

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zirabev 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține bevacizumab 25 mg*.

Fiecare flacon a 4 ml conține bevacizumab 100 mg.

Fiecare flacon a 16 ml conține bevacizumab 400 mg.

Pentru recomandări privind diluarea și alte instrucțiuni de manipulare, vezi pct. 6.6.

*Bevacizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinant obținut prin tehnologie ADN în celule ovariene de hamster chinezesc.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon de 4 ml conține 3,0 mg sodiu.

Fiecare flacon de 16 ml conține 12,1 mg sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Lichid limpede până la ușor opalescent, incolor până la brun deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zirabev administrat în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom metastazat de colon sau rect.

Zirabev administrat în asociere cu paclitaxel este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer mamar metastazat. Pentru informații suplimentare referitoare la statusul receptorului factorului de creștere epidermal uman 2 (HER2), vezi pct. 5.1.

Zirabev administrat în asociere cu capecitabină este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar metastazat la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antraciline nu este considerat adecvat. Pacienții la care s-au administrat scheme terapeutice conținând taxani și antraciline, ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni, trebuie excluși din tratamentul cu Zirabev în asociere cu capecitabină. Pentru informații suplimentare referitoare la statusul HER2, vezi pct. 5.1.

Zirabev administrat în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, diferit de tipul histologic cu celule predominant scuamoase, avansat inoperabil, metastazat sau recurent.

Zirabev administrat în asociere cu erlotinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, avansat inoperabil, metastazat sau recurent, cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) (vezi pct. 5.1).

Zirabev administrat în asociere cu interferon alfa-2a este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer renal avansat și/sau metastazat.

Zirabev administrat în asociere cu carboplatină și paclitaxel este indicat ca tratament de primă linie al pacienților adulte cu neoplasm ovarian epitelial (stadiile FIGO (Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică) IIIB, IIIC și IV), al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar în stadii avansate (vezi pct. 5.1).

Zirabev administrat în asociere cu carboplatină și gemcitabină sau în asociere cu carboplatină și paclitaxel, este indicat pentru tratamentul pacienților adulte la care s-a diagnosticat prima recidivă de neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, sensibile la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alți inhibitori ai factorului de creștere a endoteliului vascular (FCEV) sau terapie țintă asupra receptorului FCEV.

Zirabev administrat în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală polietilenglicată este indicat pentru tratamentul pacienților adulte cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, recurente, rezistente la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-au administrat mai mult de două scheme chimioterapice și care nu au fost tratate anterior cu bevacizumab sau cu alți inhibitori ai FCEV sau cu terapie țintă asupra receptorului FCEV (vezi pct. 5.1).

Zirabev administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatină sau, în mod alternativ, cu paclitaxel și topotecan la pacienții cărora nu li se poate administra chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul pacienților adulte cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Zirabev trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Carcinom metastazat de colon sau rect (CmCR)

Doza recomandată de Zirabev administrată sub formă de perfuzie intravenoasă este fie de 5 mg/kg sau 10 mg/kg greutate corporală, o dată la interval de 2 săptămâni, fie de 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală o dată la interval de 3 săptămâni.

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii existente sau până la toxicitate inacceptabilă.

Cancer mamar metastazat (CMm)

Doza recomandată de Zirabev este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 2 săptămâni sau de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii existente sau până la toxicitate inacceptabilă.

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Tratamentul de primă linie al NSCLC non-scuamos în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină

Zirabev se administrează în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină timp de până la 6 cicluri terapeutice, după care se administrează Zirabev în monoterapie până la progresia bolii.

Doza recomandată de Zirabev este de 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Beneficiul clinic la pacienții cu NSCLC a fost demonstrat atât pentru doza de 7,5 mg/kg cât și pentru doza de 15 mg/kg (vezi pct. 5.1).

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii existente sau până la toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul de primă linie al NSCLC non-scuamos cu mutații activatoare ale EGFR în asociere cu erlotinib

Testarea mutațiilor EGFR trebuie efectuată înainte de începerea tratamentului cu asocierea de Zirabev și erlotinib. Este important să fie aleasă o metodologie bine validată și robustă pentru a evita determinări fals negative sau fals pozitive.

Doza recomandată de Zirabev atunci când este utilizat în asociere cu erlotinib este de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Se recomandă ca tratamentul cu Zirabev în asociere cu erlotinib să fie continuat până la progresia bolii.

Pentru dozele de erlotinib și modul de administrare, consultați informațiile complete despre prescrierea erlotinib.

Cancer renal în stadiu avansat și/sau metastizat (CRm)

Doza recomandată de Zirabev este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 2 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii existente sau până la toxicitate inacceptabilă.

Cancer ovarian epitelial, al trompelor uterine și cancer peritoneal primar

Tratamentul de primă linie: Zirabev se administrează în asociere cu carboplatină și paclitaxel timp de până la 6 cicluri terapeutice, urmat de administrarea continuă a Zirabev ca monoterapie până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maximum 15 luni sau până la toxicitate inacceptabilă, oricare dintre acestea apare mai întâi.

Doza recomandată de Zirabev este de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Tratamentul bolii recurente, sensibilă la chimioterapia cu săruri de platină: Zirabev este administrat în asociere cu carboplatină și gemcitabină timp de 6 până la 10 cicluri terapeutice sau în asociere cu carboplatină și paclitaxel timp de 6 până la 8 cicluri, urmat de administrarea continuă de Zirabev ca monoterapie până la constatarea progresiei bolii. Doza recomandată de Zirabev este de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Tratamentul bolii recurente, rezistentă la chimioterapia cu săruri de platină: Zirabev este administrat în asociere cu unul din următoarele medicamente - paclitaxel, topotecan (administrat săptămânal) sau doxorubicină lipozomală polietilenglicată. Doza recomandată de Zirabev este de 10 mg/kg corp, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, o dată la interval de 2 săptămâni. Atunci când Zirabev este administrat în asociere cu topotecan (administrat în zilele 1-5, o dată la interval de

3 săptămâni), doza recomandată de Zirabev este de 15 mg/kg corp, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, o dată la interval de 3 săptămâni. Este recomandată continuarea tratamentului până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă (vezi pct. 5.1, studiul clinic MO22224).

Cancer de col uterin

Zirabev este administrat în asociere cu unul dintre următoarele regimuri chimioterapice: paclitaxel și cisplatină sau paclitaxel și topotecan.

Doza recomandată de Zirabev este de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii existente sau până la toxicitate inacceptabilă (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Pacienți cu insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea bevacizumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Bevacizumab nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile privind tratamentul cancerului de colon, rect, mamar, bronhopulmonar, ovarian, al trompelor uterine, peritoneal, de col uterin și renal.

Mod de administrare

Zirabev se administrează intravenos. Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 90 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, a doua perfuzie poate fi administrată pe durată de 60 minute. Dacă perfuzia administrată pe durată de 60 minute este bine tolerată, toate perfuziile următoare pot fi administrate pe durată de 30 minute.

Nu se administrează prin injecție intravenoasă rapidă sau bolus.

Nu se recomandă reducerea dozelor în cazul apariției reacțiilor adverse. Dacă este indicat, terapia trebuie întreruptă fie permanent, fie temporar, conform recomandărilor de la pct. 4.4.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Perfuziile cu Zirabev nu trebuie administrate sau amestecate cu soluții de glucoză. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

- Hipersensibilitate la medicamentele obținute pe celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) sau la alți anticorpi recombinanți umani sau umanizați.
- Sarcină (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizare

În vederea îmbunătățirii monitorizării medicamentelor biologice, denumirea și seria de fabricație a medicamentului administrat trebuie consemnate clar.

Perforații gastro-intestinale (GI) și fistule (vezi pct. 4.8)

Pacienții tratați cu bevacizumab prezintă un risc crescut de apariție a perforației gastro-intestinale și de perforație a vezicii biliare. Procesul inflamator intraabdominal poate fi un factor de risc pentru perforațiile gastro-intestinale la pacienții cu carcinom metastazat de colon sau rect și, ca urmare, tratamentul acestor pacienți trebuie făcut cu prudență. Radioterapia efectuată anterior este un factor de risc pentru apariția perforației GI la pacientele cu cancer de col uterin persistent, recurent sau metastazat tratate cu bevacizumab, toți pacienții cu perforație GI prezentând antecedente de radioterapie. Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții la care apare perforație gastro-intestinală.

Fistule GI-vaginale în studiul GOG-0240

Pacientele cărora li se administrează bevacizumab pentru tratarea cancerului de col uterin persistent, recurent sau metastazat prezintă un risc crescut de apariție a fistulelor localizate între vagin și orice parte a tractului GI (fistule gastro-intestinal-vaginale). Radioterapia efectuată anterior este un factor de risc major pentru apariția fistulelor GI-vaginale, toate pacientele cu perforație gastro-intestinal-vaginală prezentând antecedente de radioterapie. Recurența neoplaziei în cazul în care există antecedente de radioterapie este un factor de risc important suplimentar în apariția fistulelor GI-vaginale.

Fistule care nu sunt localizate la nivelul tractului GI (vezi pct. 4.8)

În timpul tratamentului cu bevacizumab, pacienții pot prezenta un risc crescut de a dezvolta fistule. Se va întrerupe definitiv tratamentul cu Zirabev la pacienții cu fistulă traheoesofagiană (TE) sau orice fistulă de Grad 4 [Institutul Național de Cancer din S.U.A. – Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (NCI-CTCAE versiunea 3)]. Sunt disponibile informații limitate privind continuarea administrării de bevacizumab la pacienții cu alte tipuri de fistulă.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Zirabev în cazurile de fistulă internă la alt nivel decât tractul gastro-intestinal.

