġġuri 28-60 jum qabel ma nbeda bevacizumab. Żjieda fl-inċidenza ta’ fsada ta’ wara operazzjoni jew komplikazzjoni fil-fejqan tal-ferita li seħħet sa 60 ġurnata wara kirurġija maġġuri kienet osservata jekk il-pazjent kien ikkurat b’bevacizumab fil-ħin tal-kirurġija. L-inċidenza varjat bejn 10% (4/40) u 20% (3/15).

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

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

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

*Pressjoni għolja* (ara sezzjoni 4.4)

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

Fl-istudju JO25567, pressjoni għolja ta’ kull grad kienet osservata f’77.3% tal-pazjenti li rċivew bevacizumab flimkien ma’ erlotinib bħala trattament ippreferut NSCLC mhux skwamuż b’mutazzjonijiet li jattivaw EFGR, meta mqabbel ma’ 14.3% tal-pazjenti trattati b’erlotinib waħdu. Pressjoni għolja ta’ Grad 3 seħħet f’60.0% fil-pazjenti trattati b’bevacizumab flimkien ma’ erlotinib meta mqabbel ma’ 11.7% f’pazjenti trattati b’erlotinib waħdu. Ma kien hemm l-ebda avveniment ta’ pressjoni għolja ta’ grad 4 jew 5.

Il-pressjoni għolja ġeneralment kienet ikkontrollata b’mod xieraq permezz ta’ antiipertensivi orali bħal inibituri tal-enzima li tibdel angiotensin, dijuretiċi u imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju. Rarament irriżultat fil-waqfien tal-kura b’bevacizumab jew żmien fl-isptar.

Każijiet rari ħafna ta’ enċefalopatija ipertensiva, uħud minnhom fatali, ġew irrapurtati.

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

*Sindrome ta’ enċefalopatija riversibbli posterjuri* (ara sezzjoni 4.4)

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

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

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

*Proteina fl-awrina* (ara sezzjoni 4.4)

Fi provi kliniċi, proteina fl-awrina ġiet irrappurtata fil-firxa ta’ 0.7% sa 54.7% tal-pazjenti li kienu jirċievu bevacizumab.

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

*Emorraġija* (ara sezzjoni 4.4)

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

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

Ir-reazzjonijiet taż emorraġija li ġew osservati fl-istudji kliniċi kienu fi-maġġoranza emorraġija assoċjata mat-tumur (ara taħt) u emorraġija mukokutanja ħafifa (eż. epistassi).

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

Emorraġija tal-pulmun/emoptiżi maġġuri jew massiva kienet osservata primarjament fi provi b’pazjenti b’kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC). Fatturi ta’ riskju possibbli jinkludu istoloġija ta’ ċelluli skwamużi, kura b’mediċini anti-rewmatiċi/anti-infjammatorji, kura b’sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm, radjuterapija minn qabel, terapija b’bevacizumab, passat mediku minn qabel ta’ arterosklerożi, tumur f’lok ċentrali u formazzjoni ta’ ħofra fit-tumuri qabel jew waqt it-terapija. L-uniċi varjabbli li wrew relazzjoni statistikament sinifikanti ma’ fsada kienu terapija b’bevacizumab u istoloġija ta’ ċelluli skwamużi. Pazjenti b’NSCLC b’istoloġija ta’ ċelluli skwamużi magħrufa jew tipi ta’ ċelluli mħallta bi predominanza ta’ ċelluli skwamużi predominanti kienu esklużi mill-provi ta’ wara ta’ fażi III, waqt li pazjenti b’tumuri b’istoloġija mhux magħrufa kienu inklużi.

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

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

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

L-inċidenza ta’ fsada fis-CNS f’pazjenti b’metastasi mhux itrattati fis-CNS li qed jirċievu bevacizumab ma ġietx ivvalutata b’mod prospettiv fi provi kliniċi randomised. F’analiżi retrospettiv esploratorju ta’ tagħrif minn 13-il prova randomised mitmuma f’pazjenti b’diversi tipi tat-tumur, 3 pazjenti minn 91 (3.3%) b’metastasi fil-moħħ kellhom fsada fis-CNS (kollha ta’ Grad 4) meta trattati b’bevacizumab, imqabbel ma’ każ 1 (Grad 5) minn 96 pazjent (1%) li ma kienux esposti għal bevacizumab. F’żewġ studji sussegwenti f’pazjenti b’metastasi fil-moħħ (li kienu jinkudu madwar 800 pazjent), kien irrapportat każ wieħed ta’ emorraġija fis-CNS ta’ Grad 2 minn 83 individwu trattati b’bevacizumab (1.2%) fil-ħin tal-analiżi interim tas-sigurtà (NCI-CTCAE v.3).

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

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

*Tromboemboliżmu* (ara sezzjoni 4.4)

*Tromboemboliżmu arterjali*

Żjieda fir-reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali kienet osservata f’pazjenti trattati b’bevacizumab fil-firxa tal-indikazzjonijiet kolha, inkluż aċċidenti ċerebrovaskulari, infart mijokardijaku, attakki iskemiċi li jgħaddu, u reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali oħrajn.

Fi provi kliniċi, l-inċidenza globali ta’ reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali varjat sa 3.8% fil-grupp b’bevacizumab meta mqabbla ma’ inċidenza sa 2.1% fil-gruppi ta’ kontroll b’kimoterapija. Riżultat fatali kien irrappurtat f’0.8% tal-pazjenti li ngħataw bevacizumab meta mqabbla ma’ 0.5% fil-pazjenti li rċievew kimoterapija biss. Aċċidenti ċerebrovaskulari (inkluż attakki iskemiċi li jgħaddu) kienu rrappurtati f’mhux aktar minn 2.7% tal-pazjenti trattati b’bevacizumab flimkien ma’ kimoterapija meta mqabbla ma’ mhux aktar minn 0.5% tal-pazjenti trattati b’kimoterapija biss. Infart mijokardijaku kien irrappurtat f’mhux aktar minn 1.4% tal-pazjenti trattati b’bevacizumab flimkien ma’ kimoterapija meta mqabbla ma mhux aktar minn 0.7% tal-pazjenti trattati b’kimoterapija biss.

Fi prova klinika li evalwat bevacizumab flimkien ma’ 5-fluorouracil/folinic acid, AVF2192g, kienu inklużi pazjenti b’kanċer tal-kolorektum li mmetastatizza li ma kinux kandidati għall-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 fi provi kliniċi kienet simili f’pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab flimkien ma’ kimoterapija kienet simili għal dawk tal-kontroll li rċievew kimoterapija biss. Reazzjonijiet tromboemboliċi venużi jinkludu trombożi fil-vini l-kbar, emboliżmu fil-pulmun u tromboflebite.

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

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

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

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

*Insuffiċjenza tal-qalb konġestiva (CHF - Congestive heart failure)*

Fi provi kliniċi b’bevacizumab, l-insuffiċjenza tal-qalb konġestiva (CHF) kienet osservata fl-indikazzjonijiet tal-kanċer kollha studjati s’issa, iżda seħħet l-aktar f’pazjenti b’kanċer tas-sider li mmetastatizza. F’erba’ provi ta’ fażi III (AVF2119g, E2100, BO17708 u AVF3694g) f’pazjenti b’kanċer tas-sider li mmetastatizza, CHF ta’ Grad 3 (NCI-CTCAE v.3) jew ogħla kienet irrapportata f’sa 3.5% tal-pazjenti trattati b’bevacizumab flimkien ma’ kimoterapija meta mqabbla ma’ mhux aktar minn 0.9% fil-gruppi ta’ kontroll. Għall-pazjenti fi studju AVF3694g li rċevew anthracyclines flimkien ma’ bevacizumab, l-inċidenzi ta’ CHF ta’ Grad 3 jew ogħla għall-gruppi rispettivi ta’ bevacizumab u kontroll kienu simili għal dawk fl-istudji l-oħra dwar kanċer metastatiku tas-sider: 2.9% fil-grupp ta’ anthracycline + bevacizumab u 0% fil-grupp ta’ anthracycline + plaċebo. Barra dan, fi studju AVF3694g, l-inċidenza ta’ CHF ta’ kull Grad kienet simili fil-gruppi ta’ anthracycline + bevacizumab (6.2%) u tanthracycline + 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 kura medika xierqa.

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

Espożizzjoni minn qabel għal anthracycline u/jew radjazzjoni minn qabel tal-ħajt tas-sider, jistgħu jkunu fatturi ta’ riskju possibbli għall-iżvilupp ta’ CHF.

Fi prova klinika ta’ pazjenti b’limfoma ta’ ċellula B kbira imxerda kienet osservata inċidenza akbar ta’ CHF meta jingħata bevacizumab b’doża kumulattiva ta’ doxorubicin akbar minn 300 mg/m2. Din il-prova klinika ta’ fażi III qabblet rituximab/cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (R-CHOP) flimkien ma’ bevacizumab ma’ R- CHOP mingħajr bevacizumab. Filwaqt li fiż-żewġ gruppi l-inċidenza ta’ CHF kienet akbar minn dik osservata qabel għal terapija ta’ doxorubicin, ir-rata kienet ogħla fil-grupp ta’ R-CHOP flimkien ma’ bevacizumab. Dawn ir-riżultati jissuġġerixxu li osservazzjoni klinika mill-qrib flimkien ma’ evalwazzjonijiet xierqa tal-qalb għandhom jiġu kkunsidrati għall-pazjenti esposti għal dożi kumulattivi ta’ doxorubicin akbar minn 300 mg/m2 meta mħallta ma’ bevacizumab.

*Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva (inkluż xokk anafilattiku)/reazzjonijiet tal-infużjoni* (ara sezzjoni 4.4 u Esperjenza ta’ wara t-tqegħid fis-suq taħt)

F’xi provi kliniċi, reazzjonijiet anafilattiċi u reazzjonijiet anafilattojdi kienu rrapurtati b’mod aktar frekwenti f’pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab flimkien ma’ kimoterapija meta mqabbel ma’ kimoterapija waħedha. L-inċidenza ta’ dawn ir-reazzjonijiet f’uħud mill-provi kliniċi ta’ bevacizumab hija komuni (sa 5% fil-pazjenti trattati b’bevacizumab).

*Infezzjonijiet*

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

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

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

*Anormalitajiet fir-riżultati tal-laboratorju*

Tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm u l-preżenza tal-proteina fl-awrina jistgħu jkunu assoċjati ma’ terapija b’bevacizumab.

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

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra

*Pazjenti anzjani*

Fil-provi kliniċi randomised, età ta’ > 65 sena kienet assoċjata ma’ żjieda fir-riskju ta’ żvilupp ta’ reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali, inkluż aċċidenti ċerebrovaskulari (CVAs), attakki iskemiċi temporanji (TIAs) u infarti mijokardijaċi (MIs). Reazzjonijiet oħra bi frekwenza ogħla li kienu osservati f’pazjenti b’età ta’ aktar minn 65  kienu lewkopenija u tromboċitopenja ta’ Grad 3-4 (NCI-CTCAE v.3); u newtropenija ta’ kull grad, dijarea, tqalligħ, uġigħ ta’ ras u għeja meta mqabbal ma’ dawk b’ ≤ 65 sena meta meta trattati b’bevacizumab (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 taħt Tromboemboliżmu). Fi prova klinika waħda, l-inċidenza ta’ pressjoni għolja ta’ grad ≥ 3 kienet ogħla d-doppju f’pazjenti b’età > 65 sena meta mqabbel mal-grupp ta’ età iżgħar (<65 sena). Fi studju ta’ pazjenti b’kanċer rikorrenti tal-ovarji reżistenti għall-platinu, kienu rrappurtati wkoll alopeċja, infjammazzjoni tal-mukuża, newropatija speriferali tas-sensi, proteina fl-awrina u pressjoni għolja, u seħħew b’rata mill-inqas 5% ogħla fil-grupp ta’ CT + BV għal pazjenti trattati b’bevacizumab b’età ta’ ≥ 65 sena meta mqabbel ma’ pazjenti trattati b’bevacizumab ta’ < 65 sena.

L-ebda żieda fl-inċidenza ta’ reazzjonijiet oħra, inkluż perforazzjoni gastrointestinali, kumplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feritai, insuffiċjenza tal-qalb konġestiva, u emorraġija, ma ġew osservati f’pazjenti anzjani (> 65 sena) li kienu qed jirċievu bevacizumab kif mqabbla ma’ dawk b’ ≤ 65 sena trattati b’bevacizumab.

*Popolazzjoni pedjatrika*

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

Fl-istudju BO25041 ta’ bevacizumab miżjud ma’ terapija ta’ radjazzjoni (RT - *radiation therapy*) ta’ wara operazzjoni ma’ temozolomide konkomitanti u aġġuvanti fil-pazjenti pedjatriċi bi glijoma ta’ grad għoli supratentorjali, infratentorjali, ċerebellari, jew pedunkulari li tkun għadha kif ġiet iddijanjostikata, il-profil tas-sigurtà kien komparabbli ma’ dak osservat f’tipi tat-tumur oħra fl-adulti trattati b’bevacizumab.

