

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lextemy 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

Kull kunjett ta' 16 mL fih 400 mg ta' bevacizumab.

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

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

### Eċċipjent(i) b'effett maġhruf

Kull kunjett ta' 4 mL fih 4.196 mg ta' sodium.

Kull kunjett ta' 16 mL fih 16.784 mg ta' sodium.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Likwidu ċar għal kemxejn ikaġġi, bla kulur għal kannella ċar u mingħajr frak viżibbli b'pH ta' 5.70 sa 6.4, osmolalità ta' 0.251 - 0.311 Osmol/kg.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

##### Požoloġija

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

Id-doża rakkomandata ta' Lextemy, mogħtija bħala infużjoni fil-vini, hija ta' 5 mg/kg jew 10 mg/kg ta' piż tal-ġisem (bw - *body weight*) mogħtija darba kull ġimagħtejn jew 7.5 mg/kg ta' bw jew 15 mg/kg ta' bw mogħtija darba kull 3 ġimgħat.

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

##### Kanċer metastatiku tas-sider (mBC)

Id-doża rakkomandata ta' Lextemy hija ta' 10 mg/kg ta' bw mogħtija darba kull ġimagħtejn jew 15 mg/kg ta' bw mogħtija darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini.

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

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

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

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

Id-doża rakkomandata ta' Lextemy hija ta' 7.5 mg/kg jew 15 mg/kg ta' bw mogħtija darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini.

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

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

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

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

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

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

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

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

Id-doża rakkomandata ta' Lextemy hija ta' 10 mg/kg ta' bw mogħtija darba kull ġimgħatejn bħala infużjoni fil-vini.

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

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

*Trattament primarju:*

Lextemy jingħata flimkien ma' carboplatin u paclitaxel sa 6 ċikli ta' trattament segwit minn użu kontinwu ta' Lextemy bħala sustanza waħedha sal-progressjoni tal-marda jew għal massimu ta' 15-il xahar jew sa tossiċità inaċċettabbli, skont liema tiġi l-ewwel.

Id-doża rakkomandata ta' Lextemy hija ta' 15 mg/kg ta' bw mogħtija darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini.

#### *Kanċer tal-ghonq tal-utru*

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

Id-doża rakkomandata ta' Lextemy hija ta' 15 mg/kg ta' bw mogħtija darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini.

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

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

*Anzjani*

M'hemmx bżonn aġġustament fid-doża fil-pazjenti b'età ta'  $\geq 65$  sena.

*Indeboliment renali*

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

*Indeboliment tal-fwied*

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

### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

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

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Lextemy hu għall-użu għal ġol-vini. Id-doża tal-bidu għandha tingħata fuq medda ta' 90 minuta bhala infużjoni fil-vini. Jekk l-ewwel infużjoni hija ttollerata sew, it-tieni infużjoni tista' tingħata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk l-infużjoni ta' 60 minuta hija ttollerata sew, kull infużjoni sussegwenti tista' tingħata fuq medda ta' 30 minuta.

M'għandhiex tingħata bhala push jew bolus fil-vini.

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

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

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6. Infużjonijiet ta' Lextemy m'għandhomx jingħataw jew jithalltu ma' soluzzjonijiet ta' glucose. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

#### Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem kummerċjali u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati (jew iddikjarati) b'mod ċar fil-fajl tal-pazjent.

#### 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 ttrattati b'bevacizumab. Proċess ta' infjammazzjoni intraaddominali jista' jkun fattur ta' riskju għall-perforazzjonijiet gastrointestinali f'pazjenti b'karċinoma metastatika tal-kolon jew tar-rektum, għalhekk, irid ikun hemm kawtela meta dawn il-pazjenti jiġu ttrattati. Radjazzjoni minn qabel hija fattur ta' riskju għall-perforazzjoni GI f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab għall-kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru u l-pazjenti kollha b'perforazzjoni GI kellhom passat ta' radjazzjoni minn qabel. It-terapija trid titwaqqaf għalkollox f'pazjenti li żviluppaw perforazzjoni gastrointestinali.

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

Pazjenti ttrattati b'bevacizumab għall-kanċer persistenti, rikorrenti, jew metastatiku tal-għonq tal-utru huma f'riskju akbar ta' fistuli bejn il-vaġina u kwalunkwe parti tal-apparat GI (Fistuli gastrointestinali- vaġinali). Radjazzjoni minn qabel hija fattur ta' riskju magġuri għall-iżvilupp ta'

fistuli GI-vaġinali u l-pazjenti kollha b'fistuli GI-vaġinali kellhom passat ta' radjazzjoni minn qabel. Rikorrenza ta' kanċer fl-ambjent ta' radjazzjoni minn qabel huwa fattur ta' riskju addizzjonali importanti għall-iżvilupp ta' fistuli GI-vaġinali.

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

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

#### Komplikazzjonijiet fil-fejqaq tal-feriti (ara sezzjoni 4.8)

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

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

#### Pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.8)

Ġiet osservata zieda fl-incidenza ta' pressjoni għolja f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab. Tagħrif kliniku dwar is-sigurtà jissuggerixxi li l-incidenza ta' pressjoni għolja probabbli hija dipendenti mid-doża. Pressjoni għolja eżistenti minn qabel għandha tiġi kkontrollata b'mod xieraq qabel jinbeda trattament b'bevacizumab. M'hemm tagħrif dwar l-effett ta' bevacizumab f'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata fil-bidu tat-terapija. Sorveljanza tal-pressjoni tad-demem generalment hija rakkomandata waqt it-terapija.

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

#### Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) (ara sezzjoni 4.8)

Kien hemm rapporti rari ta' pazjenti ttrattati b'bevacizumab li żviluppaw sinjali u sintomi li huma konsistenti ma' PRES, marda newroloġika rari, li tista' tipprezenta ruħha bis-sinjali u s-sintomi li ġejjin, fost oħrajn: aċċessjonijiet, uġiġħ ta' ras, stat mentali mibdul, problemi fil-vista, jew telf tal-vista kortikali, bi jew bla pressjoni għolja assoċjata. Dijanjożi ta' PRES jeħtieġ li tiġi kkonfermata permezz ta' immagini tal-moħħ, preferibbilment immagini ta' reżonanza manjetika (MRI - *magnetic resonance imaging*). F'pazjenti li qed jiżviluppaw PRES, it-trattament ta' sintomi speċifiċi inkluż il-kontroll ta' pressjoni għolja huwa rakkomandat flimkien mal-waqfien ta' bevacizumab. Is-sigurtà ta' bidu mill-ġdid ta' terapija b'bevacizumab f'pazjenti li qabel kellhom PRES, mhix magħrufa.

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

Pazjenti b'passat ta' pressjoni għolja jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw proteina fl-awrina meta ttrattati b'bevacizumab. Hemm evidenza li tissuggerixxi li proteina fl-awrina ta' kull Grad (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3] tista' tkun relatata mad-doża. Is-sorveljanza ta' proteina fl-awrina permezz ta' analiżi bl-istikka tal-awrina hija rakkomandata li ssir qabel ma tinbeda u waqt it-terapija. Proteina fl-awrina ta' Grad 4 (sindrome

nefrotiku) kienet osservata f' sa 1.4% tal-pazjenti ttrattati b' bevacizumab. It-terapija għandha titwaqqaf għalkollox f' pazjenti li żviluppaw sindrome nefrotiku (NCI-CTCAE v.3).

#### Tromboemboliżmu arterjali (ara sezzjoni 4.8)

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

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

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

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

Waqt trattament b' bevacizumab, il-pazjenti jistgħu jkunu f' riskju li jiżviluppaw reazzjonijiet tromboemboliċi venuzi, inkluż emboliżmu pulmonari.

Pazjenti ttrattati b' bevacizumab flimkien ma' paclitaxel u cisplatin għal kancer persistenti, rikorrenti, jew metastatiku tal-ghonq tal-utru jistgħu jkunu f' riskju akbar ta' avvenimenti tromboemboliċi venuzi. Bevacizumab għandu jitwaqqaf f' pazjenti b' reazzjonijiet tromboemboliċi ta' periklu għall-ħajja (Grad 4), inkluż emboliżmu pulmonari (NCI-CTCAE v.3). Pazjenti b' reazzjonijiet tromboemboliċi ta' ≤ Grad 3 għandhom jiġu sorveljati mill-viċin (NCI-CTCAE v.3).

#### Emorraġija

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

Ibbażat fuq proċeduri ta' immaġini jew sinjali u sintomi, pazjenti b' metastasi mhux ittrattati fis-CNS kienu esklużi b' mod regolari minn provi kliniċi b' bevacizumab. Għalhekk, ir-riskju ta' emorraġija fis-CNS f' pazjenti bħal dawn ma gietx evalwata b' mod prospettiv fi provi kliniċi *randomised* (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati għal sinjali u sintomi ta' fsada fis-CNS, u t-trattament b' bevacizumab għandu jitwaqqaf f' każ ta' fsada intrakranjali.

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

#### Emorraġija fil-pulmun/emoptisi

Pazjenti b' kancer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun ittrattati b' bevacizumab jistgħu jkunu f' riskju ta' emorraġija fil-pulmun/emoptisi serja u f' xi każijiet fatali. Pazjenti b' emorraġija fil-pulmun/emoptisi reċenti (> 2.5 mL ta' demm aħmar) m'għandhomx jiġu ttrattati b' bevacizumab.

#### Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

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

#### Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (CHF - congestive heart failure) (ara sezzjoni 4.8)

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

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

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

#### Newtropsenja u infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.8)

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

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

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

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

Każijiet ta' ONJ kienu rrapportati f'pazjenti bil-kanċer ittrattati b'bevacizumab, li l-maġġoranza tagħhom kienu rċevew trattament minn qabel jew flimkien ma' bisphosphonates fil-vini, li għalihom ONJ hija riskju identifikat. Għandu jkun hemm attenzjoni meta bevacizumab u bisphosphonates fil-vini jingħataw flimkien jew wara xulxin.

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

#### Użu għal gol-vitriju

Bevacizumab mhux magħmul għall-użu għal gol-vitriju.

#### Disturbi fl-għajnejn

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



### Effetti sistemici wara użu ġol-vitriju

Wara terapija ġol-vitriju kontra VEGF intwera tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' VEGF fiċ-ċirkolazzjoni. Reazzjonijiet avversi sistemici inkluż emorraġġi mhux okulari u reazzjonijiet arterjali tromboemboliċi kienu rrapportati wara injezzjoni ġol-vitriju ta' inibituri ta' VEGF.