Complicațiile privind cicatrizarea plăgilor (vezi pct. 4.8)

Bevacizumab poate afecta în sens negativ procesul de cicatrizare a plăgilor. Au fost raportate complicații grave privind cicatrizarea plăgilor, inclusiv complicații la nivelul anastomozei, cu evoluție letală. Tratamentul nu trebuie inițiat timp de cel puțin 28 de zile după o intervenție chirurgicală majoră sau până la vindecarea completă a plăgii chirurgicale. În cazul pacienților care au prezentat complicații ale cicatrizării plăgilor în timpul terapiei, tratamentul trebuie oprit până la vindecarea completă a plăgii. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul când se programează o intervenție chirurgicală.

La pacienții tratați cu bevacizumab au fost raportate cazuri rare de apariție a fasceitei necrozante, inclusiv cazuri letale. De regulă, această afecțiune este o consecință a complicațiilor privind cicatrizarea plăgilor, perforației gastro-intestinale sau formării de fistule. La pacienții la care apare fasceita necrozantă, tratamentul cu Zirabev trebuie întrerupt, impunându-se instituirea imediată a

tratamentului adecvat.

Hipertensiune arterială (vezi pct. 4.8)

La pacienții tratați cu bevacizumab s-a observat o incidență crescută a hipertensiunii arteriale. Datele de siguranță clinică sugerează că incidența hipertensiunii arteriale pare a fi dependentă de doză. Înainte de inițierea tratamentului cu Zirabev, hipertensiunea arterială existentă trebuie controlată corespunzător. Nu există date despre efectul bevacizumab la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată la momentul inițierii tratamentului.

În general, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale în timpul tratamentului.

În cele mai multe cazuri, hipertensiunea arterială a fost controlată adecvat utilizând tratamentul antihipertensiv corespunzător situației particulare a pacientului. Utilizarea diureticelor pentru tratamentul hipertensiunii arteriale nu este recomandată la pacienții care urmează un regim chimioterapic care include cisplatina. Tratamentul cu Zirabev trebuie întrerupt definitiv dacă hipertensiunea arterială semnificativă clinic nu poate fi controlată adecvat cu terapie antihipertensivă sau dacă la acești pacienți apar crize hipertensive sau encefalopatie hipertensivă.

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Zirabev, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR) (vezi pct. 4.8)

Au fost raportate cazuri rare de pacienți tratați cu bevacizumab care au prezentat semne și simptome asemănătoare SEPR, o boală neurologică rară, caracterizată printre altele de următoarele semne și simptome: convulsii, cefalee, deteriorare a statusului mintal, tulburări de vedere sau orbire corticală, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Diagnosticul de SEPR necesită confirmare prin imagistică cerebrală, de preferință imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). La pacienții care dezvoltă SEPR, se recomandă tratamentul simptomelor specifice, inclusiv controlul hipertensiunii arteriale, și întreruperea tratamentului cu Zirabev. Siguranța reinițierii terapiei cu bevacizumab la pacienții care au avut SEPR nu este cunoscută.

Proteinurie (vezi pct. 4.8)

Pacienții cu hipertensiune arterială în antecedente pot să prezinte un risc crescut de apariție a proteinuriei dacă sunt tratați cu bevacizumab. Există dovezi care sugerează că toate gradele de proteinurie (Institutul Național de Cancer din S.U.A. – Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse [NCI-CTCAE versiunea 3]) pot fi dependente de doză. Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul testării urinei prin metoda dipstick-urilor, înainte de începerea tratamentului și în timpul tratamentului. La 1,4% din pacienții tratați cu bevacizumab a fost observată proteinurie de gradul 4 (sindrom nefrotic). Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții care dezvoltă sindrom nefrotic (NCI-CTCAE versiunea 3).

Tromboembolism arterial (vezi pct. 4.8)

În studiile clinice, incidența reacțiilor tromboembolice arteriale, incluzând accidente vasculare cerebrale (AVC), accidente ischemice tranzitorii (AIT) și infarcte miocardice (IM) a fost mai mare la pacienții tratați cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu cei tratați numai cu chimioterapie.

Pacienții cărora li se administrează bevacizumab în asociere cu chimioterapie, cu antecedente de tromboembolism arterial, diabet zaharat sau cu vârsta peste 65 ani, prezintă un risc crescut de

apariție a reacțiilor tromboembolice arteriale în timpul tratamentului. Trebuie manifestată precauție la tratarea acestor pacienți cu Zirabev.

Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții la care apar reacții tromboembolice arteriale.

Tromboembolism venos (vezi pct. 4.8)

În timpul tratamentului cu bevacizumab, pacienții pot prezenta riscul dezvoltării de reacții tromboembolice venoase, incluzând embolism pulmonar.

Pacientele cărora li se administrează bevacizumab în asociere cu paclitaxel și cisplatină pentru tratarea cancerului de col uterin persistent, recurent sau metastazat pot prezenta un risc crescut de apariție a evenimentelor tromboembolice venoase.

Tratamentul cu Zirabev trebuie întrerupt la pacienții cu reacții tromboembolice, care pun viața în pericol (Grad 4), incluzând embolism pulmonar (NCI-CTCAE versiunea 3). Pacienții cu reacții tromboembolice de Grad ≤ 3 trebuie atent monitorizați (NCI-CTCAE versiunea 3).

Hemoragie

Pacienții cărora li se administrează bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie, în special hemoragie asociată tumorii. Zirabev trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu hemoragie de Grad 3 sau 4 în timpul tratamentului (NCI-CTCAE versiunea 3) (vezi pct. 4.8).

Pe baza rezultatelor procedurilor imagistice sau a prezenței semnelor și simptomelor, pacienții cu metastaze cerebrale netratate au fost excluși în mod obișnuit din studiile clinice cu bevacizumab. Din acest motiv, la acești pacienți, în studiile clinice randomizate, nu a fost evaluat în mod prospectiv riscul de hemoragii la nivelul SNC (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de sângerare la nivelul SNC și tratamentul cu Zirabev trebuie întrerupt în cazul depistării sângerării intracraniene.

Nu există informații referitoare la profilul de siguranță al bevacizumabului la pacienții cu diateză hemoragică congenitală, coagulopatie dobândită sau la pacienții care utilizează doza maximă de anticoagulate pentru tratamentul tromboembolismului înainte de începerea tratamentului cu bevacizumab, deoarece acești pacienți au fost excluși din studiile clinice. Ca urmare, la acești pacienți trebuie manifestată prudență înainte de începerea tratamentului. În orice caz, se pare că pacienții care au dezvoltat tromboză venoasă în timpul tratamentului nu au prezentat o frecvență crescută a hemoragiilor de Grad 3 sau mai mare atunci când au fost tratați concomitent cu o doză maximă de warfarină și bevacizumab (NCI-CTCAE versiunea 3).

Hemoragie pulmonară/hemoptizie

Pacienții cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, cărora li se administrează bevacizumab pot prezenta risc de hemoragie pulmonară/hemoptizie gravă, și în unele cazuri letală. Pacienții cu hemoragie pulmonară/hemoptizie recentă ($> 2,5$ ml sânge) nu trebuie tratați cu Zirabev.

Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) (vezi pct. 4.8)

Reacții similare ICC au fost raportate în studiile clinice. Simptomele au variat de la declinul asimptomatic al fracției de ejeție a ventriculului stâng până la ICC simptomatică, care necesită tratament sau spitalizare. Atunci când sunt tratați pacienții cu boală cardiovasculară semnificativă clinic cum este boala coronariană ischemică preexistentă sau insuficiența cardiacă congestivă, trebuie manifestată prudență în timpul tratamentului cu Zirabev.

Majoritatea pacienților care au dezvoltat ICC aveau cancer mamar metastazat și au urmat anterior tratament cu antracicline, radioterapie la nivelul peretelui toracic stâng sau prezentau alți factori de risc pentru ICC.

La pacienții din studiul AVF3694g la care s-a administrat tratament cu antracicline și care nu au fost anterior tratați cu antracicline nu a fost observată o creștere a incidenței tuturor gradelor de ICC în grupul tratat cu antracicline + bevacizumab, comparativ cu grupul de tratament doar cu antracicline. Reacțiile de tip ICC de Grad 3 sau mai mare au fost oarecum mai frecvente în rândul pacienților la care s-a administrat bevacizumab în asociere cu chimioterapie, decât la cei la care s-a administrat doar chimioterapie. Acest lucru este în concordanță cu rezultatele pacienților din alte studii efectuate pentru cancerul mamar metastazat, la care nu s-a administrat tratament concomitent cu antracicline (NCI-CTCAE versiunea 3) (vezi pct. 4.8).

Neutropenie și infecții (vezi pct. 4.8)

O incidență crescută a neutropeniei severe, neutropeniei febrile sau a infecțiilor asociate sau nu cu neutropenie severă (inclusiv câteva decese) a fost observată la pacienții cărora li s-au administrat regimuri de chimioterapie mielotoxică plus bevacizumab, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat numai chimioterapie. Acest lucru a fost observat mai ales în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină sau taxani în tratamentul NSCLC, CMm și în asociere cu paclitaxel și topotecan, în cazul tratamentului pentru cancerul de col uterin persistent, recurent sau metastazat.