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

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

Esperjenza ta’ wara t-tqegħid fis-suq

**Tabella 3 Reazzjonijiet avversi rrappurtati fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-usq**

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

\* Jekk speċifikata, il-frekwenza ġiet derivata minn dejta tal-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 ssuspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Doża eċċessiva**

L-ogħla doża ttestjata fil-bnedmin (20 mg/kg tal-piż tal-ġisem, li tingħata ġol-vini kull ġimagħtejn) kienet assoċjata ma’ emigranja qawwija f’diversi pazjenti.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: ustanzi antineoplastiċi u immunomodulanti, sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u antikorpi u mediċini magħquda flimkien, Kodiċi ATC: L01FG01

Zirabev huwa prodott mediċinali bijosimili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Bevacizumab jeħel ma’ fattur tal-iżvilupp tal-endotelju vaskulari uman (VEGF - *vascular endothelial growth factor*), il-mutur kruċjali ta’ vaskuloġenesi u anġjoġenesi, u b’hekk jimpedixxi lil VEGF milli jeħel mar-riċetturi tiegħu, Flt-1 (VEGFR-1) u KDR (VEGFR-2), fuq il-wiċċ taċ-ċelluli tal-endotelju. Newtralizzazzjoni tal-attività bijoloġika tal-VEGF treġġa’ lura l-vaskularizzazzjoni ta’ tumuri, tinnormalizza l-vaskulatura tat-tumur li tibqa’ u tinibixxi l-formazzjoni ta’ vaskulatura ġdida tat-tumur, u b’hekk timpedixxi t-tkabbir tat-tumur.

Effetti farmakodinamiċi

L-għotja ta’ bevacizumab, jew l-antikorp mill-ġrieden li jiġi minnu, lill-mudelli xenotrasplant ta’ kanċer fi ġrieden għarwiena wassal għall-attività kontra t-tumur f’kanċer uman, inkluż kolon, sider, frixa u prostata. Progressjoni metastatika tal-marda metastatika kienet imwaqqfa u l-permeabilità mikrovaskulari mnaqqsa.

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

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

*AVF2107g*

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

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

Ir-riżultati ta’ effikaċja ta’ bevacizumab flimkien ma’ kimoterapija IFL jidhru f’Tabella 4.

**Tabella 4 Riżultati tal-effikaċja għall-prova AVF2107g**

|  | AVF2107g | |
| --- | --- | --- |
| Kategorija 1  IFL + plaċebo | Kategorija 2  IFL + bevacizumaba |
| Numru ta’ pazjenti | 411 | 402 |
| Sopravivenza globali | | |
| Ħin medjan (xhur) | 15.6 | 20.3 |
| 95% CI | 14.29–16.99 | 18.46–24.18 |
| Proporzjon ta’ periklub | 0.660  (valur p = 0.00004) | |
| Sopravivenza mingħajr progressjoni | | |
| Ħin medjan (xhur) | 6.2 | 10.6 |
| Proporzjon ta’ periklu | 0.54  (valur p < 0.0001) | |
| Rata ta’ rispons totali | | |
| Rata (%) | 34.8 | 44.8 |
|  | (valur p = 0.0036) | |

a 5 mg/kg kull ġimagħtejn.

b Relattiv għall-fergħa tal-kontroll.

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

*AVF2192g*

Din kienet prova klinika ta’ fażi II randomised, double-blind, u active-controlled li stmat l-effikaċja u s-sigurtà ta’ bevacizumab f’taħlita ma’ kimoterapija b’5-FU/FA għall-kura primarja ta’ kanċer metastatiku tal-kolon jew rektum li ma kienux kandidati idejali għall-kura primarja b’irinotecan. Mija u ħames pazjent ġew magħżula bl-addoċċ għall-kategorija 5-FU/FA + plaċebo u 104 pazjent għall-kategorija 5‑FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg kull ġimagħtejn). Kull kura tkompliet sal-progressjoni tal-marda. Iż-żieda ta’ bevacizumab 5 mg/kg kull ġimagħtejn ma’ 5-FU/FA wasslet għal rati ta’ rispons oġġettiv ogħla, żjieda sinjifikanti fis-sopravivenza bla progressjoni, u tendenza għalsopravivenza itwal, meta mqabbla ma’ kimoterapija b’5-FU/FA waħedha.

*AVF0780g*

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

It-tagħrif dwar l-effikaċja mill-provi AVF0780g u AVF2192g li studjaw lil bevacizumab f’taħlita ma’ kimoterapija b’5-FU/FA humamiġbura f’Tabella 5.

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

|  | AVF0780g | | | AVF2192g | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 5-FU/FA | 5-FU/FA +  bevacizumaba | 5-FU/FA +  bevacizumabb | 5-FU/FA +  plaċebo | 5-FU/FA +  Bevacizumab |
| Numru ta’ pazjenti | 36 | 35 | 33 | 105 | 104 |
| Sopravivenza totali | | | | | |
| Ħin medjan (xhur) | 13.6 | 17.7 | 15.2 | 12.9 | 16.6 |
| 95% CI |  |  |  | 10.35-16.95 | 13.63-19.32 |
| Proporzjon ta’ perikluc | - | 0.52 | 1.01 |  | 0.79 |
| Valur p |  | 0.073 | 0.978 |  | 0.16 |
| Sopravivenza mingħajr progressjoni | | | | | |
| Ħin medjan (xhur) | 5.2 | 9.0 | 7.2 | 5.5 | 9.2 |
| Proporzjon ta’ periklu |  | 0.44 | 0.69 |  | 0.5 |
| Valur p | - | 0.0049 | 0.217 |  | 0.0002 |
| Rata ta’ rispons totali | | | | | |
| Rata (perċentwali) | 16.7 | 40.0 | 24.2 | 15.2 | 26 |
| 95% CI | 7.0-33.5 | 24.4-57.8 | 11.7-42.6 | 9.2-23.9 | 18.1-35.6 |
| Valur p |  | 0.029 | 0.43 |  | 0.055 |
| Tul tar-rispons | | | | | |
| Ħin medjan (xhur) | NR | 9.3 | 5.0 | 6.8 | 9.2 |
| 25–75 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 tal- kontroll.

NR = ma ntlaħaqx.

*NO16966*

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

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

**Tabella 6 Korsijiet tal-kura fi prova NO16966 (mCRC)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Kura | Doża tal-bidu | Skeda |
| FOLFOX-4  jew  FOLFOX-4 + bevacizumab | Oxaliplatin Leucovorin  5-Fluorouracil | 85 mg/m2 ġol-vini 2 h  200 mg/m2 ġol-vini 2 h  400 mg/m2 bolus ġol-vini,  600 mg/m2 ġol-vini 22 h | Oxaliplatin fl-ewwel ġurnata  Leucovorin fl-ewwel u fit-tieni ġurnata  Bolus/infużjoni ta’ 5-fluorouracil ġol-vini, kull wieħed fl-ewwel u fit-tieni ġurnata |
| Plaċebo jew bevacizumab | 5 mg/kg ġol-vini 30-90 min | Fl-ewwel ġurnata, qabel FOLFOX-4, kull ġimagħtejn |
| XELOX  jew  XELOX +  bevacizumab | Oxaliplatin  Capecitabine | 130 mg/m2 ġol-vini 2 h  1000 mg/m2 orali bid | Oxaliplatin fl-ewwel ġurnata  Capecitabine orali bid għal ġimagħtejn (segwit minn ġimgħa mingħajr kura) |
| Plaċebo jew bevacizumab | 7.5 mg/kg ġol-vini 30-90 min | Fl-ewwel ġurnata, qabel XELOX, q 3 ġimgħat |
| 5-Fluorouracil: Injezzjoni bolus ġol-vini minnufih wara leucovorin | | | |

Il-parametru primarju tal-effikaċja tal-prova kien it-tul 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’taħlita ma’ kimoterapija b’FOLFOX-4 jew XELOX kien superjuri għall-kimoterapija waħedha. Iż-żewġ oġġettivi primarji ntlaħqu:

* In-nuqqas ta’ inferjorità tal-kategorija li fihom XELOX meta mqabbel mal-kategoriji li fihom FOLFOX-4 fil-paragun totali ntweriet f’termini ta’ sopravivenza mingħajr progressjoni u fis-sopravivenza totali fil-popolazzjoni eliġibbli ta’ qabel il-protokoll.
* Is-superjorità tal-kategoriji li fihom bevacizumab kontra l-kategorijib’ kimoterapija biss fil-paragun totali ntweriet f’termini ta’ sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni ITT (Tabella 7).

Analiżi sekondarja tal-PFS, ibbażata fuq valutazzjonijiet tar-rispons ta’ “wara l-kura”, ikkonfermat il-benefiċċju kliniku ta’ superjorità sinifikanti għall-pazjenti trattati b’bevacizumab (l-analiżi mniżżla f’Tabella 7), konsistenti mal-benefiċċju statistikament sinifikanti osservat f’analiżi miġbura.

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

| Mira (xhur) | FOLFOX-4  jew XELOX  + plaċebo (n = 701) | FOLFOX-4  jew XELOX  + bevacizumab (n = 699) | Valur p |
| --- | --- | --- | --- |
| Mira primarja | | | |
| PFS medjana\*\* | 8.0 | 9.4 | 0.0023 |
| Hazard ratio (97.5% CI) a | 0.83 (0.72–0.95) | |  |
| Miri sekondarji | | | |
| PFS medjan (fuq il-kura)\*\* | 7.9 | 10.4 | < 0.0001 |
| Hazard ratio (97.5% CI) | 0.63 (0.52-0.75) | |  |
| Rata ta’ rispons totali (valutazzjoni invest.)\*\* | 49.2% | 46.5% |  |
| Sopravivenza totali medjana\* | 19.9 | 21.2 | 0.0769 |
| Hazard ratio (97.5% CI) | 0.89 (0.76-1.03) | |  |

\* Analiżi tas-sopravivenza totali fit-twaqqif kliniku fil-31 ta’ Jannar 2007

\*\* Analiżi primarja fit-twaqqif kliniku fil-31 ta’ Jannar 2006

a Relattiv għall-fergħa tal-kontroll

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

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

*ECOG E3200*

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

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

**Tabella 8 Riżultati tal-effikaċja għall-prova E3200**

|  | E3200 | |
| --- | --- | --- |
| FOLFOX-4 | FOLFOX-4 + bevacizumaba |
| Numru ta’ pazjenti | 292 | 293 |
| Sopravivenza totali | | |
| Medjan (xhur) | 10.8 | 13.0 |
| 95% CI | 10.12–11.86 | 12.09–14.03 |
| Hazard ratiob | 0.751  (valur p = 0.0012) | |
| Sopravivenza mingħajr progressjoni | | |
| Medjan (xhur) | 4.5 | 7.5 |
| Hazard ratio | 0.518  (valur p < 0.0001) | |
| Rata tar-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 totali bejn pazjenti li rċevew monoterapija ta’ bevacizumab meta mqabbel ma’ pazjenti trattati b’FOLFOX-4. Sopravivenza mingħajr progressjoni u rata tar-rispons oġġettiv kienu inferjuri fil-kategorija ta’ monoterapija ta’ bevacizumab meta mqabbel mal-kategorija ta’ FOLFOX-4.

*ML18147*

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

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

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

**Tabella 9** **Riżultati tal-effikaċja għal studju ML18147 (popolazzjoni ITT)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ML18147 | | | |
|  | Kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine/irinotecan jew fluoropyrimidine/oxaliplatin | | | Kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine/irinotecan jew fluoropyrimidine/oxaliplatin  + bevacizumaba |
| Numru ta’ pazjenti | 410 | | | 409 | |
| Sopravivenza totali |  | | |  |
| Medjan (xhur) | 9.8 | | | 11.2 | |
| Proporzjon ta’ periklu  (intervall ta’ kunfidenza ta’ 95%) | 0.81 (0.69, 0.94)  (valur p = 0.0062) | | | |
| Sopravivenza mingħajr progressjoni |  | |  | |
| Medjan (xhur) | 4.1 | | 5.7 | |
| Proporzjon ta’ periklu  (intervall ta’ kunfidenza ta’ 95%) |  | 0.68 (0.59, 0.78)  (valur p < 0.0001) | | |
| Rata ta’ rispons oġġettiv (ORR - objective response rate) |  | |  | |
| 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 tar-rispons oġġettiv kienet baxxa fiż-żewġ gruppi ta’ kura u d-differenza ma kinitx sinifikanti.

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

*Kanċer tas-sider li mmetastatizza (mBC - Metastatic breast cancer)*

Żewġ provi kbar ta’ fażi III kienu maħsuba biex jinvestigaw l-effett tal-kura ta’ bevacizumab flimkien ma’ żewġ sustanzi individwali ta’ kimoterapija, kif imkejjel mill-mira primarja ta’ PFS. Titjib klinikament u statistikament sinifikanti f’PFS kien osservat fiż-żewġ studji.