### Insuffiċjenza tal-ovarji/fertilità

Bevacizumab jista' jtellif il-fertilità femminili (ara sezzjonijiet 4.6 u 4.8). Għalhekk, strategiji ta' preservazzjoni tal-fertilità għandhom jiġu diskussi ma' nisa li jista' jkollhom it-tfal qabel ma jibdedw it-trattament b'bevacizumab.

### Lextemy fih sodium.

Dan il-prodott mediċinali fih 4.196 mg sodium f'kull kunjett ta' 4 mL, ekwivalenti għal 0.21% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Dan il-prodott mediċinali fih 16.784 mg sodium f'kull kunjett ta' 16 mL, ekwivalenti għal 0.84% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

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

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

Ibbażat fuq ir-riżultati ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma kienet osservata l-ebda interazzjoni ta' rilevanza klinika tal-ghoti flimkien ta' kimoterapija fuq il-farmakokinetika ta' bevacizumab. La kien hemm differenzi statistikament sinifikanti u lanqas ta' rilevanza klinika fit-tneħħija ta' bevacizumab f'pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija ta' bevacizumab meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab flimkien ma' interferon alpha-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 alpha 2a, erlotinib (u l-metabolit attiv tiegħu OSI-420), jew il-kimoterapiji irinotecan (u l-metabolit attiv tiegħu SN38), capecitabine, oxaliplatin (kif iddeterminat mill-kejl ta' platinum hieles u totali), u cisplatin mogħtija fl-istess waqt. Ma jistgħux jittiehdu konkluzjonijiet dwar l-impatt ta' bevacizumab fuq il-farmakokinetika ta' gemcitabine.

### Taħlita ta' bevacizumab u sunitinib malate

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

MAHA hija disturb emolitiku li tista' tidher bi frammentazzjoni taċ-ċelluli ħomor, anemija u tromboċitija. 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 reversibbli mal-waqfien ta' bevacizumab u sunitinib malate (ara Pressjoni għolja, Proteina fl-awrina, PRES f' sezzjoni 4.4).

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

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

### Radjuterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-ghoti fl-istess hin ta' radjuterapija u bevacizumab ma' gewx determinati.

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

Ma sarux studji dwar l-interazzjoni. Antikorpi monoklonali għal EGFR m'għandhomx jingħataw għat-trattament ta' mCRC flimkien ma' kimoterapija li fiha bevacizumab. Riżultati mill-istudji

randomised ta' fazi III, PACCE u CAIRO-2, f'pazjenti b'mCRC jissuggerixxu li l-użu tal-antikorpi monoklonali kontra EGFR panitumumab u cetuximab, rispettivament, flimkien ma' bevacizumab u kimoterapija, huwa assoċjat ma' tnaqqis f'PFS u/jew OS, u ma' zieda fit-tossicità meta mqabbla ma' kimoterapija u bevacizumab biss.

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt (u sa 6 xhur wara) it-trattament.

##### Tqala

M'hemmx data minn provi kliniċi dwar l-użu ta' bevacizumab f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, inklużi malformazzjonijiet (ara sezzjoni 5.3). IgGs huma magħrufa li jgħaddu mill-plaċenta, u bevacizumab huwa mistenni li jimpedixxi anġioġenesi 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' anomalitajiet fil-fetu f'nisa ttrattati b'bevacizumab waħdu jew flimkien ma' kimoterapewtiċi embrijotossiċi magħrufa (ara sezzjoni 4.8). Bevacizumab huwa kontraindikant fit-tqala (ara sezzjoni 4.3).

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk bevacizumab jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-briedem. Minhabba li IgG tal-omm jitneħħa fil-halib u bevacizumab jista' jagħmel hsara lit-tkabbir u l-iżvilupp tat-tarbija (ara sezzjoni 5.3), in-nisa jridu jwaqqfu t-treddigh waqt it-terapija u ma jreddghux għal tal-inqas sitt xhur wara l-aħħar doża ta' bevacizumab.

##### Fertilità

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

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

Bevacizumab għandu effett zghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, ngħas u sinkope kienu rappurtati bl-użu ta' bevacizumab (ara tabella 1 f'sezzjoni 4.8). Jekk il-pazjenti jkollhom sintomi li jaffettwaw il-vista jew il-koncentrazzjoni tagħhom, jew il-hila tagħhom li jirreaġixxu, huma għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni qabel ma jbattu s-sintomi.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

L-aktar reazzjonijiet avversi serji kienu:

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

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

Analiżi tad-*data* klinika dwar is-sigurtà tissuggerixxi li l-okkorrenza ta' pressjoni għolja u proteina fl-awrina mat-terapija b'bevacizumab huma wisq probabbli dipendenti fuq id-doża.

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'din is-sezzjoni jaqgħu fil-kategoriji ta' frekwenza li ġejjin: Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

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

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

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

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

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

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

Xi whud 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 liposomal pegilat jew capecitabine, newropatija periferali tas-sensi ma' paclitaxel jew oxaliplatin, disturbi fid-dwiefer jew alopeċja ma' paclitaxel, u paronikja ma' erlotinib.

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

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Rari	Rari hafna	Frekwenza mhux maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Sepsi, Axxess <sup>b,d</sup> , Ċellulite, Infezzjoni, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Faxxite b' nekrosi <sup>a</sup>		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija bid-deni, Lewkopenija, Newtropenija <sup>b</sup> , Tromboċitopenija	Anemija, Limfopenija			
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva, reazzjonijiet għall-infużjoni <sup>a,b,d</sup>			
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoressija, Ipomanjesimja Iponatrimija	Deidratazzjoni			
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali tas-sensi <sup>b</sup> , Disartrija, Ugħigh ta' ras, Disgewżja	Incident ċerebrovaskulari, Sinkope, Ngħas	Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli <sup>a,b,d</sup>	Enċefalopatija hipertensiva <sup>a</sup>	
Disturbi fl-għajnejn	Disturb fl-għajnejn, Żieda fid-dmugħ				
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb <sup>b,d</sup> , Takikardija supraventrikolari			
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja <sup>b,d</sup> , Tromboemboliżmu (fil-vini) <sup>b,d</sup>	Tromboemboliżmu (arterjali) <sup>b,d</sup> , Emorraġija <sup>b,d</sup> , Trombozi fil-vini tal-fond			Mikroangjopatija trombotika fil-kliwi <sup>a,b</sup> , Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugħ ta' nifs, Rinite, Epistassi, Sogħla	Emorraġija fil-pulmun/emoptisi <sup>b,d</sup> , Emboliżmu pulmonari, Ipoxja, Disfonija <sup>a</sup>			Pressjoni pulmonari għolja <sup>a</sup> , Perforazzjoni tas-septum tal-imnieher <sup>a</sup>

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Rari	Rari hafna	Frekwenza mhux maghrufa
Disturbi gastrointestinali	Emorragija mir-rektum, Stomatite, Stitikezza, Dijarea, Tqalligh, Rimettar, Uġigh addominali	Perforazzjoni gastrointestinali <sup>b,d</sup> , Perforazzjoni tal-musrana, Ileus, Sadd tal-musrana, Fistuli rekto-vaginali <sup>d,e</sup> , Disturb gastrointestinali, Proktalgja			Ulċera gastrointestinali <sup>a</sup>
Disturbi fil-fwied u fil-marrara					Perforazzjoni tal-bużżeġa tal-marrara <sup>a,b</sup>
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komplikazzjonijiet fil-fejġan tal-feriti <sup>b,d</sup> , Dermatite bil-qxur, Ġilda xotta, Bilda fil-kulur tal-ġilda	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari			
Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja, Majalġja	Fistula <sup>b,d</sup> , Dgħufija fil-muskoli, Uġigh ta' dahar			Osteonekrozi tax-xedaq <sup>a,b</sup> , Osteonekrozi mhux tax-xedaq <sup>a,f</sup>
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Proteina fl-awrina <sup>b,d</sup>				
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Insuffiċjenza tal-ovarji <sup>b,c,d</sup>	Uġigh fil-pelvi			
Disturbi kongenitali, familjali u ġenetiċi					Anormalitajiet fil-fetu <sup>a,b</sup>
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Astenja, Gheja, Deni, Uġigh, Infjammazzjoni tal-mukuża	Letargija			
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż				

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

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

<sup>b</sup> Termini jirrapprezentaw grupp ta' avvenimenti li jiddeskrivu kunċett mediku minflok kondizzjoni waħda jew terminu ppreferut MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Dan il-grupp ta' termini mediċi jista' jinvolvi l-istess patofizjoloġija sottostanti (eż. reazzjonijiet tromboemboliċi

fl-arterji jinkludu inċident ċerebrovaskulari, infart mijokardijaku, attakk iskemiku temporanju u reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji oħrajn).