Reacții de hipersensibilitate (inclusiv socul anafilactic)/reacții la administrarea perfuziei (vezi pct. 4.8)

Pacienții pot prezenta risc de a dezvolta reacții de hipersensibilitate (inclusiv socul anafilactic) /reacții la administrarea perfuziei. Așa cum este de așteptat pentru orice perfuzie cu un anticorp monoclonal umanizat, se recomandă supravegherea atentă a pacientului în timpul și după administrarea de bevacizumab. Dacă apar astfel de reacții, perfuzia trebuie întreruptă și trebuie instituit tratament medical corespunzător. Nu se justifică o premedicație sistematică.

Osteonecroză de maxilar (ONM) (vezi pct. 4.8)

La pacienții cu cancer tratați cu bevacizumab, au fost raportate cazuri de ONM, majoritatea acestora fiind tratați anterior sau concomitent cu bifosfonați administrați intravenos, pentru care ONM reprezintă un risc identificat. Este necesară o atenție deosebită atunci când se administrează Zirabev și bifosfonați intravenos, simultan sau secvențial.

Intervențiile stomatologice invazive reprezintă, de asemenea, un factor de risc identificat. Înaintea inițierii tratamentului cu Zirabev trebuie luată în considerare o examinare dentară și o prevenție stomatologică adecvată. La pacienții tratați recent sau care sunt tratați în prezent cu bifosfonați administrați intravenos, intervențiile stomatologice invazive trebuie evitate, dacă este posibil.

Administrare intravitroasă

Zirabev nu este formulat pentru administrare intravitroasă.

Tulburări oculare

La pacienții cu cancer, ca urmare a utilizării intravitroase – mod de administrare neaprobat – de bevacizumab preparat din flacoane care conțin forma farmaceutică aprobată pentru administrare intravenoasă, au fost raportate cazuri individuale și grupuri de reacții adverse oculare grave. Aceste reacții includ endoftalmită infecțioasă, inflamație intraoculară de tip endoftalmită sterilă, uveită și vitrită, dezlipire de retină, ruptură a epitelului pigmentar retinian, creștere a tensiunii intraoculare, hemoragie intraoculară, de exemplu hemoragie vitroasă sau hemoragie retiniană și hemoragie conjunctivală. Unele dintre aceste reacții au condus la reducerea acuității vizuale în diferite grade, inclusiv orbire permanentă.

Efecte sistemice apărute ca urmare a administrării intravitroase

S-a demonstrat că administrarea intravitroasă în tratamentul anti-FCEV a determinat o scădere a

concentrației factorului circulant FCEV. Ca urmare a administrării injectabile intravitoase a inhibitorilor FCEV, au fost raportate reacții adverse sistemice, incluzând evenimente hemoragice non-oculare și tromboembolice arteriale.

Insuficiență ovariană/fertilitate

Bevacizumab poate afecta fertilitatea femeilor (vezi pct. 4.6 și 4.8). Ca urmare, înainte de începerea tratamentului cu Zirabev, strategiile de conservare a fertilității trebuie discutate cu femeile aflate la vârsta fertilă.

Informații excipiente

Acest medicament conține 3,0 mg sodiu pe flacon de 4 ml, echivalent cu 0,15% din doza maximă zilnică recomandată (DZR) de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține 12,1 mg sodiu pe flacon de 16 ml, echivalent cu 0,61 din doza maximă zilnică recomandată (DZR) de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul medicamentelor antineoplazice asupra farmacocineticii bevacizumab

Având ca bază rezultatele unor analize farmacocinetice ale populației, nu a fost observată nicio interacțiune relevantă clinic asupra farmacocineticii bevacizumab în urma administrării concomitente cu chimioterapia. Nu au existat diferențe semnificative statistic sau relevante clinic între clearance-ul bevacizumab la pacienții tratați cu bevacizumab în monoterapie, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat bevacizumab în asociere cu interferon alfa-2a, erlotinib sau chimioterapice (IFL, 5-FU/LV, carboplatină/paclitaxel, capecitabină, doxorubicină sau cisplatină/gemcitabină).

Efectul bevacizumab asupra farmacocineticii altor medicamente antineoplazice

În cazul administrării concomitente a bevacizumab cu interferon alfa 2a, erlotinib (și metabolitul său activ OSI-420) sau al chimioterapicelor irinotecan (și metabolitul său activ SN38), capecitabină, oxaliplatină (determinat prin măsurarea concentrației libere și totale de săruri de platină) și cisplatină, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante clinic. Nu se pot formula concluzii în ceea ce privește impactul bevacizumab asupra farmacocineticii gemcitabinei.

Asocierea bevacizumab și malat de sunitinib

În două studii clinice efectuate la pacienții cu carcinom renal metastazat, la 7 din 19 pacienți tratați cu bevacizumab (10 mg/kg la interval de două săptămâni) în asociere cu malat de sunitinib (50 mg zilnic) a fost raportată anemia hemolitică microangiopatică (AHMA).

AHMA este o afecțiune hemolitică în care poate să apară fragmentarea eritrocitelor, anemia și trombocitopenia. În plus, la o parte dintre acești pacienți au fost observate hipertensiune arterială (inclusiv crize hipertensive), creșterea creatininei și simptome neurologice. Toate aceste simptome au fost reversibile la întreruperea tratamentului cu bevacizumab și malat de sunitinib (vezi Hipertensiune arterială, Proteinurie, SEPR la pct. 4.4).

Asocierea cu terapii pe bază de săruri de platină sau taxani (vezi pct. 4.4 și 4.8)

În special la pacienții tratați cu terapii pe bază de săruri de platină sau taxani pentru tratamentul NSCLC și CMm a fost observată o creștere a frecvenței de apariție a neutropeniei severe, neutropeniei febrile sau infecției cu sau fără neutropenie severă (incluzând unele decese).

Radioterapie

Siguranța și eficacitatea administrării concomitente de bevacizumab și radioterapie nu au fost stabilite.

Anticorpilor monoclonali ai EGFR (receptorul factorului de creștere epidermal) în asociere cu regimul chimioterapic cu bevacizumab

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Pentru tratamentul CmCR, anticorpilor monoclonali ai EGFR nu trebuie administrați în asociere cu chimioterapia care conține bevacizumab. La pacienții cu CmCR, rezultatele din studiile randomizate de fază III, PACCE și CAIRO-2 sugerează că utilizarea anticorpilor monoclonali anti-EGFR, panitumumab și, respectiv cetuximab, în asociere cu bevacizumab plus chimioterapie este însoțită de o scădere a SFP și/sau SG și de o creștere a toxicității, comparativ cu administrarea de bevacizumab plus chimioterapie.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului (și până la 6 luni după tratament).

Sarcina

Nu există date din studiile clinice privind utilizarea bevacizumab la gravide. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere, incluzând malformații (vezi pct. 5.3). Este cunoscut faptul că imunoglobulinele IgG traversează placenta și este de anticipat ca bevacizumab să inhibe angiogeneza la făt și ca urmare se suspectează că determină malformații congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. În perioada ulterioară punerii pe piață, s-au raportat cazuri de anomalii fetale la femeile tratate cu bevacizumab administrat în monoterapie sau în asociere cu medicamente chimioterapice cunoscute ca având proprietăți embriotoxice (vezi pct. 4.8). Administrarea bevacizumab este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bevacizumab se excretă în laptele uman. Deoarece IgG maternă este eliminată în lapte, iar bevacizumab ar putea afecta creșterea și dezvoltarea sugarilor alăptați (vezi pct. 5.3), femeile care alăptează trebuie să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului și nu trebuie să alăpteze cel puțin 6 luni după ultima doză de bevacizumab.

Fertilitatea

Studiile de toxicitate după administrare de doze repetate la animale au arătat că bevacizumab poate avea un efect advers asupra fertilității femelelor (vezi pct. 5.3). În cadrul unui studiu clinic de fază III, în tratamentul adjuvant la pacienți cu cancer de colon, un substudiu efectuat la femei în premenopauză a arătat o incidență crescută a cazurilor noi de insuficiență ovariană în grupul tratat cu bevacizumab, comparativ cu grupul de control. După întreruperea tratamentului cu bevacizumab, funcția ovariană s-a restabilit la majoritatea pacientelor. Efectele pe termen lung ale tratamentului cu bevacizumab asupra fertilității nu sunt cunoscute.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bevacizumab nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate stări de somnolență și sincopă asociate utilizării bevacizumab (vezi tabelul 1 de la pct. 4.8). Dacă pacienții prezintă simptome care le afectează vederea, capacitatea de concentrare sau de reacție, trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al bevacizumab a fost studiat în studii clinice care au inclus peste 5700 de pacienți cu diferite malignități, tratați în principal cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie.

Cele mai grave reacții adverse au fost:

- Perforații gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).
- Hemoragii, incluzând hemoragie pulmonară/hemoptizie, mai frecventă la pacienții cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (vezi pct. 4.4).
- Tromboembolism arterial (vezi pct. 4.4).

Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiile clinice la pacienții tratați cu bevacizumab au fost: hipertensiune arterială, fatigabilitate sau astenie, diaree și durere abdominală.

Analiza datelor de siguranță clinică sugerează că apariția hipertensiunii arteriale și proteinuriei în timpul tratamentului cu bevacizumab pare să fie dependentă de doză.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse prezentate în această secțiune se încadrează în următoarele categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelele 1 și 2 prezintă reacțiile adverse asociate cu utilizarea bevacizumab în asociere cu diferite regimuri chimioterapice pentru indicații terapeutice multiple, clasificate pe sisteme și organe de MedDRA.

