

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Zirabev 25 mg/mL koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' koncentrat fih 25 mg ta' bevacizumab*.

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

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

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

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

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

Kull kunjett ta' 16 mL fih 12.1 mg ta' sodju u 3.2 mg ta' polysorbate 80.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (koncentrat sterili).

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Id-doża rakkomandata ta' Zirabev hija 7.5 mg/kg jew 15 mg/kg tal-piż tal-ġisem mogħtija darba kull

3 ġimġhat bħala infużjoni ġol-vini.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kanċer tal-ghonq tal-utru

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

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

Pazjenti b'indeboliment renali

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

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

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

Fistuli gastrointestinali vaġinali fi studju GOG-0240

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

Fistuli Mhux GI (ara sezzjoni 4.8)

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

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

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

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

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

Pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.8)

Ġiet osservata żjieda fl-inċidenza miżjuda ta' pressjoni għolja f'pazjenti trattati b'bevacizumab. Tagħrif tekniku ta' sigurtà jissuggerixxi li l-inċidenza ta' pressjoni għolja probabbli hija dipendenti

mid-doża. Pressjoni għolja eżistenti minn qabel għandha tiġi kkontrollata b'mod xieraq qabel tinbeda kura b'Zirabev. M'hemmx tagħrif dwar l-effett ta' bevacizumab f'pazjenti bi pressjoni għolja mhux kontrollata fil-bidu tal-kura.

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

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

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

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

Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES - Posterior reversible encephalopathy syndrome) (ara sezzjoni 4.8)

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

Proteina fl-awrina (ara sezzjoni 4.8)

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

Tromboemboliżmu arterjali (ara sezzjoni 4.8)

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

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

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

Tromboemboliżmu fil-vini (ara sezzjoni 4.8)

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

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

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

Emorraġija

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

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

M'hemmx tagħrif dwar il-profil ta' sigurtà ta' bevacizumab f'pazjenti b'diatezi bi fsada kongenitali, b'marda akkwistata tal-koagulazzjoni jew f'pazjenti li rċievew doża shiħa ta' antikoagulanti għall-kura ta' tromboemboliżmu qabel ma mbdiet il-kura, minhabba li dawn il-pazjenti kienu esklużi mill-istudji kliniċi. Għalhekk, f'dawn il-pazjenti, irid ikun hemm kawtela qabel ma tinbeda l-kura. Izda, pazjenti li żviluppaw trombozi venużi waqt li qed jingħataw il-kura ma dehrux li kellhom rata oġġla ta' fsada ta' Grad 3 jew aktar meta trattati b'doża shiħa ta' warfarin u bevacizumab flimkien (NCI-CTCAE v.3).

Emorraġija/emoptiżi pulmonari

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

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

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

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

F'pazjenti f'AVF3694g li rċievew kura b'anthracyclines u li ma kienux irċievew anthracycline qabel, ma kienet osservata l-ebda żjieda fl-inċidenza ta' CHF ta' kull Grad fil-grupp ta' anthracycline + bevacizumab meta mqabbel mal-kura b'anthracycline biss. Reazzjonijiet tas-CHF ta' Grad 3 jew

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 kura b' anthracycline fl-istess waqt (NCI-CTCAE v.3) (ara sezzjoni 4.8).

Newtropsenja u infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.8)

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

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

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

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

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

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

Użu għal ġol-vitriju

Zirabev mhux magħmul għall-użu għal ġol-vitriju.

Disturbi fl-ghajnejn

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

Effetti sistemici wara użu ġol-vitriju

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

Insuffiċjenza tal-ovarji/fertilità

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

Eċċipjenti

Sodium

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

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

Polysorbate

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

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

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

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

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

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

Taħlita ta' bevacizumab u sunitinib malate

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

MAHA hija disturb emolitiku li tista' tidher bi frammetazzjoni taċ-ċelluli ħomor, anemija u tromboċitopenja. Barra dan, f'xi whud 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 ta' terapija bbażati fuq il-platinum jew taxane (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)

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

Radjoterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-ghoti fl-istess waqt ta' radjoterapija u bevacizumab ma' għewx stabbiliti.

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

M'hemmx tagħrif minn provi kliniċi dwar l-użu ta' bevacizumab f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva inkluż malformazzjonijiet (ara sezzjoni 5.3). L-IgGs huma magħrufa li jgħaddu mil-plaċenta, u bevacizumab huwa mistenni li jimpedixxi 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' anormalitajiet tal-fetu f'nisa trattati b'bevacizumab waħdu jew flimkien ma' kimoterapewtiċi embrijotossiċi magħrufa (ara sezzjoni 4.8). Bevacizumab huwa kontraindikata fit-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Bevacizumab m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, ngħas u sinkope kienu irrapurtati bl-użu ta' bevacizumab (ara tabella 1 f'sezzjoni 4.8). Jekk il-pazjenti jkollhom sintomi li jaffettwaw il-vista jew il-konċentrazzjoni tagħhom, jew il-kapaċità tagħhom li jirreagixxu, 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 tagħrif minn aktar minn 5 700 pazjenti b'diversi tumuri malinni trattati primarjament b'bevacizumab flimkien ma' kimoterapija fi provi kliniċi.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji kienu:

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

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

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'din is-sezzjoni jaqgħu fil-kategoriji ta' frekwenza li ġejjin: Komuni (ħafna ($\geq 1/10$); 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 magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

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

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

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

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

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

Ir-reazzjonijiet avversi huma miżjuda mal-kategorija tal-frekwenza xierqa fit-tabelli taht skont l-oġhla incidenza osservata f'kull indikazzjoni.

F'kull kategorija ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-

aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

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 tad-dwiefer jew alopeċja ma' paclitaxel, u paronikja ma' erlotinib.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi skont il-frekwenza

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Frekwenza mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Sepsis, Axxess ^{b,d} , Ċellulite, Infezzjoni, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina		Faxxite nekrotizzanti ^a		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtopenja biddeni, Lewkopenija, Newtopenija ^b , Tromboċitopenija	Anemija, Limfopenija				
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva, Reazzjonijiet tal-infużjoni ^{a,b,d}		Xokk anafilattiku ^{a, d}		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoressija, Ipomagneżemija, Iponatremija	Deidratazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali sensorjali ^b , Disartrija, Uġiġħ ta' ras, Disġewżja	Aċċident ċerebrovaskulari, Sinkope, Nġhas		Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli ^{a,b,d}	Enċefalopatija ipertensiva ^a	
Disturbi fl-ġhajnejn	Disturb fl-ġhajnejn, Żieda fid-dmugħ					
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ^{b,d} , Takikardija supraventrikolari				
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja ^{b,d} , Tromboemboliżmu (venuż) ^{b,d}	Tromboemboliżmu (arterjali) ^{b,d} , Emorraġija ^{b,d} , Trombozi fil-vini tal-fond				Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji, Mikroanġjopatija trombotika tal-kliwi ^{a,b}
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtuġħ ta' nifs, Rinite, Epistassi, Sogħla	Emorraġija fil-pulmun/Emoptiżi ^{b,d} , Emboliżmu pulmonari, Ipossija, Disfonija ^a				Pressjoni pulmonari għolja ^a , Perforazzjoni tas-septum tal-imnieher ^a