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

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

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

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

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

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Frekwenza mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Sepsi, Ċellulite, Axxess <sup>a,b</sup> , Infezzjoni, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Faxxite b' nekrosi <sup>c</sup>
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija bid-deni, Lewkopenija, Newtrogenija <sup>a</sup> , Trombocitopenija	Anemija, Limfopenija	
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva, reazzjonijiet għall-infużjoni <sup>a,b,c</sup>
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni, Iponatrimija	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali tas-sensi <sup>a</sup>	Inċident ċerebrovaskulari, Sinkope, Nġhas, Uġigh ta' ras	Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli <sup>a,b,c</sup> , Enċefalopatija ipertensiva <sup>c</sup>
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb <sup>a,b</sup> , Takikardija supraventrikolari	
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja <sup>a,b</sup>	Tromboemboliżmu arterjali <sup>a,b</sup> , Emorraġija <sup>a,b</sup> , Tromboemboliżmu (fil-vini) <sup>a,b</sup> , Trombozi fil-vini tal-fond	Mikroanġjopatija trombotika fil-kliewi <sup>b,c</sup> , Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Emorraġija pulmonari/emoptisi <sup>a,b</sup> , Emboliżmu pulmonari, Epistassi, Qtuġh ta' nifs, Ipoġja	Pressjoni pulmonari għolja <sup>c</sup> , Perforazzjoni tas-septum tal-immieher <sup>c</sup>
Disturbi gastrointestinali	Dijarea, Tqalligħ, Rimettar, Uġigh addominali	Perforazzjoni tal-musrana, Ileus, Ostruzzjoni fil-musrana, Fistuli rekto-vaġinali <sup>c,d</sup> , Disturbi gastrointestinali, Stomatite, Proktalgja	Perforazzjoni gastrointestinali <sup>a,b</sup> , Ulċera gastrointestinali <sup>c</sup> , Emorraġija mir-rektum

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Frekwenza mhux maghrufa
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Perforazzjoni tal-bużżeġa tal-marrara <sup>b,c</sup>
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Komplikazzjonijiet fil-fejġan tal-feriti <sup>a,b</sup> , Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari	
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Fistula <sup>a,b</sup> , Mijalgja, Artralġja, Dgħufija fil-muskoli, Uġiġh ta' dahar	Osteonekrozi tax-xedaq <sup>b,c</sup>
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija		Proteina fl-awrina <sup>a,b</sup>	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Uġiġh fil-pelvi	Insuffiċjenza tal-ovarji <sup>a,b</sup>
Disturbi kongenitali, familjali u ġenetiċi			Anormalitajiet fil-fetu <sup>a,c</sup>
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Astenja, Gheja	Uġiġh, Letarġija, Infjammazzjoni tal-mukuża	

It-Tabella 2 tipprovdi l-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi severi. Reazzjonijiet severi huma ddefiniti bhala avvenimenti avversi b' differenza ta' mill-inqas 2% meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll fl-istudji kliniċi għal reazzjonijiet ta' NCI-CTCAE Grad 3-5. It-Tabella 2 tinkludi wkoll reazzjonijiet avversi li huma kkunsidrati mill-MAH bhala klinikament sinifikanti jew severi. Dawn ir-reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti kienu rrapportati fi provi kliniċi, iżda r-reazzjonijiet ta' grad 3-5 ma ssodisfawx il-limitu ta' differenza ta' mill-inqas 2% meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll.

It-Tabella 2 tinkludi wkoll reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti li kienu osservati biss fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq, għalhekk, il-frekwenza u l-grad ta' NCI-CTCAE mhumieq maghrufa. Dawn ir-reazzjonijiet klinikament sinifikanti għalhekk ġew inklużi f' Tabella 2 fil-kolonna intitolata "Frekwenza Mhux Maghrufa."

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

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

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

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

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi serji magħzula

##### Perforazzjonijiet gastrointestinali (GI - gastrointestinal) u fistuli (ara sezzjoni 4.4)

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

Fi provi kliniċi, perforazzjonijiet gastrointestinali kienu rrapportati b'incidenza ta' anqas minn 1% f'pazjenti b'kanċer mhux skwamuż taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun, sa 1.3% f'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, sa 2.0% f'pazjenti b'kanċer metastatiku taċ-ċellula renali jew f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji, u sa 2.7% (inklużi fistula u axxess gastrointestinali) f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum. Minn prova klinika f'pazjenti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru (studju GOG-0240), perforazzjonijiet GI (kull grad) kienu rrapportati fi 3.2% tal-pazjenti, li kollha kellhom storja ta' radjazzjoni preċedenti tal-pelvi.

L-okkorrenza ta' dawk l-avvenimenti varjat fit-tip u s-severità, minn dehra ta' arja hielsa f'X-ray sempliċi tal-addome, li għaddiet mingħajr trattament, għal perforazzjoni intestinali b'axxess addominali u riżultat fatali. F'xi każijiet kien hemm infjammazzjoni intraaddominali minn qabel, jew minn marda ta' ulċera gastrika, nekrozi mit-tumur, divertikulite, jew kolite assoċjata ma' kimoterapija.

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

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

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

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

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

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

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

Rapporti mhux komuni ( $\geq 0.1\%$  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 rrapportati wkoll fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

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

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

Minhabba li bevacizumab jista' jaffettwa hażin il-fejqaq tal-feriti, pazjenti li kellhom operazzjoni maġġuri fl-aħħar 28 ġurnata kienu esklużi milli jipparteċipaw fil-provi kliniċi ta' fażi III.

Fi provi kliniċi ta' karċinoma metastatika tal-kolon jew tar-rektum, ma kienet osservata l-ebda żieda fir-riskju ta' fsada jew komplikazzjonijiet fil-fejqaq ta' feriti wara l-operazzjoni f'pazjenti li kellhom operazzjoni maġġuri 28-60 ġurnata qabel ma nbeda bevacizumab. Żieda fl-incidenza ta' fsada jew komplikazzjoni fil-fejqaq tal-ferita wara l-operazzjoni li sehnew sa 60 ġurnata wara kirurġija maġġuri



kienet osservata jekk il-pazjent kien ittrattat b'bevacizumab fiż-żmien tal-kirurgija. L-inciżenza varjat bejn 10% (4/40) u 20% (3/15).

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

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

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

#### Pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.4)

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

Fl-istudju JO25567, pressjoni għolja ta' kull grad kienet osservata f'77.3% tal-pazjenti li rċeew bevacizumab flimkien ma' erlotinib bħala trattament primarju għal NSCLC mhux skwamuż b'mutazzjonijiet li jattivaw EGFR, meta mqabbla ma' 14.3% tal-pazjenti ttrattati b'erlotinib waħdu. Pressjoni għolja ta' Grad 3 seħħet f'60.0% tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab flimkien ma' erlotinib meta mqabbla ma' 11.7% f'pazjenti ttrattati b'erlotinib waħdu. Ma kien hemm l-ebda avveniment ta' pressjoni għolja ta' grad 4 jew 5.

Il-pressjoni għolja ġeneralment kienet ikkontrollata b'mod xieraq permezz ta' antiipertensivi orali bħal inibituri tal-enzima li tibdel angiotensin, dijuretiċi u mblokkaturi tal-kanali tal-calcium. Rarament irriżultat fil-waqfien tat-trattament b'bevacizumab jew dħul fl-isptar.

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

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

#### Sindrome ta' enċefalopatija rversibbli posterjuri (ara sezzjoni 4.4)

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

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

Matul il-provi kliniċi, kienu rrapportati 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 kienet irrappurtata fil-firxa ta' 0.7% sa 54.7% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab.

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

#### Emorraġija (ara sezzjoni 4.4)

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

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

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

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

Emorraġija fil-pulmun/emoptisi maġġuri jew massiva kienet osservata primarjament fi provi f'pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC - *non-small cell lung cancer*). Fatturi ta' riskju possibli jinkludu istoloġija ta' ċelluli skwamużi, trattament b'mediċini antirewmatiki/antiinfjammatorji, trattament b'sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem, radjuterapija minn qabel, terapija b'bevacizumab, passat mediku ta' arterjosklerozi, tumur f'lok ċentrali u formazzjoni ta' hofra fit-tumuri qabel jew waqt it-terapija. L-uniċi varjabbli li wrew relazzjoni statistikament sinifikanti ma' fsada kienu terapija b'bevacizumab u istoloġija ta' ċelluli skwamużi. Pazjenti b'NSCLC b'istoloġija ta' ċelluli skwamużi magħrufa jew tipi ta' ċelluli mħallta bi predominanza ta' ċelluli skwamużi kienu esklużi minn provi ta' wara ta' fazi III, waqt li pazjenti b'istoloġija tat-tumur mhux magħrufa kienu inklużi.

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

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

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

L-inċidenza ta' fsada fis-CNS f'pazjenti b'metastasi mhux ittrattati fis-CNS li kienu qed jirċievu bevacizumab ma' gietx ivvalutata b'mod prospettiv fi provi kliniċi *randomised*. F'analizi retrospettiva esploratorja ta' *data* minn 13-il prova *randomised* kompleta f'pazjenti b'diversi tipi ta' tumuri, 3 pazjenti minn 91 (3.3%) b'metastasi fil-moħħ kellhom fsada fis-CNS (kollha ta' Grad 4) meta ttrattati b'bevacizumab, imqabbla ma' każ wiehed (Grad 5) minn 96 pazjent (1%) li ma kinux esposti għal bevacizumab. F'żewġ studji sussegwenti f'pazjenti b'metastasi ttrattati fil-moħħ (li kienu jinkludu madwar 800 pazjent), kien irrappurtat każ wiehed ta' emorraġija fis-CNS ta' Grad 2 minn

83 individwu ttrattat b'bevacizumab (1.2%) fiż-żmien tal-analiżi interim tas-sigurtà (NCI-CTCAE v.3).

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

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

#### Tromboemboliżmu (ara sezzjoni 4.4)

##### *Tromboemboliżmu arterjali*

Żieda fir-reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali kienet osservata f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab fil-firxa tal-indikazzjonijiet kollha, inklużi inċidenti ċerebrovaskulari, infart mijokardijaku, attacchi iskemiċi temporanji u reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali oħrajn.

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

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

##### *Tromboemboliżmu venuż*

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

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

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

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

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

### Insufficjenza tal-qalb kongestiva (CHF - congestive heart failure)

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

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

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

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

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

### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva/reazzjonijiet għall-infużjoni (ara sezzjoni 4.4 u Esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-sug hawn taħt)

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

### Infezzjonijiet

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

### Insufficjenza tal-ovarji/fertilità (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)

F'NSABP C-08, prova ta' fażi III ta' bevacizumab fit-trattament awżiljarju ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon, l-inċidenza ta' każijiet ġodda ta' insufficjenza tal-ovarji, iddefinita bħala amenorreja li ddom 3 xhur jew aktar, livell ta' FSH ta'  $\geq 30$  mIU/mL u test tat-tqala ta'  $\beta$ -HCG fis-serum negattiv, ġiet evalwata f'295 mara li kienu għadhom m'għaddewx mill-menopawża. Każijiet ġodda ta' insufficjenza tal-ovarji kienu rrappurtati fi 2.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' mFOLFOX-6 meta mqabbla ma' 39% fil-grupp ta' mFOLFOX-6 + bevacizumab. Wara l-waqfien tat-trattament b'bevacizumab, il-funzjoni tal-ovarji rkuprat f'86.2% ta' dawn in-nisa li setgħu jiġu evalwati. Mhumiex magħrufa l-effetti fit-tul ta' trattament b'bevacizumab fuq il-fertilità.