Tabelul 1 prezintă, în funcție de frecvență, toate reacțiile adverse care s-au dovedit a avea o relație de cauzalitate cu administrarea de bevacizumab, prin:

- incidențele lor comparative observate între brațele de tratament din studiul clinic (cu o diferență de cel puțin 10%, comparativ cu brațul de control pentru reacțiile de Grad 1-5 conform NCI-CTCAE sau cu o diferență de cel puțin 2%, comparativ cu brațul de control pentru reacțiile de Grad 3-5 clasificate conform NCI-CTCAE),
- studiile privind siguranța desfășurate după autorizare,
- raportările spontane,
- studiile epidemiologice/non-intervenționale sau studiile observaționale,
- sau pe baza evaluării unor rapoarte individuale de caz.

Tabelul 2 prezintă frecvența reacțiilor adverse severe. Reacțiile severe sunt definite ca reacții adverse care prezintă o diferență de cel puțin 2% comparativ cu brațul de control în studiile clinice, în ceea ce privește reacțiile de Grad 3-5 clasificate conform NCI-CTCAE. De asemenea, Tabelul 2 include reacții adverse care sunt considerate de DAPP ca fiind semnificative din punct de vedere clinic sau severe.

Reacțiile adverse apărute după punerea pe piață sunt incluse atât în Tabelul 1, cât și în Tabelul 2, după caz. În Tabelul 3 sunt prezentate informații detaliate cu privire la aceste reacții apărute după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt adăugate la categoria de frecvență corespunzătoare, în tabelele de mai jos, conform celei mai mari incidențe, observate în oricare dintre indicațiile terapeutice.

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a

gravității.

Câteva reacții adverse sunt reacții observate frecvent pentru chimioterapie; cu toate acestea, bevacizumab poate agrava aceste reacții când este asociat cu medicamente chimioterapice. Exemplele includ sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare apărut în urma asocierii cu doxorubicină lipozomală pegylată sau capecitabină, neuropatie senzitivă periferică în cazul asocierii cu paclitaxel sau oxaliplatină, modificări ale unghiilor sau alopecie în cazul asocierii cu paclitaxel și paronichie în cazul asocierii cu erlotinib.

Tabelul 1 Reacții adverse în funcție de frecvență

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Sepsis, Abces ^{b,d} , Celulită, Infecție, Infecție la nivelul tractului urinar		Fasceită necrozantă ^a		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie febrilă, Leucopenie, Neutropenie ^b , Trombocitopenie	Anemie, Limfopenie				
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate, Reacții la administrarea perfuziei ^{a,b,d}		Socul anafilactic ^{a,d}		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie, Hipomagneziemie, Hiponatremie	Deshidratare				
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă periferică ^b , Dizartrie, Cefalee, Disgeuzie	Accident vascular cerebral, Sincopă, Somnolență		Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile ^{a,b,d}	Encefalopatie hipertensivă	
Tulburări oculare	Tulburare oculară, Creștere a secreției lacrimale					
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă congestivă ^{b,d} , Tahicardie supraventriculară				
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială ^{b,d} , Tromboembolism (venos) ^{b,d}	Tromboembolism (arterial) ^{b,d} , Hemoragie ^{b,d} , Tromboză venoasă profundă				Anevrisme și disecții arteriale, Microangiopatie trombotică renală ^{a,b}
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee, Rinită, Epistaxis, Tuse	Hemoragie pulmonară/Hemoptizie ^{b,d} , Embolism pulmonar, Hipoxie, Disfonie ^a				Hipertensiune pulmonară ^a , Perforație a septului nazal ^a

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Hemoragie rectală, Stomatită, Constipație, Diaree, Greață, Vărsături, Durere abdominală	Perforație gastro-intestinală ^{b,d} , Perforație intestinală, Ileus, Obstrucție intestinală, Fistule recto-vaginale ^{d,e} , Tulburare gastro-intestinală, Proctalgie				Ulcer gastro-intestinal ^a
Tulburări hepatobiliare						Perforație a vezicii biliare ^{a,b}
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Complicații ale cicatrizării plăgilor ^{b,d} , Dermatită exfoliativă, Xerodermie, Decolorare a pielii	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară				
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie Mialgie	Fistulă ^{b,d} , Slăbiciune musculară, Dorsalgie				Osteonecroză de maxilar ^{a,b} Osteonecroză alta decât cea maxilară ^{a,f}
Tulburări renale și ale căilor urinare	Proteinurie ^{b,d}					
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Insuficiență ovariană ^{b,c,d}	Durere pelvină				
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice						Anomalii fetale ^{a,b}
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, Fatigabilitate, Pirexie, Durere, Inflamație a mucoaselor	Letargie				
Investigații diagnostice	Scădere ponderală					

În cazul în care, în cadrul studiilor clinice, evenimentele au fost considerate ca fiind atât reacții adverse de orice grad, cât și de grad 3-5, a fost raportată cea mai mare frecvență observată la pacienți. Datele nu sunt ajustate în funcție de durata diferită de tratament.

^a Pentru mai multe informații, vezi Tabelul 3 „Reacții adverse raportate după punerea pe piață”.

^b Termenii reprezintă un grup de evenimente care descriu mai degrabă un concept medical decât o singură afecțiune sau un termen preferat MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities – Dicționar medical pentru activități de reglementare). Acest grup de termeni medicali poate implica aceeași fiziopatologie de bază (de exemplu, reacțiile tromboembolice arteriale includ accident vascular cerebral, infarct miocardic, accident ischemic tranzitoriu și alte reacții trombotice arteriale).

^c Pe baza unui substudiu din NSABP C-08 cu 295 de pacienți

^d Pentru informații suplimentare vezi mai jos, la pct. „Informații suplimentare privind anumite reacții adverse grave”.

^e Fistulele recto-vaginale sunt fistulele cele mai frecvente din categoria fistulelor GI-vaginale.

^f Observat doar în cazul copiilor și adolescenților

Tabelul 2 Reacții adverse severe în funcție de frecvență

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Sepsis, Celulită, Abces ^{a,b} , Infecție, Infecție la nivelul tractului urinar				Fasceită necrozantă ^c
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie febrilă, Leucopenie, Neutropenie ^a , Trombocitopenie	Anemie, Limfopenie				
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate, Reacții la administrarea perfuziei ^{a,b,c}		Socul anafilactic ^{b,c}		
Tulburări metabolice și de nutriție		Deshidratare, Hiponatremie				
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă periferică ^a	Accident vascular cerebral, Sincopă, Somnolență, Cefalee				Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă ^{a,b,c} , Encefalopatie hipertensivă ^c
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă congestivă ^{a,b} , Tahicardie supraventriculară				
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială ^{a,b}	Tromboembolism arterial ^{a,b} , Hemoragie ^{a,b} , Tromboembolism (venos) ^{a,b} , Tromboză venoasă profundă				Anevrisme și disecții arteriale, Microangiopatie trombotică renală ^{b,c}
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Hemoragie pulmonară/Hemoptizie ^{a,b} , Embolism pulmonar, Epistaxis, Dispnee, Hipoxie				Hipertensiune pulmonară ^c , Perforație a septului nazal ^c
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, Greață, Vărsături, Durere abdominală	Perforație gastro-intestinală, Ileus, Obstrucție intestinală, Fistule recto-vaginale ^{c,d} , Tulburare gastro-intestinală, Stomatită,				Perforație gastro-intestinală ^{a,b} , Ulcer gastro-intestinal ^c , Hemoragie rectală

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
		Proctalgie				
Tulburări hepatobiliare						Perforație a vezicii biliare ^{b,c}
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Complicații ale cicatrizării plăgilor ^{a,b} , Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară				
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Fistulă ^{a,b} , Mialgie, Artralgie, Slăbiciune musculară, Dorsalgie				Osteonecroză de maxilar ^{b,c}
Tulburări renale și ale căilor urinare		Proteinurie ^{a,b}				
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Durere pelvină				Insuficiență ovariană ^{a,b}
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice						Anomalii fetale ^{a,c}
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, Fatigabilitate	Durere, Letargie, Inflamație a mucoaselor				

Tabelul 2 prezintă frecvența reacțiilor adverse severe. Reacțiile severe sunt definite ca reacții adverse care prezintă cel puțin o diferență de 2% comparativ cu brațul de control în studiile clinice, în ceea ce privește reacțiile de Grad 3-5 clasificate conform NCI-CTCAE. De asemenea, Tabelul 2 include reacții adverse care sunt considerate de DAPP ca fiind semnificative din punct de vedere clinic sau severe. Aceste reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic au fost raportate în studiile clinice, însă reacțiile de grad 3-5 nu au atins pragul de cel puțin o diferență de 2% comparativ cu brațul de control. Tabelul 2 include, de asemenea, reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic care au fost observate numai în perioada ulterioară punerii pe piață și de aceea, frecvența și gradul conform NCI-CTCAE nu sunt cunoscute. Prin urmare, aceste reacții semnificative din punct de vedere clinic au fost incluse în Tabelul 2 în coloana denumită „Cu frecvență necunoscută”.

^a Termenii reprezintă un grup de evenimente care descriu mai degrabă un concept medical decât o singură afecțiune sau un termen preferat MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities – Dicționar medical pentru activități de reglementare). Acest grup de termeni medicali poate implica aceeași fiziopatologie de bază (de exemplu, reacțiile tromboembolice arteriale includ accident vascular cerebral, infarct miocardic, accident ischemic tranzitoriu și alte reacții trombotice arteriale).