Ir-riżultat ta’ PFS għas-sustanzi individwali ta’ kimoterapija inklużi fl-indikazzjoni huma miġbura fil-qosor taħt:

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

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

*ECOG E2100*

Prova E2100 kienet prova klinika open-label, randomised, ikkontrollata b’mod attiv, u multiċentre li evalwat bevacizumab flimkien ma’ paclitaxel għal kanċer tas-sider rikorrenti lokalment jew li mmetastatizza f’pazjenti li ma kinux irċivew kimoterapija minn qabel għal marda metastatika jew rikorrenti lokalment. Il-pazjenti kienu randomised għal paclitaxel waħdu (90 mg/m2 ġol-vini fuq medda ta’ siegħa darba fil-ġimgħa għal tlieta minn erba’ ġimgħat) jew flimkien ma’ bevacizumab (10 mg/kg infużjoni ġol-vini kull ġimagħtejn). Terapija ormonali minn qabel għall-kura ta’ mard metastatika kienet permessa. Terapija awżiljarja b’ taxane kienet permessa biss jekk intemmet tal-anqas 12-il xahar qabel il-bidu tal-prova. Minn 722 pazjent fil-prova, il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom marda negattiva għall-HER2 (90%), b’numru żgħir ta’ pazjenti bi stat HER2 mhux magħruf (8%) jew jew ikkofermat bħala pożittiv (2%), li kienu itrattati minn qabel jew ikkunsidrati bħala mhux adatti għal terapija b’trastuzumab. Barra minn hekk, 65% tal-pazjenti kienu rċivew kimoterapija awżiljarja inkluż 19% b’taxanes minn qabel u 49% b’anthracycline minn qabel. Pazjenti b’metastasi fis-sistema nervuża ċentrali, inkluż leżjonijiet fil-moħħ itrattati minn qabel jew li tneħħew b’kirurġija, kienu esklużi.

Fil-prova E2100, il-pazjenti kienu trattati sal-progressjoni tal-marda. F’sitwazzjonijiet fejn kien meħtieġ twaqqif bikri tal-kimoterapija, il-kura b’bevacizumab bħala sustanza waħedha kompliet sal-progressjoni tal-marda. Il-karatteristiċi tal-pazjenti fil-gruppi tal-prova kienu simili. Il-mira primarja ta’ din il-prova kienet sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS), ibbażata fuq ir-rapport tal-investigaturi dwar il-progressjoni tal-marda. Barra dan, twettqet ukoll analiżi indipendenti tal-mira primarja. Ir-riżultati ta’ din il-prova huma ppreżentati f’Tabella 10.

**Tabella 10 Riżultati tal-effikaċja tal-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 |
| Hazard ratio  (95% CI) | 0.421  (0.343; 0.516) | | 0.483  (0.385; 0.607) | |
| valur p | < 0.0001 | | < 0.0001 | |
| Rati tar-rispons (għal pazjenti b’marda li tista’ titkejjel) | | | | |
|  | Valutazzjoni tal-investigatur | | Valutazzjoni IRF | |
|  | Paclitaxel  (n = 273) | Paclitaxel/ bevacizumab (n = 252) | Paclitaxel  (n = 243) | Paclitaxel/ bevacizumab (n = 229) |
| % ta’ pazjenti b’rispons oġġettiv | 23.4 | 48.0 | 22.2 | 49.8 |
| valur p | < 0.0001 | | < 0.0001 | |

\* analiżi primarja

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Sopravivenza globali | | |
|  | Paclitaxel  (n = 354) | Paclitaxel/ bevacizumab  (n = 368) |
| OS Medjan (xhur) | 24.8 | 26.5 |
| Hazard ratio  (95% CI) | 0.869  (0.722; 1.046) | |
| valur p | 0.1374 | |

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

*AVF3694g*

Studju AVF3694g kienet prova ta’ fażi III, multicentre, randomised u kkontrollata bil-plaċebo maħsuba biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ bevacizumab flimkien ma’ kimoterapija meta mqabbla ma’ kimoterapija flimkien ma’ plaċebo bħala kura primarja għall-pazjenti b’kanċer metastatiku tas-sider għal HER2 Jew rikorrenti lokalment.

Il-kimoterapija kienet magħżula skont id-diskrezzjoni tal-investigatur qabel randomisation f’proporzjon ta’ 2:1 biex jirċievu kimoterapija u bevacizumab jew kimoterapija u plaċebo. L-għażliet ta’ kimoterapija kineu jinkludu, capecitabine, taxane (paclitaxel imwaħħal mal-proteini, docetaxel), sustanzi bbażati fuq anthracycline (doxorubicin / cyclophosphamide, epirubicin / cyclophosphamide, 5-fluorouracil / doxorubicin / cyclophosphamide, 5‑fluorouracil / epirubicin.cyclophosphamide) mogħtija kull tliet ġimgħat (q3w). Bevacizumab jew plaċebo ngħata f’doża ta’ 15 mg/kg q3w.

Dan l-istudju kien jinkludi fażi ta’ kura blinded, fażi mhux obbligatorja open-label wara l-progressjoni, u fażi ta’ sopravivenza ta’ wara. Matul il-fażi ta’ kura blinded, il-pazjenti rċevew kimoterapija u l-prodott mediċinali (bevacizumab jew plaċebo) kull 3 ġimgħatsal-progressjoni tal-marda, sa tossiċità li tillimita l-kura jew mewt. Hekk kif iseħħ progressjoni tal-marda dokumentata, pazjenti li daħlu fil-fażi mhux obbligatorja open-label ikunu jistgħu jirċievu bevacizumab open-label flimkien ma’ firxa wiesgħa ta’ terapiji tat-tieni preferenza.

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

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

**Tabella 11 Riżultati tal-effikaċja għall-istudju AVF3694g: – Capecitabinea u Bevacizumab/Plaċebo (Cap+ Bevacizumab/Pl)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Sopravivenza mingħajr progressjonib | | | | | | |
|  | | | Valutazzjoni tal-Investigatur | | Valutazzjoni IRC | |
|  | | | Cap + Pl  (n = 206) | Cap + Bevacizumab (n = 409) | Cap + Pl (n = 206) | Cap + Bevacizumab (n = 409) |
| PFS medjana (xhur) | | | 5.7 | 8.6 | 6.2 | 9.8 |
| Proprozjon ta’ periklu vs grupp tal-plaċebo (95% CI) | | | 0.69 (0.56; 0.84) | | 0.68 (0.54; 0.86) | |
| valur p | | | 0.0002 | | 0.0011 | |
| Rata ta’ rispons (għall-pazjenti b’marda li tista’ tikejjel)b | | | | | | |
|  | | | Cap + Pl (n = 161) | | Cap + Bevacizumab (n = 325) | |
| % ta’ pazjenti b’rispons oġġettiv | | | 23.6 | | 35.4 | |
| valur p | | | 0.0097 | | | |
| Sopravivenza globalib | | | | | |
| Hazard ratio  (95% CI) | 0.88 (0.69; 1.13) | | | | |
| valur p (esploratorju) | 0.33 | | | | |

a 1 000 mg/m2 orali darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata mogħtija kull 3 ġimgħat.

b Analiżi stratifikata kienet tinkludi l-avvenimenti kollha ta’ progressjoni u mewt minbarra dawk fejn terapija mhux skont il-protokoll (NPT) inbdiet qabel il-progressjoni dokumentata; dejta minn dawk il-pazjenti kienet iċċensurata fl-aħħar valutazzjoni tat-tumur qabel il-bidu ta’ NPT.

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

*Kanċer tal-pulmun b’ċelluli mhux żgħar (NSCLC)*

*Trattament ippreferut ta’ NSCLC mhux skwamuż f’kombinazzjoni ma’ kimoterapija bbażata fuq platinu*

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

*E4599*

E4599 kienet prova klinika open-label, randomised, ikkontrollata b’mod attiv, li saret f’ħafna ċentri li vvalutat bevacizumab bħala kura primarja ta’ pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment (stadju IIIb b’effużjoni plewrali malinna), metastatiku jew rikorrenti minbarra istoloġija bi predominanza ta’ ċelluli skwamużi.

Il-pazjenti kienu randomised għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum (paclitaxel 200 mg/m2) u carboplatin AUC = 6.0, it-tnejn permezz ta’ infużjoni ġol-vini (PC) fl-ewwel ġurnata ta’ kull ċiklu ta’ 3 ġimgħat sa 6 ċikli jew PC flimkien ma’ bevacizumab b’doża ta’ 15 mg/kg infużjoni ġol-vini fl-ewwel ġurnata ta’ kull ċiklu ta’ 3 ġimgħat. Wara t-tmiem tas-sitt ċikli ta’ kimoterapija b’carboplatin-paclitaxel jew mat-twaqqif prematur tal-kimoterapija, pazjenti fil-grupp ta’ bevacizumab + carboplatin–paclitaxel komplew jirċievu bevacizumab bħala sustanza waħedha kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-mard. 878 pazjent kienu randomised għaż-żewġ gruppi.

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

Il-mira primarja kien it-tul ta’ sopravivenza. Ir-riżultati huma mniżżla f’Tabella 12.

**Tabella 12 Riżultati tal-effikaċja għall-prova E4599**

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

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

*BO17704*

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

Il-pazjenti kienu randomised għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum, cisplatin 80 mg/m2 infużjoni fil-vini ta’ fl-ewwel ġurnata u gemcitabine 1250 mg/m2 infużjoni fil-vini fl-ewwel jum u fit-tmin ġurnata ta’ kull ċiklu ta’ 3 ġimgħat sa 6 ċikli (CG) ma’ plaċebo jew CG ma’ bevacizumab b’doża ta’ 7.5 jew 15 mg/kg infużjoni ġol-vini fl-ewwel ġurnata ta’ kull ċiklu ta’ 3 ġimgħat. Fil-gruppi b’bevacizumab, il-pazjenti setgħu jirċievu bevacizumab bħala sustanza waħedha kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Riżultati tal-prova juru li 94% (277 / 296) tal-pazjenti eliġibbli komplew jirċievu bevacizumab bħala sustanza waħedha f’ċiklu 7. Proporzjon għoli ta’ pazjenti (madwar 62%) komplew biex irċevew varjetà ta’ terapiji kontra l-kanċer mhux speċifikati fil-protokoll, u dan għandu mnejn kellu effett fuq l-analiżi tas-sopravivenza totali.

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

**Tabella 13 Riżultati tal-effikaċja għall-prova BO17704**

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Sopravivenza globali** | | | |
| Medjan (xhur) | 13.1 | 13.6  (p = 0.4203) | 13.4  (p = 0.7613) |
| Hazard ratio |  | 0.93  [0.78; 1.11] | 1.03  [0.86, 1.23] |

a pazjenti b’marda li tista’ titkejjel fil-linja bażi

*Kura primarja ta’ NSCLC mhux skwamuż b’mutazzjonijiet li jattivaw EGFR flimkien ma’ erlotinib*

*JO25567*

L-Istudju JO25567 kien studju ta’ fażi II, open-label, li sar f’ħafna ċentri u fejn l-individwi ntgħażlu b’mod każwali, li sar fil-Ġappun biex tiġi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà tal-użu ta’ bevacizumab flimkien ma’ erlotinib f’pazjenti b’NSCLC mhux skwamuż, b’mutazzjonijiet li jattivaw EGFR (tneħħija ta’ exon 19 jew mutazzjoni ta’ exon 21 L858R) li ma rċevew l-ebda terapija sistemika fil-passat għal stadju IIIB/IV jew għal marda rikorrenti.

Il-punt ta’ tmiem primarju kienet sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression-free survival*) abbażi ta’ evalwazzjoni ta’ analiżi 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 ġie determinat għal kull pazjent qabel ma sar l-iskrining tal-pazjenti u 154 pazjent intgħażlu b’mod każwali biex jieħdu jew erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg mill-ħalq kuljum + bevacizumab [15 mg/kg ġol-vini kull 3 ġimgħat]) jew monoterapija b’erlotinib (150 mg mill-ħalq kuljum) sal-progressjoni tal-marda (PD, *disease progression*) jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Fl-assenza ta’ PD, it-twaqqif ta’ wieħed mill-komponenti tal-kura tal-istudju fil-parti tal-istudju b’erlotinib + bevacizumab ma wassalx għat-twaqqif tal-komponent l-ieħor tal-kura tal-istudju skont kif speċifikat fil-protokoll tal-istudju.

Ir-riżultati tal-effikaċja tal-istudju huma ppreżentati f’Tabella 14.

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

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

# Total ta’ 154 pazjent (Stat ta’ Ħila ECOG 0 jew 1) intgħażlu b’mod każwali. Minkejja dan, tnejn mill-pazjenti li ntgħażlu b’mod każwali ma baqgħux fl-istudju qabel ma ngħataw kwalunkwe kura tal-istudju.

^ Evalwazzjoni indipendenti blinded (analiżi primarja definita mill-protokoll).

\* Analiżi esploratorja: analiżi finali tal-OS mal-cut off kliniku fil-31 ta’ Ottubru tal-2017, madwar 59% tal-pazjenti kienu mietu.

CI, intervall ta’ kunfidenza; HR, Proporzjon ta’ periklu mill-analiżi tar-rigressjoni Cox mhux stratifikata; NR, ma ntlaħaqx.

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

*Bevacizumab flimkien ma’ interferon alfa-2a għall-kura prinarja ta’ kanċer avvanzat u/jew matastatiku taċ-ċelluli renali (BO17705)*

Din kienet prova ta’ fażi III randomised u double-blind biex tivvaluta l-effikaċja u s-sigurtà ta’ bevacizumab flimkien ma’ interferon (IFN) alfa-2a kontra IFN alfa-2a waħdu bħala kura primarja f’mRCC. Is-649 pazjent randomised (641 itrattati) kellhom Karnofsky Performance Status (KPS - *Karnofsky Performance Status*) ta’ ≥ 70%, l-ebda metastasi fis-CNS u funzjoni tal-organi adegwata. Il-pazjenti kienu nefrotomizzati minħabba karċinoma primarja taċ-ċelluli renali. Bevacizumab 10 mg/kg ingħata kull ġimagħtejn sal-progressjoni tal-marda. IFN alfa-2a ngħata sat-52 ġimgħa jew sal-progressjoni tal-marda f’doża rakkomandata tal-bidu ta’ 9 MIU tliet darbiet fil-ġimgħa, li tipppermetti tnaqqis fid-doża għal 3 MIU tliet darbiet fil-ġimgħa f’2 passi. Pazjenti kienu stratifikati skont il-pajjiż u l-punteġġ ta’ Motzer u l-gruppi ta’ kura ġew murija li kienu bbilanċjati sew għall-fatturi pronjostiċi.