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Frekwenza mhux magħrufa
Disturbi gastrointestinali	Emorraġġja fir- rektum, Stomatite, Stitikezza, Dijarea, Nawsja, Rimettar, Uġigh addominali	Perforazzjoni gastrointestinali ^{b,d} , Perforazzjoni tal- musrana, Ileus, Sadd tal-musrana, Fistuli rektovaġinali ^{d,e} , Disturb gastrointestinali, Proktalġġja				Ulċera gastrointestinali ^a
Disturbi fil-fwied u fil-marrara						Perforazzjoni fil-bużżeġa tal- marrara ^{a,b}
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il- ġilda	Kumplikazzjonijiet fil-fejqa ta' feriti ^{b,d} , Dermatite bil-qxur, Ġilda xotta, Bidla fil-kulur tal- ġilda	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari				
Disturbi muskolu- skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġġja, Majalġġja	Fistula ^{b,d} , Dgħufija tal- muskoli, Uġigh fid-dahar				Osteonekrozi tax-xedaq ^{a,b} Osteonekrozi mhux tax-xedaq t'isfel ^{a,f}
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	Proteina fl- awrina ^{b,d}					
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis- sider	Insuffiċjenza tal-ovarji ^{b,c,d}	Uġigh fil-pelvi				
Disturb konġenitali, familjali u ġenetiku						Anormalitajiet fil-fetu ^{a,b}
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenija, Gheja, Deni, Uġigh, Infjammazzjoni tal-mukuża	Letarġġja				
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż					

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

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

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

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

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

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

^f Osservat fil-popolazzjoni pedjatrika biss.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi severi skont il-frekwenza

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Frekwenza mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Sepsis, Ċellulite, Axxess ^{a,b} , Infezzjoni, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina				Faxxite b'nekrosi ^c
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtopenija bid-deni, Lewkopenija, Newtopenija ^a , Tromboċitopenija	Anemija, Limfopenija				
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva, Reazzjonijiet għall-infużjoni ^{a,b,c}		Xokk anafilattiku ^{b,c}		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni, Iponatremija				
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali tas-sensi ^a	Inċident ċerebrovaskulari, Sinkope, Nghas, Uġiġħ ta' ras				Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli ^{a,b,c} , Enċefalopatija ipertensiva ^c
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ^{a,b} , Takikardija supraventrikolari				
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja ^{a,b}	Tromboemboliżmu fl-arterji ^{a,b} , Emorraġija ^{a,b} , Tromboemboliżmu (fil-vini) ^{a,b} , Trombozi fil-vini tal-fond				Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji, Mikroangjopatija trombotika fil-kliewi ^{b,c}
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Emorraġija pulmonari/Emoptiżi ^{a,b} , Emboliżmu pulmonari, Epistassi, Qtuġħ ta' nifs, Ipossija				Pressjoni pulmonari għolja ^c , Perforazzjoni tas-septum tal-imnieher ^c
Disturbi gastrointestinali	Djiarea, Tqalligh, Rimettar, Uġiġħ addominali	Perforazzjoni tal-musrana, Ileus, Ostruzzjoni fil-musrana, Fistuli rektovaginali ^{c,d} , Disturb gastrointestinali, Stomatite, Proktalġja				Perforazzjoni gastrointestinali ^{a,b} , Ulċera gastrointestinali ^c , Emorraġija mir-rektum

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Frekwenza mhux magħrufa
Disturbi fil-fwied u fil-marrara						Perforazzjoni tal-bużżeġa tal-marrara ^{b,c}
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Komplikazzjonijiet fil-fejqa tal-feriti ^{a,b} , Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari				
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Fistula ^{a,b} , Majalġja, Artralġja, Dgħufija fil-muskoli, Uġiġħ fid-dahar				Osteonekrozi tax-xedaq ^{b,c}
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka		Proteina fl-awrina ^{a,b}				
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Uġiġħ fil-pelvi				Insuffiċjenza tal-ovarji ^{a,b}
Disturb kongenitali, familjali u ġenetiku						Anormalitajiet tal-fetu ^{a,c}
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenija, Għeja	Uġiġħ, Letarġija, infjammazzjoni tal-mukuża				

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

- ^a Termini jirrapprezentaw grupp ta' avvenimenti li jiddeskrivu kunċett mediku minflok kondizzjoni waħda jew terminu ppreferut tal-MedDRA (Dizzjunarju Mediku għal Attivitàjiet Regolatorji – Medical Dictionary for Regulatory Affairs). Dan il-grupp ta' termini mediċi jista' jinvolvi l-istess patofizjoloġija warajh (eż. reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji jinkludu inċident ċerebrovaskulari, infart mijokardijaku, attakk iskemiku temporanju u reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji oħrajn).
- ^b Għal tagħrif addizzjonali, irreferi taħt fis-sezzjoni "Aktar informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi serji magħżula".
- ^c Għal aktar informazzjoni, jekk jogħġbok irreferi għal Tabella 3 "Reazzjonijiet avversi rrapportati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq."
- ^d Fistuli rektovaginali huma l-aktar fistuli komuni fil-kategorija fistula GI-vaginali.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi serji magħżula

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

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

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

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

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

Fistuli GI-vaginali fl-istudju GOG-0240

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

Fistuli Mhux GI (ara sezzjoni 4.4)

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

Minn prova klinika f'pazjenti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru (GOG-0240), 1.8% tal-pazjenti trattati b'bevacizumab u 1.4% tal-pazjenti fuq kontroll kien irrappurtat li kellhom fistuli mhux gastrointestinali vaginali, tal-bużżeġa tal-awrin jew fl-apparat genitali 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 rrappurtati wkoll fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

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

Fejqan tal-feriti (ara sezzjoni 4.4)

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

Fi provi kliniċi dwar karċinoma metastatika tal-kolon jew rektum, ma kienux osservati l-ebda żjieda

fir-riskju ta' fsada wara l-operazzjoni jew komplikazzjonijiet fil-fejtan ta' feriti f'pazjenti li kellhom operazzjoni maġġuri 28-60 jum qabel ma nbeda bevacizumab. Żjieda fl-inċidenza ta' fsada ta' wara operazzjoni jew komplikazzjoni fil-fejtan tal-ferita li sehhet sa 60 ġurnata wara kirurġija maġġuri kienet osservata jekk il-pazjent kien ikkurat b'bevacizumab fil-hin tal-kirurġija. L-inċidenza varjat bejn 10% (4/40) u 20% (3/15).

Kienu rrapportati komplikazzjonijiet serji fil-fejtan tal-feriti, inkluż komplikazzjonijiet anastomotiċi, li whud minnhom kellhom riżultat fatali.