^b Pentru informații suplimentare vezi mai jos, la pct. „Informații suplimentare privind anumite reacții adverse grave”.

^c Pentru mai multe informații, vezi Tabelul 3 „Reacții adverse raportate după punerea pe piață”.

^d Fistulele recto-vaginale sunt fistulele cele mai frecvente din categoria fistulelor GI-vaginale.

Descrierea anumitor reacții adverse grave

Perforații gastro-intestinale (GI) și fistule (vezi pct. 4.4)

Bevacizumab a fost asociat cu cazuri severe de perforație gastro-intestinală.

Perforațiile gastro-intestinale au fost raportate în studiile clinice cu o incidență de mai puțin de 1% la pacienții cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici non-scuamos, cu o incidență de

până la 1,3% la pacienții cu cancer mamar metastazat, cu o incidență de până la 2% la pacienții cu cancer renal metastazat sau la pacientele cu cancer ovarian și de până la 2,7% (inclusiv fistulă gastro-intestinală și abces) la pacienții cu cancer colorectal metastazat. Într-un studiu clinic desfășurat la paciente cu cancer de col uterin persistent, recurent sau metastazat (studiul GOG-0240), s-au raportat cazuri de perforații GI (toate gradele) la 3,2% dintre paciente, toate pacientele prezentând antecedente de radioterapie pelvină. Apariția acestor evenimente a variat ca tip și severitate, situându-se de la imagini aerice observate pe radiografia abdominală simplă, care s-au rezolvat fără tratament, până la perforație intestinală cu abces abdominal și deces. În unele cazuri, era prezentă o inflamație intraabdominală preexistentă, fie de la boala ulceroasă gastrică, necroza tumorală, diverticulita sau de la colita asociată chimioterapiei.

Decesul a fost raportat la aproximativ o treime din cazurile grave de perforații gastro-intestinale, reprezentând 0,2% – 1% din numărul total al pacienților tratați cu bevacizumab.

În studiile clinice cu bevacizumab, au fost raportate fistule gastro-intestinale (de toate gradele), cu o incidență de până la 2% la pacienții cu cancer colorectal metastazat și cancer ovarian metastazat, dar mai puțin frecvent la pacienții cu alte tipuri de neoplazii.

Fistule GI-vaginale în studiul GOG-0240

Într-un studiu clinic desfășurat la paciente cu cancer de col uterin persistent, recurent sau metastazat, incidența fistulelor GI-vaginale a fost de 8,3% la pacientele tratate cu bevacizumab și de 0,9% la cele din grupul de control, toate pacientele prezentând antecedente de radioterapie pelvină. Frecvența de apariție a fistulelor GI-vaginale în grupul tratat cu bevacizumab + chimioterapie a fost mai mare la pacientele care au prezentat recurență și care au avut antecedente de radioterapie (16,7%), comparativ cu pacientele fără radioterapie în antecedente și/sau fără recurențe la nivelul câmpului de radioterapie anterior (3,6%). Frecvențele corespunzătoare în grupul de control la care s-a administrat numai chimioterapie au fost de 1,1%, față de respectiv 0,8%. Pacientele la care apar fistule GI-vaginale pot dezvolta, de asemenea, ocluzii intestinale și pot necesita intervenții chirurgicale, precum și stomii de deviere.

Fistule care nu sunt localizate la nivelul tractului GI (vezi pct. 4.4)

Utilizarea bevacizumab a fost asociată cu cazuri grave de fistule, incluzând reacții letale.

Într-un studiu clinic desfășurat la paciente cu cancer de col uterin persistent, recurent sau metastazat (GOG-240), la 1,8% dintre pacientele tratate cu bevacizumab și la 1,4% dintre pacientele din grupul de control s-au raportat cazuri de apariție a fistulelor care nu au fost localizate la nivel gastro-intestinal-vaginal, la nivelul vezicii urinare sau tractului genital feminin.

Raportări mai puțin frecvente ($\geq 0,1\%$ până la $< 1\%$) pentru fistule care apar în alte zone din organism decât la nivelul tractului gastro-intestinal (de exemplu, fistule bronhopleurale și biliare) au fost observate pentru indicații terapeutice variate. Cazuri de fistule au fost raportate și în perioada după punerea pe piață.

Reacțiile au fost raportate în momente de timp diferite în cursul tratamentului, variind de la o săptămână până la mai mult de 1 an de la inițierea tratamentului cu bevacizumab, majoritatea reacțiilor apărând în cursul primelor 6 luni de terapie.

Cicatrizarea plăgilor (vezi pct. 4.4)

Deoarece bevacizumab poate afecta negativ procesul de cicatrizare al plăgilor, pacienții supuși unei intervenții chirurgicale importante în ultimele 28 de zile au fost excluși de la înrolarea în studiile clinice de fază III.

În studiile clinice pentru carcinom metastazat de colon sau de rect s-a observat că, la pacienții care au fost supuși unei intervenții chirurgicale importante cu 28 până la 60 de zile înainte de începerea

tratamentului cu bevacizumab, nu a existat un risc crescut de sângerare postoperatorie sau complicații ale cicatrizării plăgilor. A fost observată o incidență crescută a sângerării postoperatorii sau a complicațiilor cicatrizării plăgilor, apărute în interval de 60 de zile de la intervenția chirurgicală importantă, la pacienții tratați cu bevacizumab în momentul intervenției chirurgicale. Incidența a variat între 10% (4/40) și 20% (3/15).

Au fost raportate complicații grave ale cicatrizării plăgilor, incluzând complicații la nivelul anastomozei, unele dintre acestea ducând la deces.

Complicații ale cicatrizării plăgilor de Grad 3-5 au fost observate în studiile clinice la până la 1,1% dintre pacienții cu cancer mamar metastazat și recidivant local, cărora li s-a administrat bevacizumab, comparativ cu până la 0,9% dintre pacienții din brațele de control (NCI-CTCAE versiunea 3).

În studiile clinice la pacienți cu cancer ovarian, au fost observate complicații ale cicatrizării plăgilor de Grad 3-5 la până la 1,8% dintre pacientele din brațul de tratament cu bevacizumab, comparativ cu 0,1% dintre pacientele din brațul de control (NCI-CTCAE versiunea 3).

Hipertensiune arterială (vezi pct. 4.4)

În studiile clinice, cu excepția studiului JO25567, incidența totală a hipertensiunii arteriale (toate gradele) a variat între valori de până la 42,1% în brațele de tratament în care a fost administrat bevacizumab, comparativ cu până la 14% în brațele de control. Incidența totală a hipertensiunii arteriale de Grad 3 și 4 conform NCI-CTC la pacienții tratați cu bevacizumab a variat de la 0,4% la 17,9%. Hipertensiunea arterială de Grad 4 (criza hipertensivă) a apărut la până la 1,0% dintre pacienții tratați cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 0,2% dintre pacienții tratați numai cu același tip de chimioterapie.

În studiul JO25567, hipertensiunea arterială de orice grad a fost observată la 77,3% dintre pacienții tratați cu bevacizumab în asociere cu erlotinib ca terapie de primă linie pentru NSCLC non-scuamos cu mutații activatoare ale EGFR, comparativ cu 14,3% dintre pacienții tratați numai cu erlotinib. Incidența hipertensiunii arteriale de grad 3 a fost de 60,0% la pacienții tratați cu bevacizumab în asociere cu erlotinib, comparativ cu 11,7% la pacienții tratați numai cu erlotinib. Nu au existat evenimente de hipertensiune arterială de grad 4 sau 5.

Hipertensiunea arterială a fost în general controlată adecvat cu antihipertensive cu administrare orală, cum sunt inhibitorii enzimelor de conversie a angiotensinei, diureticele și blocantele canalelor de calciu. Rareori a condus la întreruperea tratamentului cu bevacizumab sau spitalizare.

Au fost raportate cazuri foarte rare de encefalopatie hipertensivă, din care unele au fost letale.

Riscul hipertensiunii arteriale asociate tratamentului cu bevacizumab nu s-a corelat cu caracteristicile inițiale ale pacienților, boala existentă sau tratamentul concomitent.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (vezi pct. 4.4)

La pacienții tratați cu bevacizumab au fost raportate cazuri rare care au prezentat semne și simptome asemănătoare SEPR, o tulburare neurologică rară. Simptomatologia poate include convulsii, cefalee, deteriorare a statusului mental, tulburări de vedere sau orbire corticală, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Tabloul clinic al SEPR este adesea nespecific și, prin urmare, diagnosticul de SEPR necesită confirmare prin imagistică cerebrală, de preferință prin IRM.

La pacienții care dezvoltă SEPR, se recomandă recunoașterea precoce a simptomelor și tratamentul prompt al simptomelor specifice, inclusiv controlul hipertensiunii arteriale (dacă este asociat cu hipertensiune arterială severă, necontrolată), în plus față de întreruperea tratamentului cu bevacizumab. De obicei, simptomele se remit sau se ameliorează în decursul a câtorva zile de la întreruperea tratamentului, deși unii pacienți au prezentat sechele neurologice. Siguranța reinițierii

terapii cu bevacizumab la pacienții care au avut SEPR nu este cunoscută.

În cadrul studiilor clinice au fost raportate 8 cazuri de SEPR. Două din cele opt cazuri nu au avut confirmare radiologică prin IRM.