Il-mira primarja kienet sopravivenza globali, b’miri sekondarji għall-prova inkluż sopravivenza mingħajr progressjoni. Iż-żjieda ta’ bevacizumab ma’ IFN-alpha-2a żiedet PFS u r-rata tar-rispons oġġettiv tat-tumur b’mod sinifikanti. Dawn ir-riżultati kienu kkonfermati permezz ta’ analiżi radjoloġika indipendenti. Madankollu, iż-żjieda fil-mira primarja ta’ 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, inkluż sustanzi antineoplastiċi, li setgħu kellhom effett fuq l-analiżi tas-sopravivenza globali.

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

**Tabella 15 Riżultati tal-effikaċja għall-prova BO17705**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | BO17705 |
| Plaċebo + IFNa Bvb + IFNa |
| Numru ta’ pazjenti | | 322 327 |
| Sopravivenza mingħajr progressjoni  Medjan (xhur)  Hazard ratio  95% CI | | 5.4 10.2  0.63  0.52, 0.75  (valur p < 0.0001) |
| Rata oġġettiva ta’ rispons (%) f’pazjenti b’marda li titkejjel  N  Rata tar-rispons | | 289 306  12.8% 31.4%  (valur p < 0.0001) |
| Sopravivenza globali  Medjan (xhur)  Hazard ratio  95% CI | 21.3 23.3  0.91  0.76, 1.10  (valur p 0.3360) | | |

a Interferon alfa-2a 9 MIU 3x/ġimgħa

b Bevacizumab 10 mg/kg q 2 wk

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

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

*AVF2938*

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

*AVF0890*

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

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

*Kura preferita ta’ kanċer tal-ovarji*

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

*GOG-0218*

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

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

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

• Grupp CPP: Ħames ċikli ta’ plaċebo (inbeda f’ċiklu 2) flimkien ma’ carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m2) għal 6 ċikli segwit minn plaċebo waħdu, għal total sa 15-il xahar ta’ terapija

• Grupp CPB15: Ħames ċikli ta’ bevacizumab (15 mg/kg q3w inbeda f’ċiklu 2) flimkien ma’ carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m2) għal 6 ċikli segwit minn plaċebo waħdu, għal total sa 15-il xahar ta’ terapija

• Grupp CPB15+: Ħames ċikli ta’ bevacizumab (15 mg/kg q3w inbeda f’ċiklu 2) flimkien ma’ carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m2) għal 6 ċikli segwit minn użu kontinwu ta’ bevacizumab (15 mg/kg q3w) bħala sustanza waħedha għal total sa 15-il xahar ta’ terapija.

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

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

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

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Sopravivenza mingħajr progressjoni1 | | | |
|  | CPP  (n = 625) | CPB15  (n = 625) | CPB15+  (n = 623) |
| PFS medjana (xhur) | 10.6 | 11.6 | 14.7 |
| Proporzjon ta’ Periklu (95% CI)2 |  | 0.89  (0.78, 1.02) | 0.70  (0.61, 0.81) |
| valur p3, 4 |  | 0.0437 | < 0.0001 |
| Rata ta’ rispons oġġettiv5 | | | |
|  | 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 globali6 | | | |
|  | CPP (n = 625) | CPB15 (n = 625) | CPB15+ (n = 623) |
| OS medjan (xhur) | 40.6 | 38.8 | 43.8 |
| Proporzjon ta’ periklu (95% CI)2 |  | 1.07 (0.91, 1.25) | 0.88 (0.75, 1.04) |
| valur p3 |  | 0.2197 | 0.0641 |

1 Analiżi ta’ PFS speċifikata mill-protokoll GOG evalwata mill-investigatur (la ċċensurata għall-progressjonijiet ta’ CA‑125 u lanqas iċċensurata għal NPT qabel il-progressjoni tal-marda) b’data *cut-off* tad-dejta ta’ 25 ta’ Frar, 2010.

2  Imqabbel mal-grupp ta’ kontroll, proporzjon ta’ periklu stratifikat.

3 Valur p *log-rank* ta’ naħa waħda

4  Suġġett għal-limitu ta’ valur p ta’ 0.0116.

5  Pazjenti b’marda li tikejjel fil-lija bażi.

6 Analiżi finali tas-sopravivenza globali mwettqa meta 46.9% tal-pazjenti kienu mietu.

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

• L-analiżi speċifikata mill-protokoll ta’ PFS evalwata mill-investigatur (mingħajr ċensura għall-progressjoni ta’ CA-125 jew terapija mhux tal-protokoll [NPT]) uriet proporzjon ta’ periklu stratifikat ta’ 0.71 (95% CI: 0.61-0.83, valur p log-rank ta’ naħa waħda < 0.0001) meta CPB15+ huwa mqabbel ma’ CPP, b’PFS medjana ta’ 10.4 xhur fil-grupp CPP u 14.1 xahar fil-grupp CPB15+.

• L-analiżi primarja ta’ PFS evalwata mill-investigatur (ċensura għall-progressjonijiet ta’ CA-125 u NPT) uriet proporzjon ta’ periklu stratifikat ta’ 0.62 (95% CI: 0.52-0.75, valur p log-rank ta’ naħa waħda < 0.0001) meta CPB15+ huwa mqabbel ma’ CPP, b’PFS medjana ta’ 12.0-il-xahar fil-grupp CPP u 18.2 xhur fil-grupp CPB15+.

• L-analiżi ta’ PFS kif determinata mill-kumitat ta’ evalwazzjoni indipendenti (ċensura għal NPT) uriet proporzjon ta’ periklu stratifikat ta’ 0.62 (95% CI: 0.50-0.77, valur p *log-rank* ta’ naħa waħda < 0.0001) meta CPB15+ huwa mqabbel ma’ CPP, b’PFS medjana ta’ 13.1 fil-grupp CPP u ta’ 19.1 xahar fil-grupp CPB15+.

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

**Tabella 17 Riżultati ta’ PFS1 skont l-istadju tal-marda u l-istat ta’ tneħħija minn   
studju GOG-0218**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Pazjenti randomised b’marda ta’ stadju III bi tneħħija ottimali2,3 | | | |
|  | CPP  (n = 219) | CPB15  (n = 204) | CPB15+  (n = 216) |
| PFS Medjana (xhur) | 12.4 | 14.3 | 17.5 |
| Proporzjon ta’ periklu (95% CI)4 |  | 0.81  (0.62, 1.05) | 0.66  (0.50, 0.86) |
| Pazjenti randomised b’marda ta’ stadju III bi tneħħija mhux ottimali3 | | | |
|  | CPP  (n = 253) | CPB15  (n = 256) | CPB15+  (n = 242) |
| PFS Medjana (xhur) | 10.1 | 10.9 | 13.9 |
| Proporzjon ta’ periklu (95% CI)4 |  | 0.93  (0.77, 1.14) | 0.78  (0.63, 0.96) |
| Pazjenti randomised b’marda ta’ stadju IV | | | |
|  | CPP (n = 153) | CPB15 (n = 165) | CPB15+ (n = 165) |
| PFS Medjana (xhur) | 9.5 | 10.4 | 12.8 |
| Proporzjon ta’ Periklu (95% CI)4 |  | 0.90  (0.70, 1.16) | 0.64  (0.49, 0.82) |

1 Analiżi ta’ PFS speċifikata mill-protokoll GOG evalwata mill-investigatur (la ċċensurata għall-progressjonijiet ta’ CA‑125 u lanqas iċċensurata għal NPT qabel il-progressjoni tal-marda) b’data *cut-off* tad-dejta ta’ 25 ta’ Frar, 2010.

2 B’marda residwali sostanzjali.

3 3.7% tal-popolazzjoni globali ta’ pazjenti randomised kellhom marda ta’ stadju IIIB.

4 Imqabbel mal-grupp ta’ kontroll.

*BO17707 (ICON7)*

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

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

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

• Grupp CP: Carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m2) għal 6 ċikli ta’ 3 ġimgħat

• Grupp CPB7.5+: Carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m2) għal 6 ċikli ta’ 3 ġimgħat flimkien ma’ bevacizumab (7.5 mg/kg q3w) għal mhux aktar minn 12-il xahar (bevacizumab inbeda f’ċiklu 2 tal-kimoterapija jekk il-kura inbdiet fi żmien 4 ġimgħat mill-kirurġija jew fl-ewwel ċiklu jekk il-kura inbdiet aktar minn 4 ġimgħat wara l-kirurġija).

Il-maġġoranza tal-pazjenti inklużi fl-istudju kienu Bojod (96%), l-età medjana kienet ta’ 57 sena fiż-żewġ gruppi ta’ kura, 25% tal-pazjenti f’kull grupp ta’ kura kellhom età ta’ 65 sena jew aktar, u madwar 50% tal-pazjenti kellhom ECOG PS ta’ 1; 7% tal-pazjenti f’kull grupp ta’ kura kellhom ECOG PS ta’ 2. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom EOC (87.7%) segwit minn PPC (6.9%) u FTC (3.7%) jew taħlita tat-tliet oriġini (1.7%). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu FIGO stadju III (it-tnejn 68%) segwit minn FIGO stadju IV (13% u 14%), FIGO stadju II (10% u 11%) u FIGO stadju I (9% u 7%). Il-maġġoranza tal-pazjenti f’kull grupp ta’ kura (74% u 71%) kellhom tumuri primarji b’ftit li xejn diffrenzjar (Grad 3) fil-linja bażi. L-inċidenza ta’ kull sotto tip istoloġiku ta’ EOC kienet simili bejn il-gruppi ta’ kura; 69% tal-pazjenti f’kull grupp ta’ kura kellhom adenokarċinoma seruża tat-tip istoloġika.

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

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Sopravivenza mingħajr progressjoni | | |
|  | CP (n = 764) | CPB7.5+ (n = 764) |
| PFS medjana (xhur)2 | 16.9 | 19.3 |
| Proporzjon ta’ periklu [95% CI]2 | 0.86 [0.75; 0.98]  (valur p = 0.0185) | |
| Rata ta’ rispons oġġettiv1 | | |
|  | CP (n = 277) | CPB7.5+ (n = 272) |
| Rata ta’ rispons | 54.9% | 64.7% |
|  | (valur p = 0.0188) | |
| Sopravivenza globali3 | | |
|  | CP (n = 764) | CPB7.5+ (n = 764) |
| Medjan (xhur) | 58.0 | 57.4 |
| Proporzjon ta’ periklu [95% CI] | 0.99 [0.85; 1.15]  (valur p = 0.8910) | |

1 Pazjenti b’marda li setgħet titkejjel fil-linja bażi.

2 Analiżi ta’ PFS evalwata mill-investigatur b’data meta waqqfet tinġabar id-dejta ta’ 30 ta’ Novembru 2010.

3 Analiżi finali tas-sopravivenza globali mwettqa meta 46.7% tal-pazjenti kienu mietu b’data meta waqfet tinġabar id-dejta ta’ 31 ta’ Marzu 2013.

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

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

**Tabella 19 Riżultati ta’ PFS1 skont l-istadju tal-marda u l-istat ta’ tneħħija minn studju BO17707 (ICON7)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Pazjenti randomised b’marda ta’ stadju III bi tneħħija ottimali2,3 | | |
|  | CP  (n = 368) | CPB7.5+  (n = 383) |
| PFS Medjana (xhur) | 17.7 | 19.3 |
| Proporzjon ta’ periklu (95% CI)4 |  | 0.89  (0.74, 1.07) |
| Pazjenti randomised b’marda ta’ stadju III bi tneħħija mhux ottimali3 | | |
|  | CP  (n = 154) | CPB7.5+  (n = 140) |
| PFS Medjana (xhur) | 10.1 | 16.9 |
| Proporzjon ta’ periklu (95% CI)4 |  | 0.67  (0.52, 0.87) |
| Pazjenti randomised b’marda ta’ stadju IV | | |
|  | CP (n = 97) | CPB7.5+ (n = 104) |
| PFS Medjana (xhur) | 10.1 | 13.5 |
| Proporzjon ta’ periklu (95% CI)4 |  | 0.74  (0.55, 1.01) |

**1** Analiżi ta’ PFS evalwata mill-investigatur b’data *cut-off* ta’ 30 ta’ Novembru 2010.

2 Bi jew mingħajr marda residwali sostanzjali.

3 5.8% tal-popolazzjoni globali ta’ pazjenti randomised kellhom marda ta’ stadju IIIB.

4 Imqabbel mal-grupp ta’ kontroll.

*Kanċer rikorrenti tal-ovarji*

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

• AVF4095g evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta’ bevacizumab flimkien ma’ carboplatin u gemcitabine, segwit minn bevacizumab bħala sustanza waħedha f’pazjenti b’kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew sensittivi għall-platinu.

• GOG-0213 evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta’ bevacizumab flimkien ma’ carboplatin u paclitaxel, segwit minn bevacizumab bħala sustanza waħedha f’pazjenti b’kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew sensittiv għall-platinu.