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

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

Pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.4)

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

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

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

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

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

Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (ara sezzjoni 4.4)

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

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

b'bevacizumab f'pazjenti li qabel kellhom PRES mhix maghrufa.

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 giet irrappurtata fil-firxa ta' 0.7% sa 54.7% tal-pazjenti li kienu jirċievu bevacizumab.

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

Emorragija (ara sezzjoni 4.4)

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

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

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

Emorragija assoċjata mat-tumur (ara sezzjoni 4.4)

Emorragija tal-pulmun/emoptiżi maġġuri jew massiva kienet osservata primarjament fi provi b'pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC). Fatturi ta' riskju possibbli jinkludu istoloġija ta' ċelluli skwamużi, kura b'mediċini anti-rewmاتيци/anti-infjammatorji, kura b'sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem, radjuterapija minn qabel, terapija b'bevacizumab, passat mediku minn qabel ta' arterosklerożi, 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 maghrufa jew tipi ta' ċelluli mħallta bi predominanza ta' ċelluli skwamużi predominanti kienu esklużi mill-provi ta' wara ta' fażi III, waqt li pazjenti b'tumuri b'istoloġija mhux maghrufa kienu inkluzi.

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

Emorragiji gastrointestinali, inkluz fsada mir-rektum u melaena kienu rrapurtati f'pazjenti b'kanċer tal-kolorektum, u kienu stmati bħala emorragiji assoċjati mat-tumur.

Emorragija assoċjata mat-tumur rament dehret wkoll f'tipi u postijiet oħra ta' tumur, inkluz każijiet ta' fsada fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) f'pazjenti b'metastażi fis-CNS (ara

sezzjoni 4.4).

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

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

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

Tromboemboliżmu (ara sezzjoni 4.4)

Tromboemboliżmu arterjali

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

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

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

Tromboemboliżmu venuż

L-inċidenza ta' reazzjonijiet tromboemboliċi venużi fi provi kliniċi kienet simili f'pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab flimkien ma' kimoterapija kienet simili għal daww tal-kontroll li rċievw kimoterapija biss. Reazzjonijiet tromboemboliċi venużi jinkludu trombozi fil-vini l-kbar, emboliżmu fil-pulmun u tromboflebite.

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

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

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

Pazjenti li kellhom esperjenza ta' reazzjonijiet tromboemboliċi vengu jistgħu jkunu f'riskju akbar li dan jerga' jsehh jekk jirċievu bevacizumab flimkien mal-kimoterapija kontra kimoterapija waħedha.

Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (CHF - Congestive heart failure)

Fi provi kliniċi b'bevacizumab, l-insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (CHF) kienet osservata fl-indikazzjonijiet tal-kanċer kollha studjati s'issa, iżda sehh l-aktar f'pazjenti b'kanċer tas-sider li mmetastatizza. F'erba' provi ta' fażi III (AVF2119g, E2100, BO17708 u AVF3694g) f'pazjenti b'kanċer tas-sider li mmetastatizza, CHF ta' Grad 3 (NCI-CTCAE v.3) jew oghla kienet irrapportata f'sa 3.5% tal-pazjenti trattati b'bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' mhux aktar minn 0.9% fil-gruppi ta' kontroll. Għall-pazjenti fi studju AVF3694g li rċewew anthracyclines flimkien ma' bevacizumab, l-inċidenzi ta' CHF ta' Grad 3 jew oghla għall-gruppi rispettivi ta' bevacizumab u kontroll kienu simili għal daww 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, fi studju AVF3694g, l-inċidenza ta' CHF ta' kull Grad kienet simili fil-gruppi ta' anthracycline + bevacizumab (6.2%) u tanthracycline + placebo (6.0%).

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

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

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

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

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (inkluż xokk anafilattiku)/reazzjonijiet tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4 u Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq taht)

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

Infezzjonijiet

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

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

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

Anormalitajiet fir-riżultati tal-laboratorju

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Pazjenti anzjani

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Fl-istudju BO25041 ta' bevacizumab miżjud ma' terapija ta' radjazzjoni (RT - *radiation therapy*) ta' wara operazzjoni ma' temozolomide konkomitanti u aġġuvanti fil-pazjenti pedjatriċi bi glijoma ta' grad għoli supratentorjali, infratentorjali, ċerebellari, jew pedunkulari li tkun għadha kif giet

iddijanjustikata, il-profil tas-sigurtà kien komparabbli ma' dak osservat f' tipi tat-tumur ohra fl-adulti trattati b' bevacizumab.

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

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

Esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi rrappurtati fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-usq

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

* Jekk speċifikata, il-frekwenza giet derivata minn dejta tal-provi kliniċi

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Bevacizumab jehel ma' fattur tal-iżvilupp tal-endotelju vaskulari uman (VEGF - *vascular endothelial growth factor*), il-mutur kruċjali ta' vaskulogenesi u anġjoġenesi, u b'hekk jimpedixxi lil 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 tal-VEGF tregġa' lura l-vaskularizzazzjoni ta' tumuri, tinnormalizza l-vaskulatura tat-tumur li tibqa' u tinibixxi l-formazzjoni ta' vaskulatura ġdida tat-tumur, u b'hekk timpedixxi t-tkabbir tat-tumur.

Effetti farmakodinamiċi

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

Saru tliet studji oħra b'bevacizumab f'pazjenti b'mCRC: kura preferita (NO16966), kura

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

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

AVF2107g

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

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

Ir-rizultati ta' effikaċja ta' bevacizumab flimkien ma' kimoterapija IFL jidhru f'Tabella 4.

Tabella 4 Riżultati tal-effikaċja għall-prova AVF2107g

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

^a 5 mg/kg kull ġimagħtejn.

^b Relattiv għall-fergħa tal-kontroll.

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

AVF2192g

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

AVF0780g

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

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

Tabella 5 Riżultati dwar effikaċja għall-provi AVF0780g u AVF2192g

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

^a 5 mg/kg kull ġimagħtejn.

^b 10 mg/kg kull ġimagħtejn.

^c Relattiv għall-fergħa tal- kontroll.

NR = ma ntlahaqx.

NO16966

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^a Relattiv għall-fergħa tal-kontroll

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

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

ECOG E3200

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

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

Tabella 8 Riżultati tal-effikaċja għall-prova E3200

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

^a 10 mg/kg kull ġimagħtejn

^b Relattiv għall-fergħa ta' kontroll

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

ML18147

Din kienet prova ta' fażi III randomised, ikkontrollata, u open-label li nvestigat bevacizumab 5.0 mg/kg kull ġimagħtejn jew 7.5 mg/kg kull 3 ġimgħat flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine kontra kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine waħedha f'pazjenti b'mCRC li

kellhom progressjoni fuq kors ta' kura preferita li kien fih bevacizumab.