Proteinurie (vezi pct. 4.4)

În studiile clinice, proteinuria a fost raportată la 0,7% până la 54,7% dintre pacienții tratați cu bevacizumab.

Proteinuria a variat în severitate de la proteinurie clinic asimptomatică, tranzitorie, proteinurie „în urme”, până la sindrom nefrotic, în majoritatea cazurilor fiind prezentă proteinurie de Grad 1 (NCI-CTCAE versiunea 3). Proteinuria de Grad 3 a fost raportată la până la 10,9% dintre pacienții tratați. Proteinuria de Grad 4 (sindrom nefrotic) a fost observată la un procent de până la 1,4% dintre pacienții tratați. Testarea proteinuriei este recomandată înainte de inițierea terapiei cu Zirabev. În majoritatea studiilor clinice, concentrații ale proteinelor din urină ≥ 2 g/24 de ore au determinat întreruperea administrării bevacizumab, până la recuperarea la valori < 2 g/24 de ore.

Hemoragie (vezi pct. 4.4)

În studiile clinice pentru toate indicațiile terapeutice, incidența generală a reacțiilor hemoragice de Grad 3-5 NCI-CTCAE versiunea 3, a variat de la 0,4% până la 6,9% dintre pacienții tratați cu bevacizumab, comparativ cu până la 4,5% dintre pacienții tratați cu chimioterapie din grupul de control.

Într-un studiu clinic desfășurat la paciente cu cancer de col uterin persistent, recurent sau metastazat (studiul GOG-0240), s-au raportat cazuri de reacții hemoragice de gradul 3-5 la până la 8,3% dintre pacientele tratate cu bevacizumab în asociere cu paclitaxel și topotecan, comparativ cu până la 4,6% dintre pacientele tratate cu paclitaxel și topotecan.

Reacțiile hemoragice care au fost observate în studiile clinice au fost în mod predominant hemoragie asociată tumorii (vezi mai jos) sau hemoragie minoră cutaneo-mucoasă (de exemplu, epistaxis).

Hemoragie asociată tumorii (vezi pct. 4.4)

Hemoptizia/hemoragia pulmonară importantă sau masivă a fost observată, în principal, în studiile clinice la pacienții cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC). Factorii de risc posibili includ tipul histologic cu celule scuamoase, tratamentul cu substanțe antireumatice/antiinflamatoare, tratamentul cu anticoagulante, radioterapie anterioară, terapie cu bevacizumab, antecedente de ateroscleroză anterioare inițierii tratamentului, localizarea centrală a tumorii și cavitația tumorii înainte sau în timpul terapiei. Singurele variabile care au demonstrat o corelație semnificativă statistic cu sângerarea au fost terapia cu bevacizumab și tipul histologic cu celule scuamoase. Pacienții cu NSCLC cu tipul histologic scuamos identificat sau cu tip mixt cu histologie predominantă de celule scuamoase au fost excluși din studiile clinice ulterioare de fază III, în timp ce pacienții cu histologie tumorală neidentificată au fost incluși.

La pacienții cu NSCLC, excluzând tipul histologic cu celule predominant scuamoase, reacțiile de toate gradele au fost observate cu o frecvență de până la 9,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat bevacizumab plus chimioterapie, comparativ cu până la 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat numai chimioterapie. Reacțiile de Grad 3-5 au fost observate la un procent de până la 2,3% dintre pacienții tratați cu bevacizumab plus chimioterapie, comparativ cu $< 1\%$ dintre pacienții cărora li s-a administrat numai chimioterapie (NCI-CTCAE versiunea 3). Hemoragia/hemoptizia pulmonară importantă sau masivă poate să apară brusc și la până la două treimi dintre cazurile grave de hemoragie pulmonară a dus la deces.

Hemoragiile gastro-intestinale, inclusiv rectoragie și melenă au fost raportate la pacienții cu cancer colorectal, și au fost evaluate ca fiind hemoragii asociate tumorii.

Hemoragii asociate tumorii au fost, de asemenea, observate rar și la alte tipuri și localizări ale tumorilor, incluzând cazuri de sângerare la nivelul sistemului nervos central (SNC) la pacienții cu metastaze la nivelul SNC (vezi pct. 4.4).

Incidența sângerărilor la nivelul SNC la pacienți cu metastaze ale SNC netratate cărora li se administra bevacizumab nu a fost evaluată prospectiv în studii clinice randomizate. Într-o analiză exploratorie retrospectivă a datelor din 13 studii clinice randomizate finalizate la pacienți cu diferite tipuri de tumori, 3 pacienți cu metastaze cerebrale din 91 (3,3%) au prezentat sângerări la nivelul SNC (toate de Grad 4) când au fost tratați cu bevacizumab, comparativ cu un caz (Grad 5) din 96 de pacienți (1%) care nu au fost expuși la bevacizumab. În două studii finalizate ulterior, la pacienții cu metastaze cerebrale tratate (care au inclus în jur de 800 de pacienți), la momentul analizei interimare de siguranță, a fost raportat un caz de hemoragie de Grad 2 la nivelul SNC din 83 de subiecți tratați cu bevacizumab (1,2%) (NCI-CTCAE versiunea 3).

În toate studiile clinice, hemoragia cutaneo-mucoasă a fost observată la până la 50% dintre pacienții tratați cu bevacizumab. Cel mai frecvent eveniment raportat a fost epistaxis de Grad 1 NCI-CTCAE versiunea 3 care a avut o durată de mai puțin de 5 minute, s-a rezolvat fără intervenție medicală și nu a necesitat modificarea regimului de tratament cu bevacizumab. Datele de siguranță clinică sugerează că incidența hemoragiei cutaneo-mucoase minore (de exemplu, epistaxis) poate fi dependentă de doză.

Au existat, de asemenea, reacții mai puțin frecvente de hemoragii cutaneo-mucoase cu alte localizări, cum sunt sângerări gingivale sau vaginale.

Tromboembolism (vezi pct. 4.4)

Tromboembolism arterial

O creștere a incidenței reacțiilor tromboembolice arteriale a fost observată la pacienții tratați cu bevacizumab pentru diferite indicații terapeutice, inclusiv accidente vasculare cerebrale, infarct miocardic, accidente ischemice tranzitorii și alte reacții tromboembolice arteriale.

În studiile clinice, incidența generală a reacțiilor tromboembolice arteriale s-a situat până la 3,8% în brațele de tratament care conține bevacizumab, comparativ cu până la 2,1% în brațele de control cu chimioterapie. La 0,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat bevacizumab s-a raportat deces, comparativ cu 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat numai chimioterapie. Accidente vasculare cerebrale (inclusiv accidente ischemice tranzitorii) au fost raportate la până la 2,7% dintre pacienții tratați cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu până la 0,5% dintre pacienții tratați doar cu chimioterapie. Infarctul miocardic a fost raportat la până la 1,4% dintre pacienții tratați cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu până la 0,7% dintre pacienții tratați doar cu chimioterapie.

Într-un studiu clinic, AVF2192g, care a evaluat bevacizumab în asociere cu 5-fluorouracil/acid folinic, au fost incluși pacienți cu cancer colorectal metastazat care nu au fost candidați pentru tratament cu irinotecan. În acest studiu, reacțiile tromboembolice arteriale au fost observate la 11% (11/100) dintre pacienți, comparativ cu 5,8% (6/104) în grupul de control cu chimioterapie.

Tromboembolism venos

În studiile clinice, incidența reacțiilor tromboembolice venoase a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat bevacizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu cei cărora li s-a administrat numai chimioterapie de control. Reacțiile tromboembolice venoase includ tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar și tromboflebită.

În studiile clinice pentru indicații terapeutice diferite, incidența generală a reacțiilor tromboembolice venoase a variat de la 2,8% până la 17,3% dintre pacienții tratați cu bevacizumab, comparativ cu 3,2% până la 15,6% în brațele de control.

Reacțiile tromboembolice venoase de Grad 3-5 (NCI-CTCAE versiunea 3) au fost raportate la până la 7,8% dintre pacienții tratați cu chimioterapie plus bevacizumab, comparativ cu până la 4,9% dintre pacienții tratați numai cu chimioterapie (diferite indicații, excluzând cancerul de col uterin persistent, recurent sau metastazat).

Într-un studiu clinic desfășurat la paciente cu cancer de col uterin persistent, recurent sau metastazat (studiul GOG-0240), s-au raportat evenimente tromboembolice venoase de grad 3-5 la până la 15,6% dintre pacientele tratate cu bevacizumab în asociere cu paclitaxel și cisplatină, comparativ cu până la 7,0% dintre pacientele tratate cu paclitaxel și cisplatină.

Pacienții care au prezentat o reacție tromboembolică venoasă pot prezenta un risc mai mare de recurență dacă li se administrează bevacizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ numai cu chimioterapie.

Insuficiență cardiacă congestivă (ICC)

În studiile clinice cu bevacizumab, insuficiența cardiacă congestivă (ICC) a fost observată pentru toate indicațiile terapeutice legate de cancer studiate până acum, dar a apărut, în principal, la pacienții cu cancer mamar metastazat. În patru studii clinice de fază III (AVF2119g, E2100, BO17708 și AVF3694g), la pacienții cu cancer mamar metastazat, a fost raportată ICC de Grad 3 (NCI-CTCAE versiunea 3) sau mai mare la până la 3,5% dintre pacienții tratați cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu până la 0,9% în brațele de control. La pacienții din studiul AVF3694g cărora li s-au administrat antraciline concomitent cu bevacizumab, incidențele ICC de Grad 3 sau mai mare pentru brațele respective de tratament cu bevacizumab și de control au fost similare cu cele din alte studii efectuate pentru cancerul mamar metastazat: 2,9% în brațul cu antraciline + bevacizumab și 0% în brațul cu antraciline + placebo. În plus, în studiul AVF3694g incidențele tuturor gradelor de ICC au fost similare între brațele de tratament cu antraciline + bevacizumab (6,2%) și cel cu antraciline + placebo (6,0%).