• MO22224 evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta’ bevacizumab flimkien ma’ paclitaxel, topotecan, jew doxorubicin liposomali pegilat f’pazjenti b’kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew reżistenti għall-platinu.

*AVF4095g*

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

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

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

• Carboplatin (AUC4, Ġurnata 1) u gemcitabine (1000 mg/m2 f’Ġurnata 1 u 8) u plaċebo fl-istess waqt kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli u sa 10 ċikli segwit minn plaċebo (kull 3 ġimgħat) waħdu sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabli

• Carboplatin (AUC4, Ġurnata 1) u gemcitabine (1000 mg/m2 f’Ġurnata 1 u 8) u bevacizumab (15 mg/kg Ġurnata 1) fl-istess waqt kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli u sa 10 ċikli segwit minn bevacizumab (15 mg/kg kull 3 ġimgħat) waħdu sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabli

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

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

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Sopravivenza mingħajr progressjoni | | | | | | |
|  | Valutazzjoni tal-Investigatur | | Valutazzjoni IRC | | | |
|  | Plaċebo + C/G  (n = 242) | bevacizumab + C/G  (n = 242) | Plaċebo + C/G (n = 242) | | bevacizumab + C/G  (n = 242) | |
| *Mhux iċċensurat għal NPT* |  | | | | | |
| PFS medjana (xhur) | 8.4 | 12.4 | 8.6 | | 12.3 | |
| Proporzjon ta’ periklu  (95% CI) | 0.524 [0.425, 0.645] | | 0.480 [0.377, 0.613] | | | |
| Valur p | < 0.0001 | | < 0.0001 | | | |
| *Iċċensutat għal NPT* |  | | | | | |
| PFS medjana (xhur) | 8.4 | 12.4 | 8.6 | | 12.3 | |
| Proporzjon ta’ periklu  (95% CI) | 0.484 [0.388, 0.605] | | 0.451 [0.351, 0.580] | | | |
| Valur p | < 0.0001 | | < 0.0001 | | | |
| Rata ta’ rispons oġġettiv | | | | | | |
|  | Valutazzjoni tal-Investigatur | | Valutazzjoni IRC | | | |
|  | 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 (95% CI) | 0.952 [0.771, 1.176] | | | | | |
| Valur p | 0.6479 | | | | | |

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

**Tabella 21 Sopravivienza mingħajr progressjoni skont iż-****żmien mill-aħħar terapija ta’ platinu sa rikorrenza**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Valutazzjoni tal-Investigatur | |
| Żmien mill-aħhar terapija ta’ platinu sa rikorrenza | Plaċebo + C/G  (n = 242) | bevacizumab + C/G  (n = 242) |
| **6-12-il xahar (n = 202)** |  |  |
| **Medjan** | 8.0 | 11.9 |
| Proporzjon ta’ periklu  (95% CI) | 0.41 (0.29–0.58) | |
| **> 12-il xahar (n = 282)** |  |  |
| **Medjan** | 9.7 | 12.4 |
| Proporzjon ta’ periklu  (95% CI) | 0.55 (0.41–0.73) | |

*GOG-0213*

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

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

• grupp ta’ CP: Carboplatin (AUC5) u paclitaxel (175 mg/m2 ġol-vini) kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli u sa 8 ċikli.

• grupp ta’ CPB: Carboplatin (AUC5) u paclitaxel (175 mg/m2 ġol-vini) u bevacizumab fl-istess waqt (15 mg/kg) kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli u sa 8 ċikli, segwit minn bevacizumab (15 mg/kg kull 3 ġimgħat) waħdu sal-progressjoni tal-marda jew sal-okkorrenza ta’ tossiċità inaċċettabbli.

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

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

**Tabella 22 Riżultati tal-effikaċja1,2 mill-istudju GOG-0213**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Punt finali primarju** | | |
| **Sopravivenza globali (OS)** | CP  (n = 336) | CPB  (n = 337) |
| OS medjana (xhur) | 37.3 | 42.6 |
| Proporzjon ta’ periklu (CI ta’ 95%) (eCRF)a | 0.823 [CI: 0.680, 0.996] | |
| Valur p | 0.0447 | |
| Proporzjon ta’ periklu (CI ta’ 95%) (formola ta’ reġistrazzjoni)b | 0.838 [CI: 0.693, 1.014] | |
| Valur p | 0.0683 | |
| **Punti finali sekondarji** | | |
| **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 GOG RECIST (Linja gwida RECIST riveduta (verżjoni 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

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

b Stratifikati skont it-tul tal-intervall mingħajr trattament qabel ir-reġistrazzjoni f’dan l-istudju skont il-formola tar-reġistrazzjoni, u l-istat ta’ tneħħija kirurġika sekondarja Iva/Le.

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

*MO22224*

Studju MO22224 evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta’ bevacizumab flimkien ma’ kimoterapija għall-kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew reżistenti għall-platinu. Dan l-istudju kien maħsub bħala valutazzjoni ta’ fażi III b’żewġ gruppi, open-label u randomised ta’ bevacizumab flimkien ma’ kimoterapija (CT + BV) kontra kimoterapija waħedha (CT).

Total ta’ 361 pazjent kienu rreġistrati f’dan l-istudju u ngħataw kimoterapija (paclitaxel, topotecan, jew doxorubicin liposomali pegilat (PLD - *pegylated liposomal doxorubicin*) waħedha jew flimkien ma’ bevacizumab:

**•** Grupp CT (kimoterapija waħedha):

* Paclitaxel 80 mg/m2 bħala infużjoni ġol-vini ta’ siegħa fi Ġranet 1, 8, 15, u 22 kull 4 ġimgħat.
* Topotecan 4 mg/m2 bħala infużjoni ġol-vini ta’ 30 minuta fi Ġranet 1, 8, u 15 kull 4 ġimgħat. B’mod alternattiv, doża ta’ 1.25 mg/m2 tista’ tingħata fuq 30 minuta fi Ġranet 1–5 kull 3 ġimgħat.
* PLD 40 mg/m2 bħala infużjoni ġol-vini ta’ 1 mg/min f’Ġurnata 1 biss kull 4 ġimgħat. Wara Ċiklu 1, il-prodott mediċinali jista’ jingħata bħala infużjoni ta’ siegħa.

• Grupp CT + BV (kimoterapija flimkien ma’ bevacizumab):

* Il-kimoterapija magħżula kienet ikkombinata ma’ bevacizumab 10 mg/kg ġol-vini kull ġimagħtejn (jew bevacizumab 15 mg/kg kull 3 ġimgħat jekk użat flimkien ma’ topotecan 1.25 mg/m2 fi Ġranet 1–5 kull 3 ġimgħat).

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

Il-punt finali primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni, b’punti finali sekondarji inkluż ir-rata ta’ rispons oġġettiv u s-sopravivenza globali. Ir-riżultati huma ppreżentati f’Tabella 23.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Punt finali primarju | | |
| Sopravivenza mingħajr progressjoni\* | | |
|  | CT  (n = 182) | CT + BV  (n = 179) |
| Medjan (xhur) | 3.4 | 6.7 |
| Proporzjon ta’ periklu  (CI ta’ 95%) | 0.379 [0.296, 0.485] | |
| valur p | < 0.0001 | |
| Punti finali fekondarji | | |
| Rata ta’ rispons oġġettiv\*\* | | |
|  | CT  (n = 144) | CT + BV  (n = 142) |
| % ta’ pazjenti b’rispons oġġettiv | 18 (12.5%) | 40 (28.2%) |
| valur p | 0.0007 | |
| Sopravivenza globali (analiżi finali)\*\*\* |  | |
|  | CT  (n = 182) | CT + BV  (n = 179) |
| OS Medjan (xhur) | 13.3 | 16.6 |
| Proporzjon ta’ periklu  (CI ta’ 95%) | 0.870 [0.678, 1.116] | |
| valur p | 0.2711 | |

L-analiżi kollha ppreżentati f’din it-tabella huma analiżi stratifikati.

\* Analiżi primarja twettqet b’data meta waqqfet tinġabar id-dejta ta’ 14 ta’ Novembru 2011.

\*\* Pazjenti Randomised b’Marda li Setgħet Titkejjel fil-Linja Bażi.

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

Il-prova laħqet l-għan primarju tagħha ta’ titjib f’PFS. Meta mqabbla ma’ pazjenti trattati b’kimoterapija (paclitaxel, topotecan jew PLD) waħedha f’sitwazzjoni ta’ reżistenza għall-platinu rikorrenti, il-pazjenti li rċevew bevacizumab b’doża ta’ 10 mg/kg kull ġimagħtejn (jew 15 mg/kg kull 3 ġimgħat jekk jintuża flimkien ma’ 1.25 mg/m2 topotecan fi Ġranet 1-5 kull 3 ġimgħat) flimkien ma’ kimoterapija u komplew jirċievu bevacizumab sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli kellhom titjib statistikament sinifikanti f’PFS. L-analiżi esploratorja ta’ PFS u OS skont il-koorti ta’ kimoterapija (paclitaxel, topotecan u PLD) huma miġbura fil-qosor f’Tabella 24.

**Tabella 24 Analiżi esploratorja ta’ PFS u OS skont il-koorti ta’ kimoterapija**

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

*Kanċer ċervikali*

GOG-0240

L-effikaċja u s-sigurtà ta’ bevacizumab flimkien mal-kimoterapija (paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u topotecan) fil-kura ta’ pazjenti b’karċinoma persistenti, rikorrenti jew metastatika tal-għonq tal-utrukienu evalwati fi studju GOG-0240, prova randomised, b’erba’gruppi, open-label, b’aktar minn ċentru wieħed ta’ fażi III.

Total ta’ 452 pazjent kienu randomised biex jirċievu:

* + Paclitaxel 135 mg/m2 ġol-vini fuq medda ta’ 24 siegħa f’Jum 1 u cisplatin 50 mg/m2 ġol-vini

f’Jum 2, kull 3 ġimgħat (q3w); jew

Paclitaxel 175 mg/m2  ġol-vini fuq medda ta’ 3 sigħat f’Jum 1 u cisplatin 50 mg/m2 ġol-vini f’Jum 2 (q3w); jew

Paclitaxel 175 mg/m2 ġol-vini fuq medda ta’ 3 sigħat f’Jum 1 u cisplatin 50 mg/m2 ġol-vini f’Jum 1 (q3w)

* + Paclitaxel 135 mg/m2 ġol-vini fuq medda ta’ 24 siegħa f’Jum 1 u cisplatin 50 mg/m2 ġol-vini f’Jum 2 flimkien ma’ bevacizumab 15 mg/kg ġol-vini f’Jum 2 (q3w); jew

Paclitaxel 175 mg/m2 ġol-vini fuq medda ta’ 3 sigħat f’Jum 1 u cisplatin 50 mg/m2 ġol-vini f’Jum 2 flimkien ma’ bevacizumab 15 mg/kg ġol-vini f’Jum 2 (q3w); jew

Paclitaxel 175 mg/m2 ġol-vini fuq medda ta’ 3 sigħat f’Jum 1 u cisplatin 50 mg/m2 ġol-vini f’Jum 1 flimkien ma’ bevacizumab 15 mg/kg ġol-vini f’Jum 1 (q3w)

* + Paclitaxel 175 mg/m2 ġol-vini fuq medda ta’ 3 sigħat f’Jum 1 u topotecan 0.75 mg/m2 ġol-vini fuq medda ta’ 30 minuta fi ġranet 1-3 (q3w)
  + Paclitaxel 175 mg/m2 ġol-vini fuq medda ta’ 3 sigħat f’Jum 1 u topotecan 0.75 mg/m2 ġol-vini fuq medda ta’ 30 minuta fi Ġranet 1-3 ma’ bevacizumab 15 mg/kg ġol-vini f’Jum 1 (q3w)

Pazjenti eliġibbli kellhom karċinoma taċ-ċellula skwamuża, karċinoma adenoskwamuża jew adenokarċinoma persistenti, rikorrenti jew metastatika tal-għonq tal-utru li ma setgħetx tiġi kkurata permezz ta’ kirurġija u/jew terapija ta’ radjazzjoni u li ma kinux irċivew terapija minn qabel b’bevacizumab jew b’inibituri oħra ta’ VEGF jew sustanzi mmirati għar-riċettatur ta’ VEGF.

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

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

Il-punt finali primarju tal-effikaċja, kien is-sopravivenza globali. Punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu sopravivenza mingħajr progressjoni u rata tar-rispons oġġettiv. Ir-riżultati mill-analiżi primarja u l-analiżi ta’ segwitu huma ppreżentati skont il-Kura b’bevacizumab u skont il-Kura tal-Prova f’Tabella 25 u Tabella 26, rispettivament.