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

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

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

	ML18147	
	Kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine/irinotecan jew fluoropyrimidine/oxaliplatin	Kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine/irinotecan jew fluoropyrimidine/oxaliplatin + bevacizumab ^a
Numru ta' pazjenti	410	409
Sopravivenza totali		
Medjan (xhur)	9.8	11.2
Proporzjon ta' periklu (intervall ta' kunfidenza ta' 95%)	0.81 (0.69, 0.94) (valur p = 0.0062)	
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Medjan (xhur)	4.1	5.7
Proporzjon ta' periklu (intervall ta' kunfidenza ta' 95%)	0.68 (0.59, 0.78) (valur p < 0.0001)	
Rata ta' rispons oġġettiv (ORR - objective response rate)		
Pazjenti inklużi fl-analiżi	406	404
Rata	3.9%	5.4%
	(valur p = 0.3113)	

^a 5.0 mg/kg kull ġimagħtejn jew 7.5 mg/kg kull 3 ġimgħat

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

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

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

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

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

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

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

ECOG E2100

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

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

Tabella 10 Riżultati tal-effikaċja tal-prova E2100

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

* analiżi primarja

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

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

AVF3694g

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

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

Dan l-istudju kien jinkludi fażi ta' kura blinded, fażi mhux obligatorja open-label wara l-progressjoni, u fażi ta' sopravivenza ta' wara. Matul il-fażi ta' kura blinded, il-pazjenti rċewew kimoterapija u l-prodott medicinali (bevacizumab jew plaċebo) kull 3 ġimgħatsal-progressjoni tal-marda, sa tossicità li tillimita l-kura jew mewt. Hekk kif isehħ progressjoni tal-marda dokumentata, pazjenti li dahlu fil-fażi mhux obligatorja open-label ikunu jistgħu jirċievu bevacizumab open-label flimkien ma' firxa wiesgħa ta' terapiji tat-tieni preferenza.

Saret analiżi statistika indipendenti għal 1) pazjenti li rċewew capecitabine flimkien ma' bevacizumab jew plaċebo; 2) pazjenti li rċewew terapija ibbażata fuq taxane jew terapija bbażata fuq anthracycline

flimkien ma' bevacizumab jew placebo. Il-mira primarja tal-istudju kienet PFS skont il-valutazzjoni tal-investigatur. Barra dan, il-mira primarja kienet evalwata wkoll minn kumitat ta' analizi ndipendenti (IRC).

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

Tabella 11 Riżultati tal-effikaċja għall-istudju AVF3694g: – Capecitabine^a u Bevacizumab/Placebo (Cap+ Bevacizumab/Pl)

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

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

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

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

Kanċer tal-pulmun b'ċelluli mhux żgħar (NSCLC)

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

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

E4599

E4599 kienet prova klinika open-label, randomised, ikkontrollata b'mod attiv, li saret f'hafna ċentri li vvalutat bevacizumab bħala kura primarja ta' pazjenti b'NSCLC avanzat lokalment (stadju IIIb

b'effużjoni plewrali malinna), metastatiku jew rikorrenti minbarra istoloġija bi predominanza ta' ċelluli skwamużi.

Il-pazjenti kienu randomised għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum (paclitaxel 200 mg/m²) u carboplatin AUC = 6.0, it-tnejn permezz ta' infużjoni ġol-vini (PC) fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 3 ġimghat sa 6 ċikli jew PC flimkien ma' bevacizumab b'doża ta' 15 mg/kg infużjoni ġol-vini fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 3 ġimghat. 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-mard. 878 pazjent kienu randomised għaž-żewġ gruppi.

Waq t il-prova, mill-pazjenti li rċewew il-kura ta' prova, 32.2% (136/422) tal-pazjenti rċewew 7-12-il għotja ta' bevacizumab u 21.1% (89/422) tal-pazjenti rċewew 13 jew aktar ta' bevacizumab.

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

Tabella 12 Riżultati tal-effikaċja għall-prova E4599

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

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

BO17704

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

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

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

Tabella 13 Riżultati tal-effikaċja għall-prova BO17704

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

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

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

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

JO25567

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

Il-punt ta' tmiem primarju kienet sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression-free survival*) abbażi ta' evalwazzjoni ta' analiżi indipendenti. Il-punti ta' tmiem sekondarji kienu jinkludu s-sopravivenza globali, ir-rata ta' rispons, ir-rata ta' kontroll tal-marda, it-tul tar-rispons, u s-sigurtà.

L-istat tal-mutazzjoni tal-EGFR ġie determinat għal kull pazjent qabel ma sar l-iskrining tal-pazjenti u 154 pazjent intgħażlu b'mod każwali biex jieħdu jew erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg mill-ħalq kuljum + bevacizumab [15 mg/kg ġol-vini kull 3 ġimgħat]) jew monoterapija b'erlotinib (150 mg mill-ħalq kuljum) sal-progressjoni tal-marda (PD, *disease progression*) jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Fl-assenza ta' PD, it-twaqqif ta' wiehed mill-komponenti tal-kura tal-istudju fil-parti tal-istudju b'erlotinib + bevacizumab ma wassalx għat-twaqqif tal-komponent l-ieħor tal-kura tal-istudju skont kif speċifikat fil-protokoll tal-istudju.

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

Tabella 14 Riżultati tal-effikaċja għall-istudju JO25567

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

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

[^] Evalwazzjoni indipendenti blinded (analizi primarja definita mill-protokoll).

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

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

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

Bevacizumab flimkien ma' interferon alfa-2a għall-kura prinjarja ta' kanċer avanzat u/jew metastatiku taċ-ċelluli renali (BO17705)

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

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

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

Tabella 15 Riżultati tal-effikaċja għall-prova BO17705

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

^a Interferon alfa-2a 9 MIU 3x/gimgha

^b Bevacizumab 10 mg/kg q 2 wk

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

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

AVF2938

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

AVF0890

Din kienet prova randomised ta' fażi II li saret biex tqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab

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

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

Kura preferita ta' kanċer tal-ovarji

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

GOG-0218

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

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

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

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

Il-maġġoranza tal-pazjenti 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 istoloġika (85% f'CPP u CPB15, 86% f'CPB15+). Globalment madwar 34% ta' pazjenti kienu FIGO stadju III bi tneħħija ottimali b'marda residwa sostanzjali, 40% kienu stadju III bi tneħħija inqas minn ottimali, u 26% kienu pazjenti ta' stadju IV.

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

Il-prova lahqet l-oġġettiv primarju tagħha ta' titjib ta' PFS. Meta mqabbel ma' pazjenti trattati b'kimoterapija (carboplatin u paclitaxel) biss f'sitwazzjoni primarja, il-pazjenti li rċeview bevacizumab

b'doża ta' 15 mg/kg q3w flimkien ma' kimoterapija u komplew jirċievu bevacizumab wahdu (CPB15+), kellhom titjib klinikament u statistikament sinifikanti f'PFS.