Majoritatea pacienților care au dezvoltat ICC în timpul studiilor cu CMm au prezentat ameliorarea simptomelor și/sau a funcției ventriculului stâng ca urmare a tratamentului medical corespunzător.

În majoritatea studiilor clinice cu bevacizumab, pacienții cu ICC preexistentă, clasa II-IV NYHA (New York Heart Association) au fost excluși, prin urmare nu există informații disponibile privind riscul ICC la această grupă de pacienți.

Expunerea anterioară la antraciline și/sau radioterapia anterioară la nivelul peretelui toracic pot fi factori de risc potențiali pentru dezvoltarea ICC.

În studiile clinice la pacienții cu limfom difuz cu celule B mari la care s-a administrat bevacizumab cu o doză cumulativă de doxorubicină mai mare de 300 mg/m² a fost observată o incidență crescută a ICC. Acest studiu clinic de fază III a comparat rituximab/ciclofosamidă/doxorubicină/vincristină/prednison (R-CHOP) plus bevacizumab cu R-CHOP fără bevacizumab. În timp ce incidența ICC a fost, în ambele brațe, peste cea observată anterior în terapia cu doxorubicină, rata a fost mai mare în brațul R-CHOP plus bevacizumab. Aceste rezultate sugerează că, pentru pacienții expuși la doze cumulative de doxorubicină mai mari de 300 mg/m² atunci când este asociată cu bevacizumab, trebuie avute în vedere observarea clinică atentă și evaluări cardiace adecvate.

Reacții de hipersensibilitate(inclusiv socul anafilactic)/reacții la administrarea perfuziei (vezi pct. 4.4 și Experiența după punerea pe piață de mai jos)

În unele studii clinice au fost raportate mai frecvent reacții anafilactice și de tip anafilactoid la pacienții tratați cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie, decât la cei la care se administrează doar chimioterapie. Incidența acestor reacții în câteva studii clinice cu bevacizumab este frecventă (până la 5% la pacienții tratați cu bevacizumab).

Infecții

Într-un studiu clinic desfășurat la paciente cu cancer de col uterin persistent, recurent sau metastazat (studiul GOG-0240), s-au raportat infecții de grad 3-5 la până la 24% dintre pacientele tratate cu bevacizumab în asociere cu paclitaxel și topotecan, comparativ cu până la 13% dintre pacientele tratate cu paclitaxel și topotecan.

Insuficiență ovariană/fertilitate (vezi pct. 4.4 și 4.6)

În NSABP C-08, un studiu de fază III cu bevacizumab în tratamentul adjuvant la pacienți cu cancer de colon, la 295 de femei în premenopauză, a fost evaluată incidența cazurilor noi de insuficiență ovariană, definită ca prezența amenoreei pe o perioadă de 3 luni sau mai mare, valorile FSH ≥ 30 mUI/ml și un test de sarcină β -HCG seric negativ. Noi cazuri de insuficiență ovariană au fost raportate la 2,6% dintre pacientele din grupul de tratament cu mFOLFOX-6, comparativ cu 39% din grupul de tratament cu mFOLFOX-6 + bevacizumab. După întreruperea tratamentului cu bevacizumab, funcția ovariană s-a restabilit la 86,2% dintre femeile evaluate. Efectele pe termen lung ale tratamentului cu bevacizumab asupra fertilității nu sunt cunoscute.

Modificări ale testelor de laborator

Scăderea numărului neutrofilelor, scăderea numărului leucocitelor și prezența proteinelor în urină pot fi asociate cu tratamentul cu bevacizumab.

În studiile clinice, la pacienții cărora li s-a administrat bevacizumab, următoarele modificări de Grad 3 și 4 (NCI-CTCAE versiunea 3) ale probelor de laborator au apărut cu o diferență de cel puțin 2%, comparativ cu grupurile corespunzătoare de control: hiperglicemie, scădere a valorii hemoglobinei, hiperkaliemie, hiponatremie, scădere a numărului de leucocite și creștere a ratei internaționale normalizate (INR).

Studiile clinice au arătat că valorile crescute tranzitoriu ale concentrației plasmatice a creatininei (variind între 1,5 – 1,9 ori față de nivelul de la momentul inițial), atât cu, cât și fără proteinurie, se asociază cu utilizarea de bevacizumab. Creșterea observată a concentrației plasmatice a creatininei nu s-a asociat cu o incidență mai mare a manifestărilor clinice de insuficiență renală la pacienții tratați cu bevacizumab.

Alte grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

În studiile clinice randomizate, vârsta > 65 de ani a pacienților a fost asociată cu un risc crescut de dezvoltare a reacțiilor tromboembolice arteriale, inclusiv accidente vasculare cerebrale (AVC), accidente ischemice tranzitorii (AIT) și infarct miocardic (IM). Alte reacții cu o frecvență mai mare, observate la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, au fost leucopenie și trombocitopenie de Grad 3-4 (NCI-CTCAE versiunea 3); și neutropenie de toate gradele, diaree, greață, cefalee și fatigabilitate, comparativ cu pacienții cu vârsta ≤ 65 de ani tratați cu bevacizumab (vezi pct. 4.4 și 4.8 la Tromboembolism). Într-un studiu clinic, incidența cazurilor de hipertensiune arterială de grad ≥ 3 a fost de două ori mai mare la pacienții cu vârsta > 65 de ani, decât la grupul cu pacienți mai tineri (< 65 de ani). Într-un studiu efectuat la paciente cu cancer ovarian recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină, au fost raportate, de asemenea, cazuri de alopecie, inflamație a mucoaselor, neuropatie senzitivă periferică, proteinurie și hipertensiune arterială, care au apărut cu o frecvență mai mare cu cel puțin 5% în brațul de tratament cu CT + BV, la pacientele tratate cu bevacizumab cu vârsta ≥ 65 de ani, comparativ cu pacientele tratate cu bevacizumab cu vârsta < 65 de ani.

Nu s-a observat o creștere a incidenței altor reacții, inclusiv perforație gastro-intestinală, complicații ale cicatrizării plăgilor, insuficiență cardiacă congestivă și hemoragie la pacienții vârstnici (> 65 de ani) cărora li s-a administrat bevacizumab, comparativ cu cei cu vârsta ≤ 65 de ani tratați cu

bevacizumab.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea bevacizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

În studiul BO25041 efectuat cu bevacizumab asociat cu radioterapie (RT) postoperatorie și terapie adjuvantă și concomitentă cu temozolomid utilizată la copii și adolescenți nou-diagnosticați cu gliom de grad înalt cerebelar sau peduncular, localizat supratentorial sau infratentorial, profilul de siguranță a fost comparabil cu cel observat în alte tipuri de tumori la pacienți adulți tratați cu bevacizumab.

În studiul BO20924 cu bevacizumab și standardul actual de îngrijire pentru rabdomiosarcom și sarcom de țesuturi moi altul decât rabdomiosarcom, profilul de siguranță la copii tratați cu bevacizumab a fost comparabil cu cel observat la adulții tratați cu bevacizumab.

Bevacizumab nu este aprobat pentru utilizarea la pacienții cu vârsta sub 18 ani. Raportările publicate în literatura de specialitate prezintă cazuri de osteonecroză alta decât cea maxilară la pacienții cu vârsta sub 18 ani tratați cu bevacizumab.

Experiența după punerea pe piață

Tabelul 3 Reacții adverse raportate după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacții (frecvența*)
Infecții și infestări	Fasceită necrozantă, de regulă ca o consecință a complicațiilor cicatrizării plăgilor, perforații gastro-intestinale sau formare de fistule (rar) (vezi, de asemenea, pct. 4.4)
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate și reacții la administrarea perfuziei (frecvente) cu următoarele manifestări asociate posibile: dispnee/dificultate la respirație, hiperemie facială/eritem/erupție cutanată tranzitorie, hipotensiune sau hipertensiune arterială, scăderea saturației de oxigen, durere toracică, frisoane și greață/vărsături (vezi, de asemenea pct. 4.4 și Reacții de hipersensibilitate/reacții la administrarea perfuziei de mai sus). Socul anafilactic (rare) (vezi de asemenea pct. 4.4)
Tulburări ale sistemului nervos	Encefalopatie hipertensivă (foarte rar) (vezi de asemenea pct. 4.4 și Hipertensiune arterială la pct. 4.8) Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR), (rar) (vezi de asemenea pct. 4.4)
Tulburări vasculare	Microangiopatie trombotică renală, care se poate manifesta clinic prin proteinurie (cu frecvență necunoscută), cu sau fără administrarea concomitentă de sunitinib. Pentru informații suplimentare privind proteinuria vezi pct. 4.4 și Proteinurie la pct. 4.8.
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Perforație de sept nazal (cu frecvență necunoscută) Hipertensiune pulmonară (cu frecvență necunoscută) Disfonie (frecvent)
Tulburări gastro-intestinale	Ulcer gastro-intestinal (cu frecvență necunoscută)
Tulburări hepatobiliare	Perforație a vezicii biliare (cu frecvență necunoscută)

Aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacții (frecvență*)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	La pacienții tratați cu bevacizumab au fost raportate cazuri de osteonecroză de maxilar (ONM), majoritatea dintre acestea apărând la pacienții la care s-au identificat factori de risc pentru ONM, în special expunerea la bifosfonați administrați intravenos și/sau antecedente de afecțiuni dentare care au necesitat intervenții stomatologice invazive (vezi de asemenea pct. 4.4).
	S-au raportat cazuri de osteonecroză, alta decât cea maxilară la copiii și adolescenții tratați cu bevacizumab (vezi pct. 4.8, Copii și adolescenți).
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice	S-au raportat cazuri de anomalii fetale la femei tratate cu bevacizumab administrat în monoterapie sau în asociere cu medicamente chimioterapice cunoscute ca având proprietăți embriotoxice (vezi pct. 4.6).