**Tabella 25 Riżultati tal-effikaċja mill-istudju GOG-0240 skont kura b’bevacizumab**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Kimoterapija  (n = 225) | Kimoterapija + bevacizumab  (n = 227) |
| **Punt finali primarju** | | |
| **Sopravivenza globali – Analiżi primarja6** | | |
| Medjan (xhur)1 | 12.9 | 16.8 |
| Proporzjon ta’ periklu [CI ta’ 95%] | 0.74 [0.58, 0.94]  (valur p5 = 0.0132) | |
| **Sopravivenza globali – Analiżi ta’ segwitu7** | | |
| Medjan (xhur)1 | 13.3 | 16.8 |
| Proporzjon ta’ periklu [CI ta’ 95%] | 0.76 [0.62, 0.94]  (valur p5,8 = 0.0126) | |
| **Punt finali sekondarji** | | |
| **Sopravivenza mingħajr progressjoni – Analiżi primarja6** | | |
| PFS medjana (xhur)1 | 6.0 | 8.3 |
| Proporzjon ta’ periklu [95% CI] | 0.66 [0.54, 0.81]  (valur p5 < 0.0001) | |
| **L-aħjar rispons globali – Analiżi primarja6** | | |
| Persuni li rrispondew (rata tar-rispons2) | 76 (33.8%) | 103 (45.4%) |
| CI ta’ 95% għal rati tar-rispons3 | [27.6%, 40.4%] | [38.8%, 52.1%] |
| Differenza fir-rati tar-rispons | 11.60% | |
| CI ta’ 95% għad-differenza fir-rati tar-rispons4 | [2.4%, 20.8%] | |
| Valur p (test chi-squared) | 0.0117 | |

1 Stimi Kaplan-Meier

2 Pazjenti u persentaġġ ta’ pazjenti bl-aħjar rata globali ta’ CR jew PR ikkonfermat; persentaġġ ikkalkulat fuq pazjenti b’marda li setgħet titkejjel fil-linja bażi

3 CI ta’ 95% għal binomjali ta’ kampjun wieħed bl-użu tal-metodu ta’ Pearson-Clopper

4 CI ta’ madwar 95%  għad-differenza ta’ żewġ rati bl-użu tal-metodu Hauck-Anderson

5 Test log-rank (stratifikat)

6 Analiżi primarja twettqet b’data meta waqfet tinġabar id-dejta ta’ 12 ta’ Diċembru 2012 u hija meqjusa l-analiżi finali

7 Analiżi ta’ segwitu b’data meta waqfet tinġabar id-dejta tas-07 ta’ Marzu 2014

8 Valur p jidher għal skop deskrittiv biss.

**Tabella 26 Riżultati ta’ sopravivenza globali mill-istudju GOG-0240 skont il-kura tal-prova**

| Paragun tal-kura | Fattur ieħor | Sopravivenza globali – analiżi primarja1 Proporzjon ta’ periklu (CI ta’ 95%) | Sopravivenza globali - analiżi ta’ segwitu2  Proporzjon ta’ periklu (CI ta’ 95%) |
| --- | --- | --- | --- |
| Bevacizumab vs. Mingħajr Bevacizumab | Cisplatin + Paclitaxel | 0.72 (0.51, 1.02)  (17.5 vs.14.3 xhur; p = 0.0609) | 0.75 (0.55, 1.01)  (17.5 vs.15.0 xhur; p = 0.0584) |
|  | Topotecan + | 0.76 (0.55, 1.06) | 0.79 (0.59, 1.07) |
|  | Paclitaxel | (14.9 vs. 11.9 xhur; p = 0.1061) | (16.2 vs. 12.0 xhur; p = 0.1342) |
| Topotecan + Paclitaxel vs. | Bevacizumab | 1.15 (0.82, 1.61)  (14.9 vs. 17.5 xhur; p = 0.4146) | 1.15 (0.85, 1.56)  (16.2 vs 17.5 xhur; p = 0.3769) |
| Cisplatin + Paclitaxel | L-ebda Bevacizumab | 1.13 (0.81, 1.57)  (11.9 vs.14.3 xhur; p = 0.4825) | 1.08 (0.80, 1.45)  (12.0 vs 15.0 xhur; p = 0.6267) |

1 Analiżi primarja twettqet b’data meta waqfet tinġabar id-dejta ta’ 12 ta’ Diċembru 2012 u hija meqjusa l-analiżi finali

2 Analiżi ta’ segwitu twettqet b’data meta waqfet tinġabar id-dejta ta’ 07 ta’ Marzu 2014; il-valuri p kollha huma murija għal skop deskrittiv biss

*Popolazzjoni pedjatrika*

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji, f’kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika, b’karċinoma tas-sider, adenokarċinoma tal-kolon u r-rektum, karinċoma tal-pulmun (karċinoma taċ-ċelluli żgħira u mhux taċ-ċellula żgħira), karċinoma tal-kliewi u tal-pelvi tal-kliewi (barra nefrobalstoma, nefroblastomatożi, sarkoma taċ-ċelluli ċari, nefroma meżoblastika, karċinoma tal-mudella tal-kliewi u tumur rhabdoid tal-kliewi), karċinoma tal-ovarji (barra rabdomijosarkoma u tumuri taċ-ċelluli ġerminali), karċinoma tat-tubu fallopjan (barra rabdomijosarkoma u tumuri taċ-ċelluli ġerminali), karċinoma tal-peritonew (barra blastomi u sarkomi) u karċinoma tal-għonq u tal-corpus tal-utru.

*Glijoma ta’ grad għoli*

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

* + - Fi studju ta’ grupp wieħed (PBTC-022), 18-il tifel u tifla bi glijoma ta’ grad għoli rikorrenti jew progressiva mhux fil-pons (inkluż 8 bi glijoblastoma [WHO Grad ġol-vini], 9 b’astroċitoma anaplastika [Grad III] u 1 b’oligodendroglijoma anaplastika [Grad III]) kienu trattati b’bevacizumab (10 mg/kg) ġimagħtejn minn xulxin u wara b’bevacizumab flimkien ma’ CPT-11 (125-350 mg/m²) darba kull ġimagħtejn sal-progressjoni. Ma kien hemm l-ebda risponsi radjoloġiċi oġġettivi (parzjali jew kompluti) (kriterji ta’ MacDonald). Tossiċità u r-reazzjonijiet avversi kienu jinkludu pressjoni arterjali għolja u għeja kif ukoll iskemija fis-CNS b’nuqqast newroloġiku akut.
    - F’serje retrospettiva b’istituzzjoni waħda, 12-il tifel u tifla konsekuttivi (2005 sa 2008) bi glijoma ta’ grad għoli li rkadat jew progressiva (3 b’WHO Grad IV, 9 bi Grad III) kienu trattati b’bevacizumab (10 mg/kg) u irinotecan (125 mg/m²) kull ġimagħtejn. Ma kien hemm l-ebda rispons komplet u żewġ risponsi parzjali (kriterji ta’ MacDonald).

Fi studju li fih il-parteċipanti ntgħażlu b’mod każwali ta’ fażi II (BO25041) total ta’ 121 pazjent li kellhom ≥ 3 snin sa < 18-il sena bi glijoma ta’ grad għoli (HGG) supratentorjali jew ċerebellari infratentorjali jew pedunkulari li kienet għadha kif ġiet dijanjostikata ġew itrattati b’terapija ta’ radjazzjoni (RT) wara l-operazzjoni u b’temozolomide (T) aġġuvanti ma’ u mingħajr bevacizumab: 10 mg/kg kull ġimagħtejn ġol-vini.

L-istudju ma ssodisfax l-punt ta’ tmiem primarju tiegħu li juri titjib sinifikanti tal-EFS (ivvalutat mill-Kumitat ta’ Reviżjoni tar-Radjoloġija Ċentrali (CRRC)) meta bevacizumab żdied mal-fergħa ta’ RT/T meta mqabbel ma’ RT/T waħidha (HR = 1.44; 95% CI: 0.90, 2.30). Dawn ir-riżultati kienu konsistenti ma’ dawk minn diversi analiżijiet tas-sensittività u f’sottogruppi klinikament rilevanti. Ir-riżultati għall-punti ta’ tmiem sekondarji kollha (EFS, u ORR u OS ivvalutata mill-investigatur) kienu konsistenti billi ma wrew l-ebda titjib assoċjat maż-żieda ta’ bevacizumab mal-fergħa ta’ RT/T meta mqabbel mal-fergħa ta’ RT/T waħidha.

Iż-żieda ta’ bevacizumab ma’ RT/T ma wrietx benefiċċju kliniku fl-istudju BO25041 f’60 pazjent tfal evalwabbli bi glijoma ta’ grad għoli (HGG) supratentorjali jew ċerebellari infrantentorjali jew pedunkulari li kienet għadha kif ġiet dijanjostikata (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

*Sarkoma tat-tessut artab*

Fi studju randomised ta’ fażi II (BO20924) total ta’ 154 pazjent ta’ età minn ≥ 6 xhur sa < 18-il sena b’rabdomijosarkoma metastatika u sarkoma tat-tessut artab mhux rabdomijosarkoma li kienu għadhom kif ġewt dijanjostikati kienu ttrattati b’kura standard (Induzzjoni ġol-viniADO/ġol-viniA +/- terapija lokali segwit minn Vinorelbine u cyclophosphamide bħala manteniment) bi jew mingħajr bevacizumab (2.5 mg/kg/ġimgħa) għal perjodu totali ta’ trattament ta’ madwar 18-il xahar. Fiż-żmien tal-analiżi primarja finali, il-punt finali primarju tal-EFS minn analiżi ċentrali indipendenti ma weriex differenza statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi ta’ trattament, b’HR ta’ 0.93 (Ci ta’ 95%: 0.61, 1.41; valur p = 0.72).

Id-differenza f’ORR għal kull analiżi ċentrali indipendenti kienet ta’ 18% (CI: 0.6%, 35.3%) bejn iż-żewġ gruppi ta’ trattament fil-ftit pazjenti li kellhom tumur li seta’ jiġi evalwat fil-linja bażi u li kellhom rispons ikkonfermat qabel ma rċivew xi terapija lokali: 27/75 pazjent (36.0%, CI ta’ 95%: 25.2%, 47.9%) fil-grupp bil-Kimo u 34/63 pazjent (54.0%, CI ta’ 95%: 40.9%, 66.6%) fil-grupp ta’ Bv + Kimo. 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 ma’ kura standard ma wrietx benefiċċju kliniku fil-prova klinika BO20924, f’71 pazjent tifel u tifla (b’età minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena) b’Rabdomijosarkoma metastatika u Sarkoma tat-Tessut l-Artab mhux rabdomijosarkoma li setgħu jiġu evalwati. (Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-inċidenza tal-AEs, inkluż AEs u SAEs ta’ Grad ≥ 3, kienet simili bejn iż-żewġ gruppi ta’ trattament. Ma seħħewx Aes li wasslu għall-mewt fl-ebda grupp ta’ trattament; l-imwiet kollha kienu attribwiti għall-progressjoni tal-marda. Żieda ta’ bevacizumab ma’ trattament b’kura standard multimodali dehret li kienet ittollerata f’din il-popolazzjoni pedjatrika.

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

It-tagħrif farmakokinetika ta’ bevacizumab huwa disponibbli minn għaxar provi kliniċi f’pazjenti b’tumuri solidi. Fil-provi kliniċi kollha, bevacizumab ingħata bħala infużjoni ġol-vini. Ir-rata ta’ infużjoni ġiet ibbażata fuq it-tollerabbiltà, b’rata ta’ infużjoni fil-bidu ta’ 90 minuta. Il-farmakokinetika ta’ bevacizumab kienet lineari f’dożi li varjaw minn 1 sa 10 mg/kg.

Distribuzzjoni

Il-valur tipiku għal volum ċentrali (Vc) kien 2.73 l u 3.28 l għall-pazjenti nisa u rġiel rispettivament, li huwa fil-firxa li kienet deskritta għal IgGs u antikorpi monoklonali oħra. Il-valur tipiku tal-volum periferali (Vp) kien 1.69 l u 2.35 l għall-pazjenti nisa u rġiel rispettivament, meta bevacizumab jingħata flimkien ma’ sustanzi antineoplastiċi. Wara aġġustament għall-piż tal-ġisem, pazjenti rġiel kellhom Vc akbar (+ 20%) minn pazjenti nisa.

Bijotrasformazzjoni

Analiżi tal-metaboliżmu ta’ bevacizumab fil-fniek wara doża waħda ġol-vini ta’ 125I-bevacizumab indikat li l-profil metaboliku kien simili għal dak mistenni għal molekula IgG nattiva li ma teħilx ma’ VEGF. Il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni ta’ bevacizumab huwa simili għal IgG endoġenu i.e., primarjament permezz ta’ kataboliżmu proteolitiku mal-ġisem kollu, inkluż ċelluli tal-endotilju, u ma jiddependix primarjament minn eliminazzjoni mill-kliewi u l-fwied. Twaħħil ta’ IgG mar-riċettur ta’ FcRn jirriżulta fi protezzjoni mill-metaboliżmu ċellulari u l-half-life terminali twila.

Eliminazzjoni

Il-valur għat-tneħħija huwa, bħala bejn wieħed u ieħor, ugwali għal 0.188 u 0.220 l/jum għall-pazjenti nisa u rġiel, rispettivament. Wara aġġustament għall-piż tal-ġisem, pazjenti rġiel kellhom tneħħija ta’ bevacizumab ogħla (+ 17%) min-nisa. Skont il-mudell ta’ żewġ kompartiment, il-half-life tal-eliminazzjoni hija ta’ 18-il ġurnata għall-pazjenta femminili tipika u ta’ 20 ġurnata għall-pazjent maskili tipiku.

Albumina baxxa u ammont għoli ta’ tumur ġeneralment huma indikattivi tas-severità tal-marda. It-tneħħija ta’ bevacizumab kienet madwar 30% aktar malajr f’pazjenti b’livelli baxxi ta’ albumina fis-serum u 7% aktar malajr f’individwi b’ammont ogħla ta’ tumur meta mqabbel ma’ pazjent tipiku b’valuri medjani u ta’ albumina u ammont tat-tumur.