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

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

Tabella 16 Riżultati tal-effikaċja minn studju GOG-0218

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

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

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

³ Valur p *log-rank* ta' naħa waħda

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

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

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

Saru analizi speċifikati minn qabel ta' PFS, kollha b'data cut-off ta' 29 ta' Settembru 2009. Ir-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]) uriet proporzjon ta' periklu stratifikat ta' 0.71 (95% CI: 0.61-0.83, valur p *log-rank* ta' naħa waħda < 0.0001) meta CPB15+ huwa mqabbel ma' CPP, b'PFS medjana ta' 10.4 xhur fil-grupp CPP u 14.1 xahar fil-grupp CPB15+.
- L-analizi primarja ta' PFS evalwata mill-investigatur (ċensura għall-progressjonijiet ta' CA-125 u NPT) uriet proporzjon ta' periklu stratifikat ta' 0.62 (95% CI: 0.52-0.75, valur p *log-rank* ta' naħa waħda < 0.0001) meta CPB15+ huwa mqabbel ma' CPP, b'PFS medjana ta' 12.0-il-xahar fil-grupp CPP u 18.2 xhur fil-grupp CPB15+.
- L-analizi ta' PFS kif determinata mill-kumitat ta' evalwazzjoni indipendenti (ċensura għal NPT) uriet proporzjon ta' periklu stratifikat ta' 0.62 (95% CI: 0.50-0.77, valur p *log-rank* ta' naħa waħda < 0.0001) meta CPB15+ huwa mqabbel ma' CPP, b'PFS medjana ta' 13.1 fil-grupp CPP u ta' 19.1 xahar fil-grupp CPB15+.

Analizi tas-sottogrupp ta' PFS skont l-istadju tal-marda u l-istat ta' tnehhija 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' PFS¹ skont l-istadju tal-marda u l-istat ta' tnehhija minn studju GOG-0218

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

¹ 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-dejta ta' 25 ta' Frar, 2010.

² B'marda residwali sostanzjali.

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

⁴ Imqabbal mal-grupp ta' kontroll.

BO17707 (ICON7)

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

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

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

- Grupp CP: Carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m²) għal 6 ċikli ta' 3 ġimghat
- Grupp CPB7.5+: Carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m²) 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 il-kura inbdiet fi żmien 4 ġimghat mill-kirurgija jew fl-ewwel ċiklu jekk il-kura inbdiet aktar minn 4 ġimghat wara l-kirurgija).

Il-maġġoranza tal-pazjenti inkluzi fl-istudju kienu Bojod (96%), l-età medjana kienet ta' 57 sena fiż-żewġ gruppi ta' kura, 25% tal-pazjenti f'kull grupp ta' kura kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 50% tal-pazjenti kellhom ECOG PS ta' 1; 7% tal-pazjenti f'kull grupp ta' kura kellhom ECOG PS ta' 2. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom EOC (87.7%) segwit minn PPC (6.9%) u FTC

(3.7%) jew 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' kura (74% u 71%) kellhom tumuri primarji b'ftit li xejn diffrenzjar (Grad 3) fil-linja bażi. L-inċidenza ta' kull sotto tip istoloġiku ta' EOC kienet simili bejn il-gruppi ta' kura; 69% tal-pazjenti f'kull grupp ta' kura kellhom adenokarċinoma seruża tat-tip istoloġika.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 19 Riżultati ta' PFS¹ skont l-istadju tal-marda u l-istat ta' tnehhija minn studju BO17707 (ICON7)

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

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

² Bi jew mingħajr marda residwali sostanzjali.

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

⁴ Imqabbal mal-grupp ta' kontroll.

Kanċer rikorrenti tal-ovarji

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

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

AVF4095g

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

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

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

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

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

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

Tabella 20 Riżultati tal-effikaċja mill-istudju AVF4095g

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

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

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

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

GOG-0213

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

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

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

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

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

Tabella 22 Riżultati tal-effikaċja^{1,2} mill-istudju GOG-0213

Punt finali primarju		
Sopravivenza globali (OS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
OS medjana (xhur)	37.3	42.6
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) (eCRF) ^a	0.823 [CI: 0.680, 0.996]	
Valur p	0.0447	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) (formola ta' registrazzjoni) ^b	0.838 [CI: 0.693, 1.014]	
Valur p	0.0683	
Punti finali sekondarji		
Sopravivenza minghajr progressjoni (PFS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
PFS medjana (xhur)	10.2	13.8
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.613 [CI: 0.521, 0.721]	
Valur p	< 0.0001	

¹ Analizi finali

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

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

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

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

MO22224

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

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

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

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

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

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

Tabella 23 Riżultati tal-Effikaċja minn Studju MO22224

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

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

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

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

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

Il-prova laħqet l-għan primarju tagħha ta' titjib f'PFS. Meta mqabbla ma' pazjenti trattati b'kimoterapija (paclitaxel, topotecan jew PLD) waħedha f'sitwazzjoni ta' reżistenza għall-platinu rikorrenti, il-pazjenti li rċevew bevacizumab b'doża ta' 10 mg/kg kull ġimagħtejn (jew 15 mg/kg kull

3 ġimgħat jekk jintuża flimkien ma' 1.25 mg/m² topotecan fi Ġranet 1-5 kull 3 ġimgħat) flimkien ma' kimoterapija u komplew jirċievu bevacizumab sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli kellhom titjib statistikament sinifikanti f'PFS. L-analiżi esploratorja ta' PFS u OS skont il-koorti ta' kimoterapija (paclitaxel, topotecan u PLD) huma miġbura fil-qosor f'Tabella 24.

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

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

Kanċer ċervikali

GOG-0240

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

Total ta' 452 pazjent kienu randomised biex jirċievu:

- Paclitaxel 135 mg/m² ġol-vini fuq medda ta' 24 siegħa f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m² ġol-vini f'Jum 2, kull 3 ġimgħat (q3w); jew
Paclitaxel 175 mg/m² ġol-vini fuq medda ta' 3 sigħat f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m² ġol-vini f'Jum 2 (q3w); jew
Paclitaxel 175 mg/m² ġol-vini fuq medda ta' 3 sigħat f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m² ġol-vini f'Jum 1 (q3w)
- Paclitaxel 135 mg/m² ġol-vini fuq medda ta' 24 siegħa f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m² ġol-vini f'Jum 2 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg ġol-vini f'Jum 2 (q3w); jew
Paclitaxel 175 mg/m² ġol-vini fuq medda ta' 3 sigħat f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m² ġol-vini f'Jum 2 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg ġol-vini f'Jum 2 (q3w); jew
Paclitaxel 175 mg/m² ġol-vini fuq medda ta' 3 sigħat f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m² ġol-vini f'Jum 1 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg ġol-vini f'Jum 1 (q3w)
- Paclitaxel 175 mg/m² ġol-vini fuq medda ta' 3 sigħat f'Jum 1 u topotecan 0.75 mg/m² ġol-

vini fuq medda ta' 30 minuta fi ġranet 1-3 (q3w)