### Anormalitajiet tal-laboratorju

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

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

Provi kliniċi wrew li zidiet 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-zieda osservata fil-kreatinina fis-serum ma kinitx assoċjata ma' inċidenza oghla ta' manifestazzjonijiet kliniċi ta' indeboliment renali f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab.

### Popolazzjonijiet speċjali oħra

#### Anzjani

Fi provi kliniċi *randomised*, età > 65 sena kienet assoċjata ma' zieda fir-riskju ta' żvilupp ta' reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali, inklużi inċidenti ċerebrovaskulari (CVAs - *cerebrovascular accidents*), attackki iskemiċi temporanji (TIAs - *transient ischaemic attacks*) u infarti mijokardiċi (Mis - *myocardial infarctions*). Reazzjonijiet oħra bi frekwenza oghla li kienu osservati f'pazjenti b'età ta' aktar minn 65 kienu lewkopenija u tromboċitopenija ta' Grad 3-4 (NCI-CTCAE v.3); u newtropenija, dijarea, tqalligh, uġigh ta' ras u gheja ta' kull Grad meta mqabbla ma' dawk b'età ta' ≤ 65 sena meta ttrattati b'bevacizumab (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 taht *Tromboembolizmu*). Fi prova klinika wahda, l-inċidenza ta' pressjoni għolja ta' grad ≥ 3 kienet oghla d-doppju f'pazjenti b'età ta' > 65 sena meta mqabbla mal-grupp ta' età iżgħar (<65 sena). Fi studju ta' pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-ovarji rezistenti għall-platinum, kienu rrapportati wkoll alopeċja, infjammazzjoni tal-mukuża, newropatija periferali tas-sensi, proteina fl-awrina u pressjoni għolja u seħħew b'rata mill-inqas 5% oghla fil-grupp ta' CT + BV għal pazjenti ttrattati b'bevacizumab b'età ta' ≥ 65 sena meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'bevacizumab b'età ta' < 65 snin.

L-ebda zieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet oħra, inkluż perforazzjoni gastrointestinali, komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-ferita, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva u emorragija, ma ġew osservati f'pazjenti anzjani (> 65 sena) li kienu qed jirċievu bevacizumab meta mqabbla ma' dawk b'età ta' ≤ 65 sena ttrattati b'bevacizumab.

#### Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi rrappurtati fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq**

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) MedDRA	Reazzjonijiet (frekwenza*)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Faxxite b' nekrosi, ġeneralment sekondarja għall-komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti, perforazzjoni gastrointestinali jew formazzjoni ta' fistula (rari) (ara wkoll sezzjoni 4.4)
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u reazzjonijiet għall-infużjoni (mhux magħrufa); bil-possibbiltà tal-manifestazzjonijiet li ġejjin fl-istess waqt: qtugħ ta' nifs/diffikultà biex tiehu n-nifs, fwawar/hmura/raxx, pressjoni baxxa jew pressjoni għolja, desaturazzjoni ta' ossiġnu, uġiġħ fis-sider, tertir u tqalligh/rimettar (ara wkoll sezzjoni 4.4 u <i>Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva/reazzjonijiet għall-infużjoni</i> hawn fuq)
Disturbi fis-sistema nervuża	Enċefalopatija ipertensiva (rari ħafna) (ara wkoll sezzjoni 4.4 u <i>Pressjoni għolja</i> f' sezzjoni 4.8)  Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES - <i>Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome</i> ) (rari) (ara wkoll sezzjoni 4.4)
Disturbi vaskulari	Mikroangjopatija trombotika renali, li klinikament tista' tidher b'ħala proteina fl-awrina (mhux magħrufa) b' użu fl-istess waqt ta' sunitinib jew mingħajru. Għal aktar taġġir dwar proteina fl-awrina ara sezzjoni 4.4 u <i>Proteina fl-awrina</i> f' sezzjoni 4.8.
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Perforazzjoni tas-septum tal-innieher (mhux magħrufa)  Pressjoni pulmonari għolja (mhux magħrufa)  Disfonija (komuni)
Disturbi gastrointestinali	Ulċera gastrointestinali (mhux magħrufa)
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Perforazzjoni tal-marrara (mhux magħrufa)
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Każijiet ta' Osteonekrozi tax-Xedeq (ONJ) kienu rrappurtati f' pazjenti ttrattati b' bevacizumab, li ħafna minnhom seħħew f' pazjenti li kellhom fatturi ta' riskju identifikati għal ONJ, speċjalment espożizzjoni għal bisphosphonates fil-vini u/jew passat ta' mard tas-snien li kien jehtieg proċeduri invażivi fis-snien (ara wkoll sezzjoni 4.4)  Każijiet ta' osteonekrozi mhux tax-xedeq kienu osservati f' pazjenti pedjatriċi ttrattati b' bevacizumab (ara sezzjoni 4.8, Popolazzjoni pedjatrika)
Disturbi kongenitali, familjali u ġenetiċi	Kienu osservati każijiet ta' anormalitajiet fil-fetu f' nisa ttrattati b' bevacizumab waħdu jew flimkien ma' kimoterapewtiċi embrijotossiċi magħrufa (ara sezzjoni 4.6)

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

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

#### 4.9 Doża eċċessiva

L-għola doża studjata fil-bniedem (20 mg/kg ta' bw, fil-vini kull ġimagħtejn) kienet assoċjata ma' emikranja qawwija f' bosta pazjenti.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

#### Effetti farmakodinamiċi

L-ghoti ta' bevacizumab, jew l-antikorp mill-ġrieden li jiġi minnu, lill-mudelli xenotransplant ta' kanċer fi ġrieden gherwiena wassal għal attività estensiva kontra t-tumur f'kanċer uman, inkluż kolon, sider, frixa u prostata. Progressjoni metastatika tal-marda kienet imxekkla u l-permeabilità mikrovaskulari tnaqqset.

#### Effikaċja klinika

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

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

- AVF2107g: Skeda ta' kull ġimgħa ta' irinotecan/bolus 5-fluorouracil/folinic acid (IFL) għal total ta' 4 ġimgħat ta' kull ċiklu ta' 6 ġimgħat (kors ta' Saltz).
- AVF0780g: Flimkien ma' 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) bħala bolus għal total ta' 6 ġimgħat ta' kull ċiklu ta' 8 ġimgħat (kors ta' Roswell Park).
- AVF2192g: Flimkien ma' 5-FU/FA bħala bolus għal total ta' 6 ġimgħat ta' kull ċiklu ta' 8 ġimgħat (kors ta' Roswell Park) f'pazjenti li ma kinux kandidati ideali għat-trattament primarju b'irinotecan.

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

- NO16966: Bevacizumab 7.5 mg/kg ta' bw kull 3 ġimgħat flimkien ma' capecitabine orali u oxaliplatin (XELOX) fil-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) fil-vini.

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

#### AVF2107g

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

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

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

**Tabella 4: Riżultati ta' effikaċja għall-prova AVF2107g**

	AVF2107g	
	Grupp 1 IFL + plaċebo	Grupp 2 IFL + bevacizumab <sup>a</sup>
Numru ta' pazjenti	411	402
Sopravivenza globali		
Żmien medjan (xhur)	15.6	20.3
CI ta' 95%	14.29 - 16.99	18.46 - 24.18
Proporzjon ta' periklu <sup>b</sup>	0.660 (valur p = 0.00004)	
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Żmien medjan (xhur)	6.2	10.6
Proporzjon ta' periklu	0.54 (valur p < 0.0001)	
Rata ta' rispons globali		
Rata (%)	34.8	44.8
	(valur p = 0.0036)	

<sup>a</sup> 5 mg/kg kull ġimagħtejn.

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



Fost il-110 pazjenti *randomised* għall-Grupp 3 (5-FU/FA + bevacizumab) qabel it-twaqqif ta' dan il-grupp, l-OS medjana kienet ta' 18.3 xhur u l-PFS medjana kienet ta' 8.8 xhur.

#### AVF2192g

Din kienet prova klinika ta' fażi II *randomised, double-blind* u *active-controlled* li stmat l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' 5-FU/FA bħala trattament primarju ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum f'pazjenti li ma kinux kandidati ideali għat-trattament primarju b'irinotecan. Mija u ħames pazjenti kienu *randomised* għall-grupp ta' 5-FU/FA + placebo u 104 pazjenti għall-grupp ta' 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg kull ġimagħtejn). Kull trattament tkompla sal-progressjoni tal-marda. Iż-żieda ta' 5 mg/kg bevacizumab kull ġimagħtejn ma' 5-FU/FA wasslet għal rati ta' rispons oġġettiv oghla, żieda sinifikanti fil-PFS, u tendenza għal sopravivenza itwal, meta mqabbla ma' kimoterapija b'5-FU/FA waħedha.

#### AVF0780g

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

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

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

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

<sup>a</sup> 5 mg/kg kull ġimagħtejn.

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

° Relattiv għall-grupp ta' kontroll.

NR = ma ntlahaqx.

#### NO16966

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

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

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

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

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

- n-nuqqas ta' inferjorità tal-gruppi li fihom XELOX meta mqabbla mal-gruppi li fihom FOLFOX-4 fil-paragun globali ntweriet f'termini ta' PFS u OS fil-popolazzjoni eligibbli skont il-protokoll.
- Is-superjorità tal-gruppi li fihom bevacizumab kontra l-gruppi b'kimoterapija biss fil-paragun globali ntweriet f'termini ta' PFS fil-popolazzjoni ITT (Tabella 7).

Analizi sekondarja tal-PFS, ibbażata fuq valutazzjonijiet tar-rispons ta' 'waqt it-trattament', ikkonfermat il-benefiċċju kliniku ta' superjorità sinifikanti għall-pazjenti ttrattati b'bevacizumab

(analizi mnizzla f' Tabella 7), konsistenti mal-benefiċċju statistikament sinifikanti osservat fl-analizi miġbura.