Farmakokinetika f’popolazzjonijiet speċjali

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

*Indeboliment renali*

Peress li l-kliewi m’humiex l-organu maġġuri għall-metaboliżmu jew l-eskrezzjoni ta’ bevacizumab, ma sarux provi sabiex jinvestigaw il-farmakokinetika ta’ bevacizumab f’pazjenti b’indeboliment renali.

*Indeboliment tal-fwied*

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

*Popolazzjoni pedjatrika*

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

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

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

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

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

Ma sarux studji speċifiċi fl-annimali biex jivvalutaw l-effett fuq il-fertilità. Iżda huwa mistenni li jkun hemm effett avvers fuq il-fertilità fin-nisa minħabba li studji ta’ tossiċità b’doża ripetuta fl-annimali wrew impediment fil-maturazzjoni tal-follikoli tal-ovarju u tnaqqis/nuqqas tal-corpora lutea u tnaqqis assoċjat fil-piż tal-ovarji u tal-utru, kif ukoll tnaqqis fin-numru ta’ ċikli ta’ mestrwazzjoni.

Bevacizumab intwera li kien embrijotossiku u teratoġeniku meta ngħata lill-fniek. Effetti osservati nkludew tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-omm u tal-fetu, żjieda fin-numru ta’ riassorbimenti ta’ feti u żjieda fl-inċidenza ta’ malformazzjonijiet speċifiċi kbar ħafna u skeletali tal-fetu. Riżultati avversi tal-fetu kienu osservati fid-dożi kollha studjati, li minnhom l-anqas doża rriżultat f’konċentrazzjonijiet medji fis-serum ta’ madwar 3 darbiet akbar milli fil-bnedmin li rċivew 5 mg/kg kull ġimagħtejn. Informazzjoni dwar malformazzjonijiet tal-fetu osservati fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq hija pprovduta f’sezzjoni 4.6 Fertilità, Tqala u Treddigħ u 4.8 Effetti Mhux mixtieqa.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Sucrose

Succinic acid

Disodium edetate

Polysorbate 80 (E 433)

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

Ilma għall-injezzjonijiet

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

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

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

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Kunjett (mhux miftuħ)

3 snin.

Prodott mediċinali dilwit

Stabbilità kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal perjodu sa’ 35 ġurnata f’2 °C sa 8 °C wara d-dilwizzjoni u perjodu ta’ 48 siegħa f’temperatura li ma teċċedix it-30 °C f’soluzzjoni għall-injezzjoni ta’ 9 mg/ ml (0.9%) sodium chloride . Mid-dehra mikrobijoloġika, dan il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet ta’ ħażna ta’ waqt l-użu huma r-responsabbilità ta’ min qed jużah u normalment ma jkunx aktar minn 24 siegħa f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma saritx taħt kondizzjonijiet ikkontrollati u asettiċi vvalidati.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2 °C–8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

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

Għall-kondizzjonijiet ta’ ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

4  ml soluzzjoni f’kunjett (ħġieġ tat-Tip I) b’tapp (gomma tal-butyl) li fih 100 mg ta’ bevacizumab 16  ml soluzzjoni f’kunjett (ħġieġ tat-Tip I) b’tapp (gomma tal-butyl) li fih 400 mg ta’ bevacizumab.

Pakkett ta’ kunjett wieħed.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Tħawwadx il-kunjett.

Zirabev għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħħa permezz ta’ teknika asettika sabiex tiġi assigurata l-isterilità tas-soluzzjoni ppreparata. Labra u siringa sterili għandhom jintużaw biex jiġi ppreparat Zirabev.

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

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

Ma ġew osservati l-ebda inkompatibbiltà bejn Zirabev u boroż jew settijiet tal-infużjoni ta’ polyvinyl chloride jew polyolefine.

Peress li l-prodott ma fihx preservattivi, Zirabev huwa għal 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**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Il-Belġju

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

EU/1/18/1344/001 100 mg/4 ml kunjett

EU/1/18/1344/002 400 mg/16 ml kunjett

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta’Frar 2019

Data tal-aħħar tiġdid: 6 ta’ November 2023

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

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

**ANNESS II**

1. **MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**
2. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
3. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS‑SUQ**
4. **KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir‑rigward tal-użu siGur u effettiv tal‑prodott mediċinali**

# MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attivi

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, LLC  
1 Burtt Road  
Andover  
Massachusetts  
01810  
L-ISTATI UNITI

Jew

Samsung Biologics Co. Ltd.

300, Songdo bio-daero

Yeonsu-gu, Incheon

REPUBBLIKA TAL-KOREA

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

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

Zaventem

1932

IL-BELĠJU

Fuq il-fuljett ta’ tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

# KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

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

# 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.

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

* **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detenur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

# A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA**

**1.** **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zirabev 25 mg/ ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

bevacizumab

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

Kull kunjett fih 100 mg bevacizumab.

**3.** **LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Sucrose, succinic acid, disodium edetate, polysorbate 80, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet.

**4.** **GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1 ta’ 4 ml

100 mg/4 ml

**5.** **MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Għal użu 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**

JIS

**9.** **KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett 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**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Il-Belġju

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

EU/1/18/1344/001

**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**

Zirabev 25 mg/ml konċentrat sterili

bevacizumab

Ġol-vini wara d-dilwazzjoni

**2.** **METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3.** **DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**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**

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

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

Kull kunjett fih 400 mg bevacizumab.

**3.** **LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Sucrose, succinic acid, disodium edetate, polysorbate 80, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet.

**4.** **GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1 ta’ 164 ml

400 mg/16 ml

**5.** **MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Għal użu 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**

JIS

**9.** **KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett 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**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Il-Belġju

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

EU/1/18/1344/002

**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**

Zirabev 25 mg/ml konċentrat sterili

bevacizumab

Ġol-vini wara d-dilwazzjoni

**2.** **METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3.** **DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**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**

**Zirabev 25 mg/ ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni**

bevacizumab

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

* + Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
  + Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-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 Zirabev u għalxiex jintuża
2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża Zirabev
3. Kif għandek tuża Zirabev
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Zirabev
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Zirabev u gћalxiex jintuża**

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

Zirabev huwa mediċina li tintuża għall-kura ta’ pazjenti adulti b’kanċer avvanzat fil-musrana l-kbira, i.e, fil-kolon jew rektum. Zirabev ser jingħata flimkien ma’ kura ta’ kimoterapija li jkun fiha mediċina ta’ fluoropyrimidine.

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

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

Zirabev jintuża wkoll għall-kura ta’ pazjenti adulti b’kanċer avvanzat, taċ-ċelluli mhux żgħar fil-pulmun meta ċ-ċelluli tal-kanċer ikollhom mutazzjonijiet speċifiċi ta’ proteina msejħa riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali (EGFR - *epidermal growth factor receptor*). Zirabev ser jingħata flimkien ma’ erlotinib.

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

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

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

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

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

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża Zirabev**

**Tużax Zirabev:**

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

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Zirabev

* It-tabib tiegħek għandu jirreġistra isem il-prodott tad-ditta u n-numru tal-lott tal-mediċina tiegħek.
* Huwa possibbli li Zirabev jista’ jżid ir-riskju ta’ żvilupp ta’ perforazzjonijiet fil-ħajt addominali. Jekk għandek kondizzjonijiet li jikkawżaw infjammazzjoni addominali (eż. divertikulożi, ulċeri tal-istonku, kolite assoċjata ma’ kimoterapija), jekk jogħġbok iddiskuti dan mat-tabib tiegħek.
* Zirabev jista’ jżid ir-riskju ta’ żvilupp ta’ konnessjoni jew passaġġ mhux normali bejn żewġ organi jew kanali. Ir-riskju li tiżviluppa konnessjonijiet bejn il-vaġina u kwalunkwe parti tal-musrana jista’ jiżdied jiżdied jekk għandek kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru.
* Din il-mediċina tista’ żżid ir-riskju ta’ fsada jew iżżid ir-riskju ta’ problemi bil-fejqan tal-feriti wara kirurġija. Jekk se tagħmel operazzjoni, jekk kellek operazzjoni maġġuri f’dawn l-aħħar 28 ġurnata jew jekk għad għandek ferita ta’ wara operazzjoni, li għadha ma fieqitx, m’għandekx tingħata din il-mediċina.
* Zirabev jista’ jżid ir-riskju li tiżviluppa infezzjonijiet serji tal-ġilda jew ta’ saffi aktar fil-fond taħt il-ġilda, speċjalment jekk kellek toqob fil-kisja tal-musrana jew problemi bil-fejqan ta’ feriti.
* Zirabev jista’ jżid l-inċidenza ta’ pressjoni għolja. Jekk għandek pressjoni għolja li mhix ikkontrollata sew b’mediċini għall-pressjoni għolja, jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek għax huwa importanti li taċċerta ruħek li l-pressjoni tad-demm tiegħek hija taħt kontroll qabel tinbeda kura b’Zirabev.
* Jekk għandek jew kellek anewriżma (tkabbir u dgħufija ta’ ħajt ta’ vina) jew tiċrita f’ħajt ta’ vina.
* Din il-mediċina żżid ir-riskju li jkollok proteina fl-awrina tiegħek speċjalment jekk diġà għandek pressjoni għolja.
* Ir-riskju li tiżviluppa emboli tad-demm fl-arterji tiegħek (tip ta’ kanal tad-demm) jista’ jiżdied jekk għandek aktar minn 65 sena, jekk għandek id-dijabete, jew jekk kellek emboli tad-demm fl-arterji tiegħek qabel. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek peress li emboli tad-demm jistgħu jwasslu għall-attakk tal-qalb u puplesija.
* Zirabev jista’ wkoll iżid ir-riskju li tiżviluppa emboli tad-demm fil-vini tiegħek (tip ta’ kanal tad-demm).
* Din il-mediċina tista’ tikkawża fsada, speċjalment fsada relatata mat-tumur. Jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek jekk int jew il-familja tiegħek għandkom tendenza li ssofru minn problemi ta’ fsada jew qed tieħu mediċini li jraqqu għal kwalunkwe raġuni.
* Huwa possibbli li Zirabev jista’ jikkawża fsada fil-moħħ u madwar il-moħħ tiegħek. Jekk għandek kanċer metastatiku li jaffettwa l-moħħ, jekk jogħġbok iddiskuti dan mat-tabib tiegħek.
* Huwa possibbli li Zirabev jista’ jżid ir-riskju ta’ fsada fil-pulmun tiegħek, inkluż tisgħol jew tobżoq demm. Jekk innotajt dan qabel jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek.
* Zirabev jista’ jżid ir-riskju li tiżviluppa qalb dgħajfa. Huwa importanti li t-tabib tiegħek ikun jaf jekk riċentement irċievejt anthracycline (pereżempju, doxorubicin, tip speċifiku ta’ kimoterapija użat biex jikkura xi kanċers), jew ħadt radjoterapija f’sidrek, jew jekk għandek mard tal-qalb.
* Din il-mediċina tista’ tikkawża infezzjonijiet u numru mnaqqas ta’ newtrofili (tip ta’ ċellula tad-demm importanti għall-protezzjoni tiegħek kontra l-batterji).
* Huwa possibbli li Zirabev jista’ jikkawża sensittività eċċessiva (inkluż xokk anafilattiku) u/jew reazzjonijiet għall-infużjoni (reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni tiegħek tal-mediċina). Jekk jogħġbok għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier jekk qabel kellek problemi wara l-injezzjonijiet, bħal sturdament/sensazzjoni ta’ ħass ħażin, qtugħ ta’ nifs, nefħa jew raxx tal-ġilda.
* Effett sekondarju newroloġiku rari msejjaħ sindrome ta’ enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) ġie assoċjat ma’ kura b’bevacizumab. Jekk għandek uġigħ ta’ ras, bidliet fil-vista, konfużjoni jew aċċessjoni bi jew bla pressjoni għolja tad-demm, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.

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

Qabel tingħata Zirabev jew waqt li tkun qed tiġi kkurat b’Zirabev:

* jekk għandek jew kellek uġigħ fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefħa jew ġrieħi fil-ħalq, tnemnim jew sensazzjoni ta’ toqla fix-xedaq, jew illaxkar ta’ sinna, għid lit-tabib u lid-dentist tiegħek immedjatament.
* jekk teħtieġ tagħmel kura invażiva tas-snien jew kirurġija fis-snien, għid lid-dentist tiegħek li inti qed tiġi kkurat b’Zirabev, speċjalment waqt li qed tirċievi wkoll jew irċivejt injezzjoni ta’ bisphosphonate fid-demm tiegħek.

Għandek mnejn tkun avżat tagħmel viżta tas-snien qabel tibda l-kura b’Zirabev.

**Tfal u adolexxenti**

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

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

**Mediċini oħra u Zirabev**

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

Kombinazzjonijiet ta’ Zirabev ma’ mediċina oħra msejħa sunitinib malate (preskritta għall-kanċer tal-kliewi u kanċer gastrointestinali) jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji severi. Iddiskuti mat-tabib tiegħek biex tkun ċert li ma tħallatx dawn il-mediċini.

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

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

**Tqala, treddigħ u fertilità**

M’għandekx tuża din il-mediċina jekk inti tqila. Zirabev jista’ jikkawża ħsara lit-tarbija fil-ġuf għax jista’ jwaqqaf il-formazzjoni ta’ kanali tad-demm ġodda. It-tabib tiegħek għandu javżak dwar l-użu ta’ kontraċezzjoni waqt kura b’Zirabev u għal tal-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża ta’ Zirabev.