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

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

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

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

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

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

	Kimoterapija (n = 225)	Kimoterapija + bevacizumab (n = 227)
<u>Punt finali primarju</u>		
Sopravivenza globali – Analizi primarja⁶		
Medjan (xhur) ¹	12.9	16.8
Proporzjon ta’ periklu [CI ta’ 95%]	0.74 [0.58, 0.94] (valur p ⁵ = 0.0132)	
Sopravivenza globali – Analizi ta’ segwitu⁷		
Medjan (xhur) ¹	13.3	16.8
Proporzjon ta’ periklu [CI ta’ 95%]	0.76 [0.62, 0.94] (valur p ^{5,8} = 0.0126)	
<u>Punt finali sekondarji</u>		
Sopravivenza minghajr progressjoni – Analizi primarja⁶		
PFS medjana (xhur) ¹	6.0	8.3
Proporzjon ta’ periklu [95% CI]	0.66 [0.54, 0.81] (valur p ⁵ < 0.0001)	
L-ahjar rispons globali – Analizi primarja⁶		
Persuni li rrispondew (rata tar-rispons ²)	76 (33.8%)	103 (45.4%)
CI ta’ 95% ghal rati tar-rispons ³	[27.6%, 40.4%]	[38.8%, 52.1%]
Differenza fir-rati tar-rispons	11.60%	
CI ta’ 95% ghad-differenza fir-rati tar-rispons ⁴	[2.4%, 20.8%]	
Valur p (test chi-squared)	0.0117	

¹ Stimu Kaplan-Meier

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

³ CI ta' 95% għal binomjali ta' kampjun wiehed bl-użu tal-metodu ta' Pearson-Clopper

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

⁵ Test log-rank (stratifikat)

⁶ Analizi primarja twettqet b'data meta waqfet tingabar id-dejta ta' 12 ta' Dicembru 2012 u hija meqjusa l-analizi finali

⁷ Analizi ta' segwitu b'data meta waqfet tingabar id-dejta tas-07 ta' Marzu 2014

⁸ Valur p jidher ghal skop deskrittiv biss.

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

Paragun tal-kura	Fattur ieħor	Sopravivenza globali – analizi primarja ¹ Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	Sopravivenza globali - analizi ta' segwitu ² Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)
Bevacizumab vs. Minghajr 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.	Bevacizumab	1.15 (0.82, 1.61) (14.9 vs. 17.5 xhur; p = 0.4146)	1.15 (0.85, 1.56) (16.2 vs 17.5 xhur; p = 0.3769)
Cisplatin + Paclitaxel	L-ebda Bevacizumab	1.13 (0.81, 1.57) (11.9 vs.14.3 xhur; p = 0.4825)	1.08 (0.80, 1.45) (12.0 vs 15.0 xhur; p = 0.6267)

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Glijoma ta' grad għoli

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

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

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

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

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

Sarkoma tat-tessut artab

Fi studju randomised ta' fażi II (BO20924) total ta' 154 pazjent ta' età minn ≥ 6 xhur sa < 18 -il sena b'rabdomijiosarkoma metastatika u sarkoma tat-tessut artab mhux rabdomijiosarkoma li kienu għadhom kif għew dijanjostikati kienu ttrattati b'kura standard (Induzzjoni ġol-vini ADO/ġol-vini A +/- terapija lokali segwit minn Vinorelbine u cyclophosphamide bħala manteniment) bi jew mingħajr bevacizumab (2.5 mg/kg/ġimgħa) għal perjodu totali ta' trattament ta' madwar 18-il xahar. Fiż-żmien tal-analiżi primarja finali, il-punt finali primarju tal-EFS minn analiżi ċentrali indipendenti ma 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 analiżi ċentrali indipendenti kienet ta' 18% (CI: 0.6%, 35.3%) bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament fil-ftit pazjenti li kellhom tumor li seta' jiġi evalwat fil-linja bażi u li kellhom rispons ikkonfermat qabel ma rċievew xi terapija lokali: 27/75 pazjent (36.0%, CI ta' 95%: 25.2%, 47.9%) fil-grupp bil-Kimo u 34/63 pazjent (54.0%, CI ta' 95%: 40.9%, 66.6%) fil-grupp ta' Bv + Kimo. L-analiżi tas-Sopravivenza Globali (OS - *Overall Survival*) finali ma wriet l-ebda benefiċċju kliniku sinifikanti taż-żieda ta' bevacizumab ma' kimoterapija f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

Il-valur għat-tneħħija huwa, bħala bejn wieħed u iehor, ugwali għal 0.188 u 0.220 l/jum għall-pazjenti nisa u rġiel, rispettivament. Wara aġġustament għall-piż tal-ġisem, pazjenti rġiel kellhom tneħħija ta' bevacizumab oġhla (+ 17%) min-nisa. Skont il-mudell ta' żewġ kompartment, 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 mqabbel ma' pazjent tipiku b'valuri medjani u ta' albumina u ammont tat-tumur.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

Ma sarux studji biex jivvalutaw il-potenzjal mutageniku u karċinogeniku ta' bevacizumab

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose
Succinic acid
Disodium edetate
Polysorbate 80 (E 433)
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett (mhux miftuħ)

3 snin.

Prodott mediċinali dilwit

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

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi frigġ (2 °C–8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

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

Pakkett ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Thawwadx il-kunjett.

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

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

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

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

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

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

EU/1/18/1344/001	100 mg/4 ml kunjett
EU/1/18/1344/002	400 mg/16 ml kunjett

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Frar 2019
Data tal-aħħar tiġdid: 6 ta' November 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
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. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attivi

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

Jew

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon
REPUBBLIKA TAL-KOREA

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

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
Zaventem
1932
IL-BELĠJU

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

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-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-detener tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljati 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 jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

Kull kunjett fih 100 mg bevacizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-
infużjoni
Kunjett 1 ta' 4 ml
100 mg/4 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ġol-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 jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

10. PREKAWZZJONIJIET 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

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

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

EU/1/18/1344/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Zirabev 25 mg/ml konċentrat sterili
bevacizumab
Ġol-vini wara d-dilwazzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

100 mg/4 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

Kull kunjett fih 400 mg bevacizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett 1 ta' 164 ml
400 mg/16 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ġol-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 jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

10. PREKAWZZJONIJIET 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

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

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

EU/1/18/1344/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Zirabev 25 mg/ml konċentrat sterili
bevacizumab
Ġol-vini wara d-dilwazzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

400 mg/16 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Zirabev u għalxiex jintuża

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

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

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

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

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

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

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

paclitaxel.