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

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

\* Analizi tal-OS fit-twaqqif kliniku fil-31 ta' Jannar 2007

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

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

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

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

#### ECOG E3200

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

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

**Tabella 8: Rizultati ta' effikacija għall-prova E3200**

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

<sup>a</sup> 10 mg/kg ta' bw kull ġimagħtejn

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

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

#### ML18147

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

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

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

**Tabella 9: Rizultati tal-effikaċja għall-istudju ML18147 (popolazzjoni ITT)**

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

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

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

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

#### Kanċer metastatiku tas-sider (mBC)

Żewġ provi kbar ta' Fażi III kienu maħsuba biex jinvestigaw l-effett tat-trattament ta' bevacizumab flimkien ma' żewġ sustanzi individwali ta' kimoterapija, kif imkejjel mill-punt finali primarju ta' PFS. Titjib klinikament u statistikament sinifikanti f'PFS kien osservat fiż-żewġ provi. Ir-rizultati ta' PFS għas-sustanzi individwali ta' kimoterapija inklużi fl-indikazzjoni huma miġbura fil-qosor hawn taħt:

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

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

ECOG E2100

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

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

**Tabella 10: Riżultati tal-effikaċja fil-prova E2100:**

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

\* analiżi primarja

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

Il-benefiċċju kliniku ta’ bevacizumab kif imkejjel mill-PFS intwera fis-sottogruppi taht studju, speċifikati minn qabel, kollha (inkluż intervall mingħajr il-marda, numru ta’ postijiet b’metastasi,

kimoterapija awziljarja li ngħatat minn qabel, u stat ta' ricettur għall-estrogen (ER - *oestrogen receptor*).

#### AVF3694g

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

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

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

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

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

**Tabella 11: Riżultati tal-effikaċja għall-istudju AVF3694g: - capecitabine<sup>a</sup> u bevacizumab/plaċebo (cap+ bevacizumab/pl)**

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

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

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

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

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

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

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

*E4599*

E4599 kienet prova klinika *open-label, randomised*, ikkontrollata b'mod attiv, *multicentre* li vvalutat bevacizumab bħala trattament primarju ta' pazjenti b'NSCLC avvanzat lokalment (stadju IIIb b'effużjoni plewrali malinni), metastatiku jew rikorrenti minbarra istoloġija bi predominanza ta' ċelluli skwamużi.

Il-pazjenti kienu randomised għal kimoterapija bbażata fuq platinum (paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>) u carboplatin AUC = 6.0, it-tnejn permezz ta' infużjoni fil-vini (PC) fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 3 ġimgħat sa 6 ċikli jew PC flimkien ma' bevacizumab b'doża ta' 15 mg/kg bħala infużjoni fil-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 ġimghat sal-progressjoni tal-marda. 878 pazjent kienu *randomised* għaż-żewġ gruppi.

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

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

**Tabella 12: Riżultati ta' effikaċja għall-prova E4599**

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

F' analiżi esploratorja, id-daqs tal-benefiċċju ta' bevacizumab fuq l-OS kien inqas evidenti fis-sottogrupp ta' pazjenti li ma kellhomx istoloġija ta' adenokarċinoma.

#### BO17704

Prova BO17704 kienet prova ta' fażi III *randomised* u *double-blind* ta' bevacizumab flimkien ma' cisplatin u gemcitabine kontra placebo, 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 perikardjaka), metastatiku jew rikorrenti, li ma rċewewx kimoterapija minn qabel. Il-punt finali primarju kien il-PFS, il-punti finali sekondarji għall-prova kienu jinkludu t-tul tal-OS.

Il-pazjenti kienu *randomised* għal kimoterapija bbażata fuq platinum, cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> infużjoni fil-vini fl-ewwel ġurnata u gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> infużjoni fil-vini fl-ewwel u fit-tmien ġurnata ta' kull ċiklu ta' 3 ġimghat sa 6 ċikli (CG) ma' placebo jew CG ma' bevacizumab f' doża ta' 7.5 jew 15 mg/kg infużjoni fil-vini fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 3 ġimghat. Fil-gruppi li kien fihom bevacizumab, il-pazjenti setgħu jirċievu bevacizumab bħala sustanza waħedha kull 3 ġimghat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. Riżultati tal-prova juru li 94% (277 / 296) tal-pazjenti eligibbli komplew jirċievu bevacizumab bħala sustanza waħedha f' ċiklu 7. Proporzjoni għoli ta' pazjenti (madwar 62%) komplew jirċievu varjetà ta' terapiji kontra l-karċer mhux speċifikati fil-protokol, u dan għandu mnejn kellu effett fuq l-analiżi tal-OS.

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

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

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

<sup>a</sup> Pazjenti b'marda li titkejjel fil-linja bażi.

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

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

#### JO25567

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

Il-punt finali primarju kien PFS ibbażat fuq valutazzjoni ta' rieżami indipendenti. Punti finali sekondarji kienu jinkludu OS, rata ta' rispons, rata ta' kontroll tal-marda, tul tar-rispons u sigurtà.

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

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

**Tabella 14: Rizultati tal-effikaċja għall-istudju JO25567**

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

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

<sup>^</sup>Rieżami indipendenti u *blinded* (analizi primarja ddefinita mill-protokoll)

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

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

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

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

Din kienet prova ta' fażi III, *randomised* u *double-blind* imwettqa biex tivvaluta l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' interferon (IFN) alpha-2a kontra IFN alpha-2a waħdu bħala trattament primarju f' mRCC. Is-649 pazjent *randomised* (641 ittrattati) kellhom Karnofsky Performance Status (KPS) ta'  $\geq 70\%$ , l-ebda metastasi fis-CNS u funzjoni tal-organi adegwata. Il-pazjenti kienu nefrotomizzati minhabba karcinoma primarja taċ-ċelluli renali. Bevacizumab 10 mg/kg ingħata kull ġimagħtejn sal-progressjoni tal-marda. IFN alpha-2a ngħata sat-52 ġimgha jew sal-progressjoni tal-marda f' doża rakkomandata tal-bidu ta' 9 MIU tliet darbiet fil-ġimgha, li tippermetti tnaqqis fid-doża għal 3 MIU tliet darbiet fil-ġimgha f' 2 passi. Il-pazjenti kienu stratifikati skont il-pajjiż u l-puntegġ ta' Motzer u l-gruppi ta' trattament ġew murija li kienu b'bilanċjati sew għall-fatturi pronostiċi.

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

Ir-rizultati tal-effikaċja huma pprezentati f' Tabella 15.

**Tabella 15: Rizultati ta' effikaċja għall-prova BO17705**

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

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

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

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

Mudell esploratorju multivarjabbli ta' rigressjoni Cox bl-użu ta' selezzjoni b'lura indika li l-fatturi pronostiċi fil-linja bażi li ġejjin kienu assoċjati b'mod qawwi mas-sopravivenza b'mod indipendenti mit-trattament: sess, għadd ta' ċelluli bojod tad-demem, plejtlits, telf fil-piż tal-ġisem fis-6 xhur qabel id-dhul fil-prova, numru ta' siti metastatiċi, total tal-irwal dijametru tal-lezjonijiet immirati, punteġġ ta' Motzer. Agġustament għal dawn il-fatturi fil-linja bażi rriżulta fi proporzjon ta' periklu tat-trattament ta' 0.78 (CI ta' 95% [0.63;0.96], p = 0.0219), li jindika tnaqqis ta' 22% fir-riskju ta' mewt għall-pazjenti fil-grupp ta' bevacizumab + IFN alpha-2a meta mqabbel mal-grupp ta' IFN alpha-2a.

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

#### AVF2938

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

#### AVF0890

Din kienet prova *randomised* ta' fażi II li saret tqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab kontra l-plaċebo. Total ta' 116-il pazjent kienu *randomised* biex jirċievu bevacizumab 3 mg/kg kull

gimaghatejn (n=39), 10 mg/kg kull gimaghatejn; (n=37), jew placebo (n=40). Analizi interim uriet li kien hemm titwil sinifikanti fiż-żmien sal-progressjoni tal-marda fil-grupp ta' 10 mg/kg meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (proporzjon ta' periklu, 2.55;  $p < 0.001$ ). Kien hemm differenza żgħira, kemm kemm sinifikanti, bejn iż-żmien sal-progressjoni tal-marda fil-grupp ta' 3 mg/kg u dak fil-grupp tal-placebo (proporzjon ta' periklu, 1.26;  $p=0.053$ ). Erba' pazjenti kellhom rispons oġġettiv (parzjali), u dawn kollha kienu rċevew id-doża ta' 10 mg/kg bevacizumab; l-ORR għad-doża ta' 10 mg/kg kienet ta' 10%.

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

##### *Trattament ippreferut ta' kanċer tal-ovarji*

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

##### *GOG-0218*

L-istudju GOG-0218 kien studju ta' fażi III, multiċentriku, *randomised, double-blind*, ikkontrollat bil-placebo u bi tliet gruppi li evalwa l-effett taż-żieda ta' bevacizumab ma' kors ta' kimoterapija approvat (carboplatin u paclitaxel) f'pazjenti b'kanċer avanzat (Stadji IIIB, IIC u IV skont il-verżjoni tal-istadji ta' FIGO datata 1988) tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopan jew kanċer primarju tal-peritonew.

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

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

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

Il-maġġoranza tal-pazjenti inkluzi fl-istudju kienu Bojod (87% fit-tliet gruppi kollha); l-età medjana kienet 60 sena fil-gruppi CPP u CPB15 u 59 sena fil-grupp CPB15+; u 29% tal-pazjenti f'CPP jew CPB15 u 26% f'CPB15+ kellhom età 'l fuq minn 65 sena. Globalment madwar 50% tal-pazjenti kellhom GOG PS ta' 0 fil-linja 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 adenokarcinoma seruża tat-tip istoloġiku (85% f'CPP u CPB15, 86% f'CPB15+). Globalment madwar 34% tal-pazjenti kienu FIGO Stadju III bi tneħħija ottimali b'marda residwa sostanzjali, 40% kienu Stadju III bi tneħħija inqas minn ottimali, u 26% kienu pazjenti ta' Stadju IV.

Il-punt finali primarju kien PFS ibbażata fuq valutazzjoni tal-investigatur tal-progressjoni tal-marda bbażata fuq skans radjoloġiċi jew livelli ta' CA 125, jew deterjorazzjoni sintomatika skont il-protokoll. Barra dan, saret analiżi speċifikata minn qabel tal-iċċensurar ta' *data* għal avvenimenti ta' progressjoni ta' CA-125, kif ukoll rieżami indipendenti ta' PFS kif iddeterminat minn skans radjoloġiċi.

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

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

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

**Tabella 16: Riżultati tal-effikaċċja mill-istudju GOG-0218**

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

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

<sup>2</sup>Relattiv għall-grupp ta' kontroll, proporzjon ta' periklu stratifikat.