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

M’għandekx tredda’ lit-tarbija tiegħek waqt kura b’Zirabev u għal tal-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża ta’ Zirabev, għax din il-mediċina tista’ tinterfieri mat-tkabbir u l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek.

Zirabev jista’ jnaqqas il-fertilità feminili. Jekk jogħġbok ikkonsulta t-tabib tiegħek għal aktar tagħrif.

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

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

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

**Zirabev fih sodium u polysorbate 80**

*Sodium*

Din il-mediċina fiha 3 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f’kull kunjett ta’ 4 ml. Dan huwa ekwivalenti għal 0.15% tal-ammont massimu rakkomandat ta’ sodium li ghandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult.

Din il-mediċina fiha 12.1 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f’kull kunjett ta’ 16 ml. Dan huwa ekwivalenti għal 0.61% tal-ammont massimu rakkomandat ta’ sodium li ghandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult.

Skont il-piż tal-ġisem tiegħek u d-doża tiegħek ta’ Zirabev, inti tista’ tirċievi diversi fjali. Dan għandu jittieħed inkonsiderazzjoni jekk qiegħed fuq dieta baxxa ta’ melħ.

*Polysorbate*

Din il-mediċina fiha 0.8 mg ta’ polysorbate 80 f’kull kunjett ta’ 100 mg/4 mL u 3.2 mg f’kull kunjett ta’ 400 mg/16 mL li hija ekwivalenti għal 0.2 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi.

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġiji magħrufa.

**3. Kif gћandek tuża Zirabev**

**Doża u frekwenza tal-għoti**

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

**Mod ta’ kif u mnejn jingħata**

Zirabev huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Skont id-doża preskritta lilek, biċċa mill-kontenut tal-kunjett ta’ Zirabev, jew il-kunjett kollu ser jiġi dilwit b’soluzzjoni ta’ sodium chloride qabel l-użu. Tabib jew ners se ttik din is-soluzzjoni dilwita ta’ Zirabev permezz ta’ infużjoni ġol-vini (drip fil-vina tiegħek). L-ewwel infużjoni se tingħatalek fuq medda ta’ 90 minuta. Jekk din tiġi ttollerata tajjeb, it-tieni infużjoni tista’ tingħatalek fuq medda ta’ 60 minuta. Infużjonijiet aktar jistgħu jingħatawlek fuq medda ta’ 30 minuta.

**L-għotja ta’ Zirabev għandha tiġi mwaqqfha temporanjament**

* jekk tiżviluppa pressjoni tad-demm għolja ħafna li tirrekjedi kura b’mediċini għall-pressjoni tad-demm għolja,
* jekk ikollok problema bil-fejqan tal-feritai wara operazzjoni,
* jekk tagħmel operazzjoni.

**L-għotja ta’ Zirabev għandha tiġi mwaqqfha għal kollox jekk tiżviluppa**

* pressjoni tad-demm għolja ħafna li ma tistax tiġi kkontrollata b’mediċini għall-pressjoni għolja; jew f’daqqa għolietlek ħafna l-pressjoni tad-demm,
* il-preżenza ta’ proteini fl-awrina flimkien ma’ nefħa f’ġismek ,
* perforazzjoni fil-ħajt addominali,
* konnessjoni mhux normali qisha pajp jew passaġġ bejn il-kanal tan-nifs u l-esofagu, bejn organi fuq ġewwa u l-ġilda, bejn il-vaġina u kwalunkwe parti oħra tal-musrana jew bejn tessuti oħrajn li normalment mhumiex konnessi (fistula), u huma meqjusa mit-tabib tiegħek li huma severi,
* infezzjonijiet serji tal-ġilda jew saffi aktar fil-fond taħt il-ġilda,
* embolu (demm maqgħud) fl-arterji,
* embolu (demm maqgħud) fil-kanali tad-demm tal-pulmun tiegħek,
* fsada severa ta’ kull tip.

**Jekk jingħata Zirabev aktar milli suppost**

* tista’ taqbdek emikranja qawwija. Jekk jiġrilek hekk, għandek tkellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek immedjatament.

**Jekk tinsa tieħu doża ta’ Zirabev**

* it-tabib tiegħek jiddeċiedi meta għandek tingħata d-doża li jmiss ta’ Zirabev. Għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

**Jekk twaqqaf il-kura b’Zirabev**

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

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

**4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

L-effetti sekondarji mniżżla isfel ġew osservati meta bevacizumab ingħata flimkien mal-kimoterapija. Dan ma jfissirx li dawn l-effetti sekondarji kienu strettament ikkawżati minn bevacizumab.

**Reazzjonijiet allerġiċi**

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

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

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

* pressjoni tad-demm għolja,
* sensazzjoni ta’ tnemnim jew tingiż fl-idejn jew is-saqajn,
* tnaqqis fin-numru ta’ ċelluli fid-demm, inkluż ċelluli bojod li jgħinu biex jiġġieldu kontra infezzjonijiet (dan jista’ jkun akkumpanjat minn deni), u ċelluli li jgħinu d-demm jagħqad,
* tħossok debboli u bla enerġija,
* għeja,
* dijarea, tqalligħ, rimettar u wġigħ addominali.

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

* perforazzjoni addominali,
* fsada, inkluż fsada fil-pulmun f’pazjenti b’kanċer tal-pulmun taċ-ċelluli mhux żgħar,
* imblokk tal-arterji minħabba embolu tad-demm,
* imblokk tal-vini minn embolu tad-demm,
* imblokka tal-kanali tad-demm tal-pulmun minħabba embolu tad-demm,
* imblokk tal-vini tar-riġlejn minħabba embolu tad-demm,
* insuffiċjenza tal-qalb,
* problemi bil-fejqan tal-feriti wara operazzjoni,
* ħmura, qxur, uġigħ mal-mess, uġigħ, jew infafet fis-swaba’ jew fis-saqajn,
* għadd ta’ ċelluli ħomor tad-demm imnaqqas,
* nuqqas ta’ enerġija,
* disturb fl-istonku jew fil-musrana,
* uġigħ fil-muskoli u fil-ġogi, debbulizza fil-muskoli,
* ħalq xott flimkien ma’ għatx u/jew awrina mnaqqsa jew aktar skura,
* infjammazzjoni tal-kisja niedja tal-ħalq u l-musrana, pulmun u l-passaġġi tal-arja, apparat riproduttiv u tal-awrina,
* feriti fil-ħalq u fil-pajp mill-ħalq sal-istonku, li jistgħu juġgħu u jikkawżaw diffikultà biex tibla’,
* uġigħ, inkluż uġigħ ta’ ras, uġigħ ta’ dahar u uġigħ fil-pelvi u l-partijiet anali,
* ġabra lokalizzata ta’ materja,
* infezzjoni, speċjalment infezzjoni fid-demm jew fil-bużżieqa tal-awrina,
* provvista mnaqqsa ta’ demm għall-moħħ jew puplesija,
* ngħas,
* fsada mill-imnieħer,
* żjieda fir-rata li tħabbat il-qalb (polz),
* sadd addominali jew fil-musrana,
* test tal-awrina mhux normali (proteina fl-awrina)
* qtugħ ta’ nifs jew livelli baxxi ta’ ossiġnu fid-demm,
* infezzjonijiet tal-ġilda jew tas-saffi aktar fil-fond taħt il-ġilda,
* fistula: konnessjoni mhux normali qisha pajp bejn l-organi interni u l-ġilda, jew tessuti oħra li normalment ma jkunux konnessi, inklużi konnessjonijiet bejn il-vaġina u l-musrana f’pazjenti b’kanċer tal-għonq tal-utru,
* reazzjonijiet allerġiċi (is-sinjali jistgħu jinkludu diffikultà biex tieħu n-nifs, ħmura fil-wiċċ, raxx, pressjoni baxxa jew pressjoni għolja, ossiġnu baxx fid-demm tiegħek, uġigħ fis-sider, jew dardir/rimettar).

Effetti sekondarji severi, li jistgħu jkunu rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000), jinkludu:

* reazzjoni allerġika severa f’daqqa b’diffikultà biex tieħu n-nifs, nefħa, sturdament, qalbek tħabbat tgħaġġel, joħroġlok l-għaraq u tintilef minn sensik (xokk anafilattiku).

Effetti sekondarji severi ta’ frekwenza **mhux magħrufa** (frekwenza ma tistax tiġi stmatamid-dejta disponibbli), jinkludu:

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

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

Effetti sekondarji **komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna waħda minn kull 10), mhux severi jinkludu:

* stitikezza,
* nuqqas ta’ aptit,
* deni,
* problemi bl-għajnejn (inkluż żjieda fil-produzzjoni tad-dmugħ),
* bidliet fid-diskors,
* bidliet fis-sens tat-togħma,
* imnieħer iqattar,
* ġilda xotta, qoxra u infjammazzjoni tal-ġilda, bidla fil-kulur tal-ġilda,
* telf tal-piż tal-ġisem,
* l-imnieħer jinfaraġ.

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10), mhux severi, jinkludu:

* bidliet fil-vuċi u ħanqa.

Pazjenti ikbar minn 65 sena għandhom riskju akbar li jkollhom l-effetti sekondarji li ġejjin:

* embolu fl-arterji li jista’ jwassal għal puplesija jew attakk ta’ qalb,
* tnaqqis fin-numru ta’ ċelluli bojod fid-demm, u ċelluli li jgħinu d-demm jagħqad,
* dijarea,
* tqalligħ,
* uġigħ ta’ ras,
* għeja,
* pressjoni għolja.

Zirabev jista’ wkoll jikkawża bidliet fir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju preskritti mit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu nuqqas fin-numru ta’ ċelluli bojod tad-demm, speċjalment newtrofili (tip wieħed ta’ ċelluli bojod tad-demm li jgħinu biex jipproteġu kontra nfezzjonijiet) fid-demm; preżenza ta’ proteina fl-awrina; tnaqqis ta’ potassju, sodju jew fosfru (minerali) fid-demm; żjieda tal-livell taz-zokkor fid-demm; żjieda tal-alkaline phosphatase (enzima) fid-demm; żjieda tal-kreatinina fis-serum (proteina mkejla permezz ta’ test tad-demm biex jiġi determinat kemm qed jaħdmu tajjeb il-kliewi tiegħek); tnaqqis tal-emoglobina (tinsab fiċ-ċelluli l-ħomor tad-demm, li jġorru l-ossiġnu), li jista’ jkun sever.

Uġigħ fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefħa jew feriti fil-ħalq, tnemnim jew sensazzjoni ta’ toqla fix-xedaq, jew illaxkar ta’ sinna. Dawn jistgħu jkunu sinjali u sintomi ta’ ħsara fl-għadam fix-xedaq (osteonekrożi). Għid lit-tabib u lid-dentist minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn.

Nisa ta’ għadhom m’għaddewx mill-menopawsa (nisa li għandhom ċiklu mestruwali) għndhom mnejn jinnutaw li l-pirjids tagħhom isiru irregolari jew jinqabżu u jista’ jkollhom fertilità mnaqqsa. Jekk qed tikkunsidra li jkollok it-tfal, għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel tibda l-kura tiegħek.

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

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

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’ [Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Zirabev**

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 t-tikketta tal-kunjett wara l-abbrevjazzjoni JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

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

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

Soluzzjonijiet tal-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, Zirabev ikun stabbli sa 35 ġurnata f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C flimkien ma’ 48 siegħa addizzjonali f’temperatura li ma taqbisx 30 °C.

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

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

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Zirabev**

* Is-sustanza attiva hi bevacizumab. 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.

* L-ingredjenti l-oħra huma sucrose, succinic acid, disodium edetate, polysorbate 80 (E 433), sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH), u ilma għall-injezzjonijiet. (ara sezzjoni 2 “Zirabev fih sodium u polysorbate 80”).

**Kif jidher Zirabev u l-kontenut tal-pakkett**

Zirabev huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Il-konċentrat huwa likwidu ċar għal ftit mċajpar, bla kulur għal kannella ċar, f’kunjett tal-ħġieġ b’tapp tal-lastiku. Kull kunjett fih 100 mg bevacizumab f’4 ml ta’ soluzzjoni jew 400 mg bevacizumab f’16 ml ta’ soluzzjoni. Kull pakkett ta’ Zirabev fih kunjett wieħed.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Il-Belġju

**Manifattur**

Pfizer Service Company BV, Hermeslaan 11, 1932 Zaventem, , Il-Belġju

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Kύπρος**  Pfizer Eλλάς A.E. (Cyprus Branch)  Tηλ: +357 22817690 |
| **Česká republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420 283 004 111 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel.: + 36 1 488 37 00 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: +45 44 20 11 00 | **Malta**  Drugsales Ltd  Tel: +356 21419070/1/2 |
| **Deutschland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)800 63 34 636 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ,  Клон България  Teл.: +359 2 970 4333 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**  Pfizer Eλλάς A.E.  Τηλ: +30 210 6785800 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 335 61 00 |
| **España**  Pfizer, S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 5500 |
| **France**  Pfizer  Tél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **România**  Pfizer Romania S.R.L  Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL  Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: 1800 633 363 (toll free)  Tel: +44 (0)1304 616161 | **Slovenská republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: + 421 2 3355 5500 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel: + 371 670 35 775 |  |
| **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel: +370 5 251 4000 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>.