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Zirabev

Tużax Zirabev:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- It-tabib tiegħek għandu jirreġistra isem il-prodott tad-ditta u n-numru tal-lott tal-medicina tiegħek.
- Huwa possibbli li Zirabev jista' jżid ir-riskju ta' żvilupp ta' perforazzjonijiet fil-ħajt addominali. Jekk għandek kondizzjonijiet li jikkawżaw infjammazzjoni addominali (eż. divertikulozi, ulċeri tal-istonku, kolite assoċjata ma' kimoterapija), jekk jogħġbok iddiskuti dan mat-tabib tiegħek.
- Zirabev jista' jżid ir-riskju ta' żvilupp ta' konnessjoni jew passaġġ mhux normali bejn żewġ organi jew kanali. Ir-riskju li tiżviluppa konnessjonijiet bejn il-vaġina u kwalunkwe parti tal-musrana jista' jżid jekk għandek kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru.
- Din il-medicina tista' żżid ir-riskju ta' fsada jew iżżid ir-riskju ta' problemi bil-fejqaq tal-feriti wara kirurġija. Jekk se tagħmel operazzjoni, jekk kellek operazzjoni magħguri f'dawn l-aħħar 28 gurnata jew jekk għad għandek ferita ta' wara operazzjoni, li għadha ma fieqitx, m'għandekx tingħata din il-medicina.
- Zirabev jista' jżid ir-riskju li tiżviluppa infezzjonijiet serji tal-ġilda jew ta' saffi aktar fil-fond taħt il-ġilda, speċjalment jekk kellek toqob fil-kisja tal-musrana jew problemi bil-fejqaq ta' feriti.
- Zirabev 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 ruhek li l-pressjoni tad-demmi tiegħek hija taħt kontroll qabel tinbeda kura b'Zirabev.

- Jekk għandek jew kellek anewriżma (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) jew tiċrita f'ħajt ta' vina.
- Din il-medicina żżid ir-riskju li jkollok proteina fl-awrina tiegħek speċjalment jekk diġà għandek pressjoni għolja.
- Ir-riskju li tiżviluppa emboli tad-demmm fl-arterji tiegħek (tip ta' kanal tad-demmm) jista' jiżdied jekk għandek aktar minn 65 sena, jekk għandek id-dijabete, jew jekk kellek emboli tad-demmm fl-arterji tiegħek qabel. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek peress li emboli tad-demmm jistgħu jwasslu għall-attakk tal-qalb u puplesija.
- Zirabev jista' wkoll iżid ir-riskju li tiżviluppa emboli tad-demmm fil-vini tiegħek (tip ta' kanal tad-demmm).
- Din il-medicina tista' tikkawża fsada, speċjalment fsada relatata mat-tumur. Jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek jekk int jew il-familja tiegħek għandkom tendenza li ssofru minn problemi ta' fsada jew qed tiegħu medicini li jraqu għal kwalunkwe raġuni.
- Huwa possibbli li Zirabev jista' jikkawża fsada fil-moħħ u madwar il-moħħ tiegħek. Jekk għandek kanċer metastatiku li jaffettwa l-moħħ, jekk jogħġbok iddiskuti dan mat-tabib tiegħek.
- Huwa possibbli li Zirabev jista' jżid ir-riskju ta' fsada fil-pulmun tiegħek, inkluż tisgħol jew tobżoq demm. Jekk innotajt dan qabel jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek.
- Zirabev jista' jżid ir-riskju li tiżviluppa qalb dgħajfa. Huwa importanti li t-tabib tiegħek ikun jaf jekk riċentement irċievejt anthracycline (pereżempju, doxorubicin, tip speċifiku ta' kimoterapija użat biex jikkura xi kanċers), jew ħadt radjoterapija f'sidrek, jew jekk għandek mard tal-qalb.
- Din il-medicina tista' tikkawża infezzjonijiet u numru mnaqqas ta' newtrofili (tip ta' ċellula tad-demmm importanti għall-protezzjoni tiegħek kontra l-batterji).
- Huwa possibbli li Zirabev jista' jikkawża sensitività eċċessiva (inkluż xokk anafilattiku) u/jew reazzjonijiet għall-infużjoni (reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni tiegħek tal-medicina). Jekk jogħġbok għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier jekk qabel kellek problemi wara l-injezzjonijiet, bħal sturdament/sensazzjoni ta' ħass ħażin, qtugħ ta' nifs, nefha jew raxx tal-ġilda.
- Effett sekondarju newroloġiku rari msejjaħ sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) ġie assoċjat ma' kura b'bevacizumab. Jekk għandek uġiġħ ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni jew aċċessjoni bi jew bla pressjoni għolja tad-demmm, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.

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

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

- jekk għandek jew kellek uġiġħ fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefha jew ġrieħi fil-ħalq, tnmnim jew sensazzjoni ta' toqla fix-xedaq, jew illaxkar ta' sinna, għid lit-tabib u lid-dentist tiegħek immedjament.
- jekk tehtieg tagħmel kura invażiva tas-snien jew kirurgija fis-snien, għid lid-dentist tiegħek li inti qed tiġi kkurat b'Zirabev, speċjalment waqt li qed tirċievi wkoll jew irċievejt injezzjoni ta' bisphosphonate fid-demmm tiegħek.

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

Tfal u adolexxenti

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

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

Mediċini oħra u Zirabev

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

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

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

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

Tqala, treditgħ u fertilità

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

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

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Bevacizumab ma ntweriex li jnaqqas il-ħila tiegħek li ssuq jew thaddem għodda jew magni. Madankollu, ngħas u ħass ħażin kienu rappurtati bl-użu ta' bevacizumab. Jekk ikollok sintomi li jaffettwaw il-vista jew il-konċentrazzjoni tiegħek, jew il-ħila tiegħek li tirreagixxi, issuqx u thaddimx magni qabel ma jgħaddu s-sintomi.

Zirabev fih sodium u polysorbate 80

Sodium

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

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

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

Polysorbate

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif għandek tuża Zirabev

Doża u frekwenza tal-ghoti

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

Mod ta' kif u mnejn jingħata

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

L-ghotja ta' Zirabev għandha tiġi mwaqqfha temporanjament

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

L-ghotja ta' Zirabev għandha tiġi mwaqqfha għal kollox jekk tiżviluppa

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

Jekk jingħata Zirabev aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu doża ta' Zirabev

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

Jekk twaqqaf il-kura b'Zirabev

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

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-

infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

Reazzjonijiet allergiċi

Jekk ikollok reazzjoni allergika, għid lit-tabib tieghek jew impjegat mediku minnufih. Is-sinjali jistgħu jinkludu: diffikultà biex tieħu n-nifs jew uġiġh fis-sider. Jista' jkollok ukoll esperjenza ta' ħmura jew fwawar tal-ġilda jew raxx, sirdat u tregħid, jew tkun tħossok ma tflaħx (rimettar), nefha, sturdament, qalbek tħabbat tghaġġel u tintilef minn sensik.

Għandek tfittex għajnunha minnufih jekk issofri minn xi wiehed mill-effetti sekondarji msemmija taht.