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

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

<sup>5</sup>Pazjenti b'marda li titkejjel fil-linja bażi.

<sup>6</sup>Analizi finali tal-OS imwettqa meta 46.9% tal-pazjenti kienu mietu.

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

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

waħda < 0.0001) meta CPB15+ huwa mqabbel ma' CPP, b'PFS medjana ta' 13.1 fil-grupp CPP u ta' 19.1 xahar fil-grupp CPB15+.

Analizi 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-analizi ta' PFS kif muri f' Tabella 16.

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

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

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

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

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

<sup>4</sup>Relattiv għall-grupp ta' kontroll.

#### BO17707 (ICON7)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup>Pazjenti b'marda li setgħet titkejjel fil-linja bażi.

<sup>2</sup>Analizi ta' PFS evalwata mill-investigatur b'data *cut-off* tad-*data* ta' 30 ta' Novembru 2010.

<sup>3</sup>Analizi finali tal-OS imwettqa meta 46.7% tal-pazjenti kienu mietu b'data *cut-off* tad-*data* ta' 31 ta' Marzu 2013.

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

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



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

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

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

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

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

<sup>4</sup>Relattiv għall-grupp ta' kontroll.

### Kanċer tal-ghonq tal-utru

#### GOG-0240

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

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

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

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

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

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

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien l-OS. Punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu PFS u rata ta' rispons oġġettiv. Ir-riżultati mill-analiżi primarja u l-analiżi ta' segwitu huma pprezentati skont it-Trattament b'Bevacizumab u skont it-Trattament tal-Prova f'Tabella 20 u Tabella 21, rispettivament.

**Tabella 20: Riżultati tal-effikaċja minn studju GOG-0240 skont it-trattament b'bevacizumab**

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

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

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

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

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

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

<sup>6</sup>Analizi primarja twettqet b'data *cut-off* tad-data ta' 12 ta' Diċembru 2012 u hija meqjusa l-analizi finali

<sup>7</sup>Analizi ta' segwitu twettqet b'data *cut-off* tad-data ta' 07 ta' Marzu 2014

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

**Tabella 21: Riżultati ta' sopravivenza globali mill-istudju GOG-0240 skont it-trattament tal-prova**

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

<sup>1</sup>Analizi primarja twettqet b'data *cut-off* tad-data ta' 12 ta' Diċembru 2012 u hija meqjusa l-analizi finali

<sup>2</sup>Analizi ta' segwitu twettqet b'data *cut-off* tad-data ta' 07 ta' Marzu 2014; il-valuri p kollha huma murija għal skop deskrittiv biss

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott ta' referenza li fih bevacizumab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika, fil-karċinoma tas-sider, fl-adenokarċinoma tal-kolon u tar-rektum, fil-karċinoma tal-pulmun (karċinoma taċ-ċellula żgħira u mhux taċ-ċellula żgħira), fil-karċinoma tal-kliwi u tal-pelvi tal-kliwi (minbarra nefroblastoma, nefroblastomatosi, sarkoma b'ċelluli ċari, nefroma mesoblastika, karċinoma tal-medulla tal-kliwi u tumor rhabdoid tal-kliwi), fil-karċinoma tal-ovarji (minbarra rabdomajosarkoma u tumuri taċ-ċelluli ġerminali), fil-karċinoma tat-tubu fallopan (minbarra rabdomajosarkoma u tumuri taċ-ċelluli ġerminali), fil-karċinoma tal-peritonew (minbarra blastomi u sarkomi) u fil-karċinoma tal-għonq u tal-corpus tal-utru.

#### Glijoma ta' grad għoli

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

- Fi studju ta' grupp wiehed (PBTC-022), 18-il tifel u tifla bi glijoma ta' grad għoli rikorrenti jew progressiva mhux fil-pons (inkluż 8 bi glijoblastoma [WHO Grad IV], 9 b'astrocitoma anaplastika [Grad III] u wiehed jew waħda b'oligodendroglijoma anaplastika [Grad III]) kienu ttrattati b'bevacizumab (10 mg/kg) ġimagħtejn minn xulxin u wara b'bevacizumab flimkien ma' CPT-11 (125-350 mg/m<sup>2</sup>) darba kull ġimagħtejn sal-progressjoni. Ma kien hemm l-ebda rispons radjologiku oġġettiv (parzjali jew komplut) (kriterji Macdonald). Tossicità u reazzjonijiet avversi kienu jinkludu pressjoni arterjali għolja u għeja kif ukoll iskemija tas-CNS b'nuqqas newrologiku akut.
- F'serje retrospettiva b'istituzzjoni waħda, 12-il tifel u tifla konsekuttivi (2005 sa 2008) bi glijoma ta' grad għoli li rkadat jew progressiva (3 b'WHO Grad IV, 9 bi Grad III) kienu ttrattati b'bevacizumab (10 mg/kg) u irinotecan (125 mg/m<sup>2</sup>) kull ġimagħtejn. Ma kien hemm l-ebda rispons komplet u żewġ risponsi parzjali (kriterji Macdonald).

Fi studju randomised ta' fażi II (BO25041), total ta' 121 pazjent ta' età minn ≥ 3 snin sa <18-il sena bi glijoma ta' grad għoli (HGG - *high-grade glioma*) ċerebellari jew pedunkulari supratentorjali jew infratentorjali li kienet għadha kif ġiet iddijanostikata kienu ttrattati b'terapija b'radjazzjoni

(RT - radiation therapy) wara l-kirurgija u temozolomide (T) awziljarju bi u minghajr bevacizumab: 10 mg/kg kull ġimagħtejn fil-vini.

L-istudju ma laħaqx il-punt finali primarju tiegħu li juri titjib sinifikanti ta' EFS (evalwata mill-Kumitat Ċentrali għar-Riežami tar-Radjoloġija (CRRC - Central Radiology Review Committee) meta bevacizumab żdied mal-grupp ta' RT/T meta mqabbel ma' RT/T waħdu (HR □ 1.44; CI ta' 95%: 0.90, 2.30). Dawn ir-riżultati kienu konsistenti ma' dawk minn diversi analiżi dwar is-sensittività u f' sottogruppi klinikament rilevanti. Ir-riżultati għall-punti finali sekondarji kollha (EFS evalwata mill-investigatur, u ORR u OS) kienu konsistenti meta ma wrew l-ebda titjib assoċjat maż-żieda ta' bevacizumab mal-grupp ta' RT/T meta mqabbel mal-grupp ta' RT/T waħdu.

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

#### *Sarkoma tat-tessut l-artab*

Fi studju *randomised* ta' fażi II (BO20924) total ta' 154 pazjent ta' età minn  $\geq 6$  xhur sa  $<18$ -il sena b' rābdomijosarkoma metastatika u sarkoma tat-tessut l-artab mhux rābdomijosarkoma li kienu għadhom kif ġew dijanostikati kienu ttrattati b'kura standard (Induzzjoni b'FVADO/IVA +/- terapija lokali segwit minn vinorelbine u cyclophosphamide bħala manteniment) bi jew minghajr bevacizumab (2.5 mg/kg/ġimgħa) għal perjodu totali ta' trattament ta' madwar 18-il xahar. Fiż-żmien tal-analiżi primarja finali, il-punt finali primarju ta' EFS minn riežami ċentrali indipendenti ma warietx 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 riežami 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 rċewew xi terapija lokali: 27/75 pazjent (36.0%, CI ta' 95%: 25.2%, 47.9%) fil-grupp ta' kimo u 34/63 pazjent (54.0%, CI ta' 95%: 40.9%, 66.6%) fil-grupp ta' bevacizumab + kimo. L-analiżijiet finali tas-Sopra vivenza Globali (OS) ma wrew l-ebda benefiċċju kliniku sinifikanti għaž-żieda ta' bevacizumab mal-kimoterapija f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

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

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

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

#### Distribuzzjoni

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

### Bijotrasformazzjoni

Valutazzjoni tal-metaboliżmu ta' bevacizumab fil-fniek wara doża waħda fil-vini ta' <sup>125</sup>I-bevacizumab indikat li l-profil metaboliku kien simili għal dak mistenni minn molekola IgG nattiva li ma teħilx ma' VEGF. Il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni ta' bevacizumab huma simili għal IgG endoġenu jiġifieri primarjament permezz ta' kataboliżmu proteolitiku mal-ġisem kollu, inkluż ċelluli tal-endotilju, u ma jiddependix primarjament minn eliminazzjoni mill-kliewi u l-fwied. Twahħil ta' IgG mar-ricettur ta' FcRn jirriżulta fi protezzjoni mill-metaboliżmu ċellulari u half-life terminali twila.

### Eliminazzjoni

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

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

### Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

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

### Indeboliment renali

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

### Indeboliment tal-fwied

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

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' bevacizumab giet evalwata f'152 tifel u tifla, adolexxent u żaġżuġħ (7 xhur sa 21 sena, 5.9 sa 125 kg) minn 4 studji kliniċi bl-użu ta' mudell tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. Ir-riżultati farmakokinetiċi juru li t-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni ta' bevacizumab kienu komparabbli bejn pazjenti pedjatriċi u żgħażaġħ meta normalizzati skont il-piż tal-ġisem, bl-esponiment ikollu t-tendenza li jkun aktar baxx kif il-piż tal-ġisem naqas. L-età ma kinitx assoċjata mal-farmakokinetika ta' bevacizumab meta kien ikkunsidrat il-piż tal-ġisem.

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

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

Fi studju li dam sa 26 ġimgħa f'xadini cynomolgus, giet osservata physeal dysplasia f'annimali frieħ bi plejt ta' tkabbir miftuħa, b'konċentrazzjonijiet medji fis-serum ta' bevacizumab naqas mill-konċentrazzjonijiet medji fis-serum terapewtiċi mistennija fil-bniedem. Fil-fniek, bevacizumab

intwera li jinibixxi l-fejġan tal-ferita f' doži inqas mid-doża klinika proposta. Effetti fuq il-fejġan tal-ferita ntwerew li kienu reversibbli għalkollox.

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

Ma sarux studji speċifiċi fl-annimali biex jivvalutaw l-effett fuq il-fertilità. Izda huwa mistenni li jkun hemm effett avvers fuq il-fertilità fin-nisa minhabba li studji ta' effett tossiku minn doži ripetuti fl-annimali wrew impediment fil-maturazzjoni tal-follikoli tal-ovarju u tnaqqis/nuqqas għalkollox tal-corpora lutea u tnaqqis assoċjat fil-piż tal-ovarju u tal-utru, kif ukoll tnaqqis fin-numru ta' ċikli menstruwali.

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

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium phosphate (E339)  
 $\alpha$ ,  $\alpha$  - trehalose dihydrate  
Polysorbate 20 (E432)  
Ilma għall-injezzjonijiet

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

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

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

Kunjett mhux miftuħ  
Sentejn

Prodott mediċinali dilwit

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

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

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

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

4 mL ta' konċentrat f'kunjett (hġieġ ta' Tip I trasparenti) maghluq b'tapp tal-chlorobutyl miksija bi fluorotec ta' 20 mm u ssiġillat b'siġill tal-aluminju b'għatu flip-off tal-plastik li fih 100 mg ta' bevacizumab. Il-kunjetti huma ppakkjati f'kartun li fihom 1 jew 5 kunjetti.

16 mL ta' konċentrat f'kunjett (hġieġ ta' Tip I trasparenti) maghluq b'tapp tal-chlorobutyl miksija bi fluorotec ta' 20 mm u ssiġillat b'siġill tal-aluminju b'għatu flip-off tal-plastik li fih 400 mg ta' bevacizumab. Il-kunjetti huma ppakkjati f'kartun li fihom 1, 2 jew 3 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

Lextemy għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħħa permezz ta' teknika aseptika sabiex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni ppreparata. Għall-preparazzjoni ta' Lextemy għandhom jintużaw labra u siringa sterili.

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

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

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

Peress li l-prodott ma fihx preservattivi, Lextemy huwa għall-użu ta' darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

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

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin, 13  
L-Irlanda

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

EU/1/20/1516/001  
EU/1/20/1516/002  
EU/1/20/1516/003  
EU/1/20/1516/004  
EU/1/20/1516/005

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

## 10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati



**ANNEX II**

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Biocon Biologics India Limited  
Special Economic Zone  
Nru tal-Plott: 2, 3, 4 u 5, Fażi- IV  
Bommasandra-Jigani Link Road  
Bommasandra Post  
Bengaluru  
Karnataka - 560099  
L-Indja

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

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics  
Newenham Court  
Northern Cross  
Malahide Road  
Dublin 17  
L-Irlanda

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Il-Ġermanja

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

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

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

**C KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu

1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jigi pprezentat:

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETTJA' TAGHRIF**

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

**A. TIKKETTAR**

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

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lextemy 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**

Sodium phosphate (E339),  $\alpha$ ,  $\alpha$  - trehalose dihydrate, polysorbate 20 (E432), ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kunjett wiehed ta' 4 mL

5 kunjetti ta' 4 mL

100 mg/4 mL

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

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

Ahżen fi frigg.  
Tagħmlux fil-friza.  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin, 13  
L-Irlanda

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

EU/1/20/1516/001 - kunjett wiehed  
EU/1/20/1516/002 - 5 kunjetti

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC  
SN  
NN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati



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

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

Lextemy 25 mg/mL koncentrat sterili  
bevacizumab  
Għall-użu IV fil-vini wara d-dilwizzjoni

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

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

100 mg/4 mL

**6. OHRAJN**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

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

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lextemy 25 mg/mL koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
bevacizumab

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

Kull kunjett fih 400 mg bevacizumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Sodium phosphate (E339),  $\alpha$ ,  $\alpha$  - trehalose dihydrate, polysorbate 20 (E432), ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kunjett wiehed ta' 16 mL

2 kunjetti ta' 16 mL

3 kunjetti ta' 16 mL

400 mg/16 mL

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

Użu għal fil-vini wara d-dilwizzjoni.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

Aħżen fi frigg.  
Tagħmlux fil-friza.  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin, 13  
L-Irlanda

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

EU/1/20/1516/003 - kunjett wiehed  
EU/1/20/1516/004 - 2 kunjetti  
EU/1/20/1516/005 - 3 kunjetti

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC  
SN  
NN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

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

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

Lextemy 25 mg/mL koncentrat sterili  
bevacizumab  
Għall-użu IV wara d-dilwizzjoni

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

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

400 mg/16 mL

**6. OHRAJN**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Lextemy 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni bevacizumab

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

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

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

#### F'dan il-fuljett:

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

#### 1. X'inhu Lextemy u għalxiex jintuża

Lextemy 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 selektiv ma' proteina msejha fattur tal-iżvilupp tal-endotelju vaskulari uman (VEGF), li tinstab fuq il-kisja ta' ġewwa ta' vini/arterji tad-demm u tal-kanali tal-limfa fil-ġisem. Il-proteina VEGF tikkawża l-iżvilupp ta' kanali tad-demm ġo tumuri; dawn il-kanali tad-demm jipprovdu nutrijenti u ossiġnu lit-tumur. Kif bevacizumab jingħaqad ma' VEGF, it-tkabbir tat-tumur jiġi mwaqqaf billi jimblokka l-iżvilupp tal-kanali tad-demm li jipprovdu n-nutrijenti u l-ossiġnu lit-tumur.

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

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

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

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

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

Lextemy jintuża wkoll għat-trattament 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.

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

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Lextemy

### M'għandekx tingħata Lextemy jekk:

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Lextemy:

- Huwa possibli li Lextemy jista' jżid ir-riskju ta' żvilupp ta' perforazzjonijiet fil-ħajt tal-musrana. Jekk għandek kondizzjonijiet li jikkawżaw infjammazzjoni addominali (eż. divertikulite, ulċeri tal-istonku, kolite assoċjata ma' kimoterapija), jekk jogħġbok iddiskuti dan mat-tabib tiegħek.
- Lextemy jista' jżid ir-riskju ta' żvilupp ta' konnessjoni jew passagg' mhux normali bejn żewġ organi jew kanali. Ir-riskju li tiżviluppa konnessjonijiet bejn il-vaġina u kwalunkwe parti tal-musrana jista' jżid jekk għandek kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru.
- Din il-medicina tista' żżid ir-riskju ta' fsada jew iżżid ir-riskju ta' problemi bil-fejġan tal-ferita wara kirurġija. Jekk se tagħmel operazzjoni, jekk kellek operazzjoni maġġuri f'dawn l-aħħar 28 gurnata, jew jekk għad għandek ferita ta' wara operazzjoni li għada ma fiqitx, m'għandekx tingħata din il-medicina.
- Lextemy jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw infezzjonijiet serji tal-ġilda jew tas-saffi aktar fil-fond taħt il-ġilda, speċjalment jekk kellek toqob fil-ħajt tal-musrana jew problemi bil-fejġan tal-feriti.
- Lextemy jista' jżid l-inċidenza ta' pressjoni għolja. Jekk għandek pressjoni għolja li mhix ikkontrollata sew b'medicini għall-pressjoni għolja, jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek għax huwa importanti li taċċerta ruħek li l-pressjoni tad-demem tiegħek hija taħt kontroll qabel jinbeda trattament b'Lextemy.
- Jekk għandek jew kellek aneurizmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demem) jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demem.
- Din il-medicina żżid ir-riskju li jkollok proteina fl-awrina tiegħek speċjalment jekk diġà għandek pressjoni għolja.
- Ir-riskju li tiżviluppa emboli tad-demem fl-arterji tiegħek (tip ta' kanal tad-demem) jista' jżid jekk għandek aktar minn 65 sena, jekk għandek id-dijabete jew jekk kellek emboli tad-demem fl-arterji tiegħek qabel. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek peress li emboli tad-demem jistgħu jwasslu għal attakk tal-qalb u puplesija.
- Lextemy jista' jżid ukoll ir-riskju li tiżviluppa emboli tad-demem fil-vini tiegħek (tip ta' kanal tad-demem).
- Din il-medicina tista' tikkawża fsada, speċjalment fsada relatata mat-tumur. Jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek jekk int jew il-familja tiegħek għandkom tendenza li ssofru minn problemi ta' fsada jew qed tiehu medicini li jraqu d-demem għal kwalunkwe raġuni.



- Huwa possibbli li Lextemy 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 Lextemy jista' jżid ir-riskju ta' fsada fil-pulmun tiegħek, inkluż tisgħol jew tobżoq demm. Jekk innotajt dan qabel jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek.
- Lextemy jista' jżid ir-riskju li tiżviluppa qalb dgħajfa. Huwa importanti li t-tabib tiegħek ikun jaf jekk riċentament irċevejt anthracyclines (pereżempju doxorubicin, tip speċifiku ta' kimoterapija użat biex jittratta xi kanċers) jew ħadt radjuterapija f'sidrek, jew jekk għandek mard tal-qalb.
- Din il-mediċina tista' tikkawża infezzjonijiet u numru mnaqqas ta' newtrofili (tip ta' ċellula tad-demm importanti għall-protezzjoni tiegħek kontra l-batterja).
- Huwa possibbli li Lextemy jista' jikkawża sensitività eċċessiva u/jew reazzjonijiet għall-infużjoni (reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni tiegħek tal-mediċina). Jekk jogħġbok għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier jekk qabel kellek problemi wara injezzjonijiet, bħal sturdament/sensazzjoni ta' hass ħażin, qtugħ ta' nifs, nefha jew raxx tal-ġilda.
- Effett sekondarju newroloġiku rari msejjaħ sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*) gie assoċjat ma' trattament b' Lextemy. Jekk għandek uġiġħ ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni jew aċċessjoni bi jew bla pressjoni għolja, jekk jogħġbok kellek lit-tabib tiegħek.

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

Qabel ma tingħata Lextemy jew waqt li tkun qed tiġi ttrattat b' Lextemy:

- jekk għandek jew kellek uġiġħ fil-ħalq, fis-snien u/jew fix-xedaq, nefha jew ġrieħi fil-ħalq, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqla fix-xedaq, jew illaxkar ta' sinna għid lit-tabib u lid-dentist tiegħek immedjatement.
- jekk tehtieg tagħmel trattament invasiv fis-snien jew kirurġija fis-snien, għid lid-dentist tiegħek li inti qed tiġi ttrattat b' Lextemy, speċjalment waqt li qed tircievi wkoll jew irċevejt injezzjoni ta' bisphosphonate fid-demm tiegħek.