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

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

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

- perforazzjoni addominali,
- fsada, inkluż fsada fil-pulmun f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun taċ-ċelluli mhux żgħar,
- imblokk tal-arterji minhabba embolu tad-demm,
- imblokk tal-vini minn embolu tad-demm,
- imblokk tal-kanali tad-demm tal-pulmun minhabba embolu tad-demm,
- imblokk tal-vini tar-riglejn minhabba embolu tad-demm,
- insuffiċjenza tal-qalb,
- problemi bil-fejqa tal-feriti wara operazzjoni,
- ħmura, qxur, uġiġh mal-mess, uġiġh, jew infafet fis-swaba' jew fis-saqajn,
- għadd ta' ċelluli ħomor tad-demm imnaqqas,
- nuqqas ta' enerġija,
- disturb fl-istonku jew fil-musrana,
- uġiġh fil-muskoli u fil-ġogi, debbulizza fil-muskoli,
- ħalq xott flimkien ma' għatx u/jew awrina mnaqqsa jew aktar skura,
- infjammazzjoni tal-kisja niedja tal-ħalq u l-musrana, pulmun u l-passaġġi tal-arja, apparat riproduttiv u tal-awrina,
- feriti fil-ħalq u fil-pajp mill-ħalq sal-istonku, li jistgħu juġġu u jikkawżaw diffikultà biex tibra',
- uġiġh, inkluż uġiġh ta' ras, uġiġh ta' dahar u uġiġh fil-pelvi u l-partijiet anali,
- gabra lokalizzata ta' materja,
- infezzjoni, speċjalment infezzjoni fid-demm jew fil-bużżieqa tal-awrina,

- provvista mnaqqsa ta' demm għall-mohħ jew puplesija,
- ngħas,
- fsada mill-immieher,
- żjieda fir-rata li tħabbat il-qalb (polz),
- sadd addominali jew fil-musrana,
- test tal-awrina mhux normali (proteina fl-awrina)
- qtugħ ta' nifs jew livelli baxxi ta' ossiġnu fid-demm,
- infezzjonijiet tal-ġilda jew tas-saffi aktar fil-fond taħt il-ġilda,
- fistula: konnessjoni mhux normali qisha pajp bejn l-organi interni u l-ġilda, jew tessuti oħra li normalment ma jkunux konnessi, inklużi konnessjonijiet bejn il-vaġina u l-musrana f'pazjenti b'kanċer tal-ġhonq tal-utru,
- reazzjonijiet allergiċi (is-sinjali jistgħu jinkludu diffikultà biex tieħu n-nifs, ħmura fil-wieċ, raxx, pressjoni baxxa jew pressjoni għolja, ossiġnu baxx fid-demm tiegħek, uġiġħ fis-sider, jew dardir/rimettar).

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

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

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

- infezzjonijiet serji tal-ġilda jew fis-saffi aktar fondi taħt il-ġilda, speċjalment jekk kellek toqob fil-ħajt tal-musrana jew problemi bil-fejtan ta' feriti,
- effett negattiv fuq il-hila ta' mara biex ikollha t-tfal (ara l-paragrafi taħt il-lista ta' effetti sekondarji għal aktar rakkomandazzjonijiet),
- kondizzjoni fil-mohħ b'sintomi li jinkludu aċċessjonijiet (attakki epilettiċi), uġiġħ ta' ras, konfużjoni u bidliet fil-vista (Sindrome ta' Enċefalopatija Posterjuri Riversibbli jew PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)),
- sintomi li jissuggerixxu bidliet fil-funzjoni normali tal-mohħ (uġiġħ ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni jew aċċessjonijiet), u pressjoni għolja,
- tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji).
- imblokk ta' kanal(i) tad-demm żgħir(żgħar) ħafna fil-kliewi,
- pressjoni għolja b'mod mhux normali fil-vini/arterji tal-pulmun li gġieghel lill-parti tal-lemin tal-qalb taħdem aktar min-normal,
- toqba fil-ħajt tal-qarquċa li jissepara l-immifsejn tal-immieher,
- toqba fl-istonku jew fl-imsaren,
- ferita miftuħa jew toqba fil-kisja tal-istonku jew tal-musrana ż-żgħira (is-sinjali jistgħu jinkludu 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-hanek bl-għadma tax-xedaq mikxufa li ma jfiegħu 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 tqalligħ/rimettar).

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

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

- stitikezza,
- nuqqas ta' aptit,
- deni,
- problemi bl-għajnejn (inkluż żjieda fil-produzzjoni tad-dmugħ),

- bidliet fid-diskors,
- bidliet fis-sens tat-togħma,
- imnieher iqattar,
- ġilda xotta, qoxra u infjammazzjoni tal-ġilda, bidla fil-kulur tal-ġilda,
- telf tal-piż tal-ġisem,
- l-imnieher jinfaraġ.

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

- bidliet fil-vuċi u ħanqa.

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

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

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

Uġigh fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefha jew feriti fil-ħalq, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqla fix-xedaq, jew illaxkar ta' sinna. Dawn jistgħu jkunu sinjali u sintomi ta' ħsara fl-għadam fix-xedaq (osteonekrozi). Għid lit-tabib u lid-dentist minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn.

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

Zirabev ġie żviluppat u magħmul għall-kura tal-kanċer billi jiġi injettat fid-demmm. Ma ġiex żviluppat jew magħmul għal injezzjoni fl-għajjn. Għalhekk mhux awtorizzat biex jintuża b'dan il-mod. Meta Zirabev 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), uġigh fl-għajjn,
- Tara leħha ta' dawl flimkien ma' frak żgħir jew tikek, li javvanza għal telf ta' xi ftit mill-vista tiegħek,
- Żjieda 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 effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Zirabev

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u t-tikketta tal-kunjett wara l-abbrevjazzjoni JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen fi frigġ (2 °C–8 °C). Tagħmlux fil-friża.

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

Soluzzjonijiet tal-infużjoni għandhom jintużaw immedjatement wara li jiġu dilwiti. Jekk ma jintużawx immedjatement, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu jkunu r-responsabbiltà ta' min jużahom u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm is-soluzzjonijiet għall-infużjoni ma jkunux ġew ippreparati f'ambjent sterili. Meta d-dilwizzjoni tkun saret f'ambjent sterili, Zirabev ikun stabbli sa 35 ġurnata f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C flimkien ma' 48 siegħa addizzjonali f'temperatura li ma taqbisx 30 °C.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zirabev

- Is-sustanza attiva hi bevacizumab. Kull ml ta' konċentrat fih 25 mg ta' bevacizumab. Kull kunjett ta' 4 ml fih 100 mg ta' bevacizumab. Kull kunjett ta' 16 ml fih 400 mg ta' bevacizumab.
- L-ingredjenti l-oħra huma sucrose, succinic acid, disodium edetate, polysorbate 80 (E 433), sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH), u ilma għall-injezzjonijiet. (ara sezzjoni 2 "Zirabev fih sodium u polysorbate 80").

Kif jidher Zirabev u l-kontenut tal-pakkett

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel: +370 5 251 4000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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