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

### **Tfal u adolexxenti**

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

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

### **Mediċini oħra u Lextemy**

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

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża terapija bbażati fuq platinum jew taxane għal kanċer tal-pulmun jew kanċer metastatiku tas-sider. Dawn it-terapiji flimkien ma' Lextemy jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji severi.

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

### **Tqala, treditgh u fertilità**

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

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

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

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

Staqsli lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek għall-parir qabel tiegħu xi medicina.

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

Lextemy ma ntweriex li jnaqqas il-hila tiegħek li ssuq jew thaddem għodda jew magni. Madankollu, ngħas u ħass ħazin kienu rrapportati bl-użu ta' Lextemy. Jekk ikollok sintomi li jaffettwaw il-vista jew il-konċentrazzjoni tiegħek, jew il-hila tiegħek li tirreagixxi, issuqx u thaddim magni qabel ma jgħaddu s-sintomi.

### **Lextemy fih sodium**

Din il-medicina fiha 4.196 mg ta' sodium (il-komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir/ta' fuq il-mejda) f'kull kunjett ta' 4 mL. Dan huwa ekwivalenti għal 0.21% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Din il-medicina fiha 16.784 mg ta' sodium (il-komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir/ta' fuq il-mejda) f'kull kunjett ta' 16 mL. Dan huwa ekwivalenti għal 0.84% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

## **3. Kif jinghata Lextemy**

### **Dożagġ u frekwenza tal-ghoti**

Id-doża ta' Lextemy li għandek bżonn tiddependi mill-piż tiegħek u t-tip ta' kanċer li għandu jiġi ttrattat. Id-doża rakkomandata hija ta' 5 mg, 7.5 mg, 10 mg jew 15 mg għal kull kilogramma tal-piż tiegħek. It-tabib tiegħek se jippreskrivilek doża ta' Lextemy li hi tajba għalik. Se tkun ittrattat/a b' Lextemy darba kull ġimagħtejn jew kull 3 ġimgħat. In-numru ta' infużjonijiet li tirċievi se jiddependu minn kif qed tirispondi għat-trattament; għandek tkompli tirċievi din il-medicina sakemm Lextemy jfalli mill-jwaqqaf il-kobor tat-tumur tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

### **Mod ta' kif u mnejn jinghata**

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

### **L-ghoti ta' Lextemy għandu jitwaqqaf temporanjament**

- jekk tiżviluppa pressjoni tad-demem għolja ħafna, li tirrekjedi trattament b' medicini għall-pressjoni tad-demem għolja,
- jekk ikollok problema bil-fejqaq tal-ferita wara operazzjoni,
- jekk tagħmel operazzjoni.

### **L-ghoti ta' Lextemy ghandu jitwaqqaf ghalkollox jekk tizviluppa**

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

### **Jekk tinghata Lextemy aktar milli suppost**

- tista' taqbdem emigranja qawwiya. Jekk jiġri hekk għandek tkellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek immedjatament.

### **Jekk tinsa tiegħu doża ta' Lextemy**

- it-tabib tiegħek jiddeciedi meta għandek tinghata d-doża li jmiss ta' Lextemy. Għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

### **Jekk twaqqaf it-trattament b' Lextemy**

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

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

L-effetti sekondarji mnizzla hawn taħt ġew osservati meta Lextemy inghata flimkien ma' kimoterapija. Dan ma jfissirx li dawn l-effetti sekondarji kienu neccessarjament ikkawżati biss minn Lextemy.

### **Reazzjonijiet allergici**

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

### **Għandek tftitex għajnuna minnufih jekk issofri minn xi wiehed mill-effetti sekondarji msemmija hawn taħt.**

Effetti sekondarji severi, li jistgħu jkunu **komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni), jinkludu:

- pressjoni tad-demmm għolja,
- sensazzjoni ta' tnefnim jew tingiz fl-idejn jew is-saqajn,
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli fid-demmm, inkluż ċelluli bojod li jgħinu biex jiġġieldu kontra infezzjonijiet (dan jista' jkun akkumpanjat minn deni), u ċelluli li jgħinu d-demmm jagħqud,

- thossok debboli u bla enerġija,
- gheja,
- dijarea, tqalligh, rimettar u wġigh addominali.

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

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

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

- infezzjonijiet serji tal-ġilda jew fis-saffi aktar fondi taht il-ġilda, speċjalment jekk kellek toqob fil-ħajt tal-musrana jew problemi bil-fejqan tal-feriti,
- reazzjonijiet allergiċi (is-sinjali jistgħu jinkludu diffikultà biex tiehu nifs, ħmura fil-wiċċ, raxx, pressjoni baxxa jew pressjoni għolja, ossiġnu baxx fid-demmm tiegħek, uġigh fis-sider, jew dardir/rimettar),
- effett negattiv fuq il-ħila ta' mara li jkollha t-tfal (ara l-paragrafi taht il-lista ta' effetti sekondarji għal aktar rakkomandazzjonijiet),
- kondizzjoni fil-moħħ b'sintomi li jinkludu aċċessjonijiet (attakki epilettici), uġigh 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 (uġigh ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni, jew aċċessjonijiet), u pressjoni għolja,
- tkabbir u dghufija ta' ħajt ta' kanal tad-demmm jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demmm (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji),
- imblokk ta' kanal(i) tad-demmm żgħar ħafna fil-kliewi,
- pressjoni għolja b'mod mhux normali fil-kanali tad-demmm tal-pulmun li ġġiegħel lill-parti tal-lemin tal-qalb taħdem aktar min-normal,

- toqba fil-ħajt tal-kartilagini li jissepara l-immifsejn tal-immieher,
- toqba fl-istonku jew fl-intestini,
- ferita miftuħa jew toqba fil-kisja tal-istonku jew tal-intestin iż-żgħir (is-sinjali jistgħu jinkludu wġiġħ addominali, thossok 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-ġhadma tax-xedaq mikxufa li ma jfiqox u li jistgħu jkunu assoċjati ma' wġiġħ 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 wġiġħ addominali, deni, u tqalligh/rimettar).

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

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

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

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni), li ma kinux severi, jinkludu:

- bidliet fil-vuċi u ħanqa.

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

- embolu fl-arterji li jista' jwassal għal puplesija jew attack ta' qalb,
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod fid-demm, u ċelluli li jgħinu d-demm jagħqad,
- dijarea,
- tqalligh,
- uġiġħ ta' ras,
- gheja,
- pressjoni għolja.

Lextemy 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 wiehed ta' ċelluli bojod tad-demm li jgħinu biex jiproteġu kontra infezzjonijiet); preżenza ta' proteina fl-awrina; tnaqqis fil-potassium, fis-sodium jew fil-phosphorous (minerali) fid-demm; żieda tal-livell taz-zokkor fid-demm; żieda tal-alkaline phosphatase (enzima) fid-demm; żieda tal-kreatinina fis-serum (proteina mkejla permezz ta' test tad-demm biex jiġi ddeterminat kemm qed jaħdmu tajjeb il-kliwi tiegħek); tnaqqis tal-emoglobina (tinstab fiċ-ċelluli l-homor tad-demm, li jgħorru l-ossigenu), li jistgħu jkunu severi.

Uġiġħ fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefħa jew ġrieħi fil-ħalq, tmemnim jew sensazzjoni ta' toqba fix-xedaq, jew illaxkar ta' sinna. Dawn jistgħu jkunu sinjali u sintomi ta' ħsara fl-ġhadam fix-xedaq (osteonekrozi). Għid lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk ikollok esperjenza ta' xi wiehed minn dawn.

Nisa li għandhom m'għaddewx mill-menopawsa (nisa li għandhom ċiklu mestrwali) għandu mnejn jinnutaw li l-mestrawzzjonijiet tagħhom isiru aktar irregolari jew jinqabzu u jista' jkollhom fertilità

mnaqqsa. Jekk qed tikkunsidra li jkollok it-tfal għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel tibda t-trattament tiegħek.

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

- Infezzjoni jew infjammazzjoni tal-boċċa tal-għajjn,
- Ħmura fl-għajjn, frak żgħir jew tikek fil-vista tiegħek (floaters), uġiġh fl-għajjn,
- Tara leħha ta' dawl flimkien ma' frak żgħir jew tikek, li javvanza għal telf ta' xi ffit mill-vista tiegħek,
- Żieda fil-pressjoni tal-għajjn,
- Fsada fl-għajjn.

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

## 5. Kif taħzen Lextemy

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

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

Aħzen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

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

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

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Lextemy

- Is-sustanza attiva hi bevacizumab. Kull mL ta' koncentrat fih 25 mg ta' bevacizumab, li jikkorrispondu għal 1.4 sa 16.5 mg/mL meta dilwit kif irrakkomandat. Kull kunjett ta' 4 mL fih 100 mg ta' bevacizumab, li jikkorrispondu għal 1.4 mg/mL meta dilwit kif irrakkomandat. Kull kunjett ta' 16 mL fih 400 mg ta' bevacizumab, li jikkorrispondu għal 16.5 mg/mL meta dilwit kif irrakkomandat.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium phosphate (E339),  $\alpha$ ,  $\alpha$  - trehalose dihydrate, polysorbate 20 (E432) u ilma għall-injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2 'Lextemy fih sodium'.

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

Lextemy huwa koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni. Il-koncentrat huwa likwidu ċar għal kemxejn ikangi, bla kulur għal kannella ċar u mingħajr frak viżibbli. Jimtela f'kunjett tal-ħġieġ b'tapp

tal-lastku. Il-kunjetti ta' 4 mL huma disponibbli f'pakketti li fihom 1 jew 5 kunjetti. Il-kunjetti ta' 16 mL huma disponibbli f'pakketti li fihom 1, 2 jew 3 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin, 13  
L-Irlanda

#### **Manifatturi**

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics  
Newenham Court  
Northern Cross  
Malahide Road  
Dublin 17  
L-Irlanda

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Il-Ġermanja

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan EPD bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

#### **Česká republika**

Mylan Healthcare CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Danmark**

Mylan Denmark ApS  
Tlf: + 45 28116932

#### **Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan EPD bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Nederland**

Mylan Healthcare BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.  
Τηλ: +30 210 9891 777

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Mylan S.A.S.  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**L-Irlanda**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 87 1694982

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Norge**

Mylan Healthcare Norge AS  
Tel: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Mylan Österreich GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 80

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Mylan Finland OY  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

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

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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