*dacă este specificat, frecvența provine din datele din studiul clinic

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cea mai mare doză testată la om (20 mg/kg greutate corporală, administrată intravenos la interval de 2 săptămâni) a fost asociată cu migrenă severă la câțiva pacienți.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice și imunomodulatoare, agenți antineoplazici, alți agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01FG01

Zirabev este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acțiune

Bevacizumab se leagă de factorul de creștere endotelial vascular (FCEV), factorul cheie al vasculogenezei și angiogenezei, și în consecință, inhibă legarea FCEV de receptorii săi Flt-1 (R FCEV-1) și KDR (FCEV-2), la suprafața celulelor endoteliale. Neutralizarea activității biologice a FCEV determină regresia vascularizării tumorilor, normalizează vascularizația tumorală rămasă și inhibă formarea unei noi vascularizații tumorale, inhibând astfel creșterea tumorală.

Efecte farmacodinamice

Administrarea de bevacizumab sau a anticorpului parental murinic în modele de cancer xenotransplantate la șoareci fără blană a determinat o activitate antitumorală extensivă față de cancerile umane, inclusiv cel de colon, mamă, pancreas și prostată. Progresia metastatică a bolii a fost inhibată și a fost redusă permeabilitatea microvasculară.

Eficacitate clinică

Carcinom metastazat de colon sau rect (CmCR)

Siguranța și eficacitatea dozei recomandate (5 mg/kg la interval de două săptămâni) în carcinomul metastazat de colon sau rect au fost studiate în trei studii clinice randomizate, controlate cu comparator activ, în asociere cu chimioterapie de primă linie cu fluoropirimidină. Bevacizumab a fost asociat cu două regimuri chimioterapeutice:

- AVF2107g: o schemă săptămânală cu irinotecan/5-fluorouracil în bolus/acid folinic (IFL) pentru un total de 4 săptămâni la fiecare ciclu de 6 săptămâni (regimul Saltz).
- AVF0780g: în asociere cu 5-fluorouracil în bolus/acid folinic (5-FU/FA) pentru un total de 6 săptămâni la fiecare ciclu de 8 săptămâni (regimul Roswell Park).
- AVF2192g: în asociere cu 5-FU în bolus/FA pentru un total de 6 săptămâni la fiecare ciclu de 8 săptămâni (regimul Roswell Park) la pacienții care nu au fost candidați optimi pentru tratament cu irinotecan de primă linie.

Trei studii clinice suplimentare cu bevacizumab au fost efectuate la pacienții cu CmCR: tratamentul de primă linie (NO16966), tratament de a doua linie la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior bevacizumab (E3200) și tratament de a doua linie la pacienții cărora li s-a administrat anterior bevacizumab și la care a apărut progresia bolii după tratamentul de primă linie (ML18147). În aceste studii clinice, bevacizumab a fost administrat în următoarele regimuri de dozaj, în asociere cu FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatină), XELOX (capecitabină/oxaliplatină) și fluoropirimidină/irinotecan și fluoropirimidină/oxaliplatină:

- NO16966: bevacizumab 7,5 mg/kg greutate corporală la interval de 3 săptămâni, în asociere cu capecitabină administrată oral și oxaliplatină administrată intravenos (XELOX) sau bevacizumab 5 mg/kg la interval de 2 săptămâni, în asociere cu leucovorin plus 5-fluorouracil în bolus, urmat de perfuzie cu 5-fluorouracil, cu oxaliplatină administrată intravenos (FOLFOX-4).
- E3200: 10 mg/kg greutate corporală la interval de 2 săptămâni, în asociere cu leucovorin și 5-fluorouracil administrat în bolus, urmat de perfuzie cu 5-fluorouracil, cu oxaliplatină administrată intravenos (FOLFOX-4), la pacienții netratați anterior cu bevacizumab.
- ML18147: bevacizumab 5,0 mg/kg greutate corporală la interval de 2 săptămâni sau bevacizumab 7,5 mg/kg greutate corporală la interval de 3 săptămâni, în asociere cu fluoropirimidină/irinotecan sau fluoropirimidină/oxaliplatină, la pacienții la care a apărut progresia bolii după tratamentul de primă linie cu bevacizumab. Regimul terapeutic conținând irinotecan sau oxaliplatină a fost modificat în funcție de utilizarea anterioară a oxaliplatinei, respectiv a irinotecanului, ca tratament de primă linie.

AVF2107g

Acesta a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ, care a evaluat bevacizumab în asociere cu IFL ca tratament de primă linie pentru carcinom metastazat de colon sau rect. Opt sute treisprezece pacienți au fost randomizați pentru a li se administra IFL + placebo (Brațul 1) sau IFL + bevacizumab (5 mg/kg la interval de 2 săptămâni, Brațul 2). Unui al treilea grup de 110 pacienți i s-a administrat 5-FU/FA + bevacizumab în bolus (Brațul 3). Înrolarea în Brațul 3 a fost întreruptă, așa cum era specificat inițial, din momentul în care siguranța bevacizumab cu regimul IFL a fost stabilită și considerată acceptabilă. Toate tratamentele au continuat până la progresia bolii. Vârsta medie generală a fost de 59,4 ani; 56,6% dintre pacienți aveau o valoare a statusului de performanță ECOG de 0, 43% dintre pacienți o valoare de 1 și 0,4% dintre pacienți aveau valoarea 2. 15,5% dintre pacienți fuseseră supuși anterior radioterapiei și 28,4% chimioterapiei.

Criteriul principal de evaluare a eficacității studiului a fost supraviețuirea globală. Adăugarea

bevacizumab la IFL a condus la creșteri semnificative statistic ale supraviețuirii globale, supraviețuirii fără progresia bolii și ratei globale de răspuns (vezi Tabelul 4). Beneficiul clinic, măsurat prin supraviețuirea globală, a fost observat în toate subgrupurile de pacienți specificate inițial, inclusiv în cele definite prin vârstă, sex, status de performanță, localizarea tumorii primare, numărul de organe implicate și durata bolii metastazate.

Rezultatele de eficacitate ale bevacizumab în asociere cu chimioterapie IFL sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4 Rezultate de eficacitate pentru studiul AVF2107g

	AVF2107g	
	Brațul 1 IFL + placebo	Brațul 2 IFL + bevacizumab ^a
Număr de pacienți	411	402
Supraviețuire globală		
Timp mediu (luni)	15,6	20,3
ÎI 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Rata de risc ^b	0,660 (valoarea p = 0,00004)	
Supraviețuire fără progresie a bolii		
Timp mediu (luni)	6,2	10,6
Rata de risc	0,54 (valoarea p < 0,0001)	
Rata globală de răspuns		
Rata (%)	34,8	44,8
	(valoarea p = 0,0036)	

^a 5 mg/kg la interval de 2 săptămâni.

^b Referitor la brațul de control.

În rândul celor 110 pacienți randomizați în Brațul 3 (5-FU/FA + bevacizumab) înainte de întreruperea tratamentului în acest braț, supraviețuirea globală medie a fost de 18,3 luni, iar supraviețuirea fără progresia bolii medie a fost de 8,8 luni.

AVF2192g

Acesta a fost un studiu de fază II randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ, care a evaluat eficacitatea și siguranța bevacizumab în asociere cu 5-FU/FA ca tratament de primă linie pentru cancer colorectal metastazat la pacienți care nu au fost candidați optimi pentru tratamentul de primă linie cu irinotecan. O sută cinci pacienți au fost randomizați către brațul cu 5-FU/FA + placebo și 104 pacienți către brațul cu 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg la interval de 2 săptămâni). Toate tratamentele au continuat până la progresia bolii. Adăugarea bevacizumab 5 mg/kg la interval de 2 săptămâni la 5-FU/FA a condus la rate de răspuns obiectiv mai mari, o supraviețuire fără progresie a bolii semnificativ mai lungă și o tendință de supraviețuire mai lungă, comparativ cu administrarea numai a chimioterapiei cu 5-FU/FA.

AVF0780g

Acesta a fost un studiu clinic de fază II, randomizat, controlat cu comparator activ, în regim deschis, care a investigat bevacizumab în asociere cu 5-FU/FA ca tratament de primă linie al cancerului colorectal metastazat. Vârsta medie a fost de 64 de ani. La 19% dintre pacienți li se administrase anterior chimioterapie și la 14% radioterapie. Șaptezeci și unu de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra 5-FU în bolus/FA sau 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg la interval de 2 săptămâni). Unui al treilea grup de 33 de pacienți i s-a administrat 5-FU/FA + bevacizumab în bolus (10 mg/kg la interval de 2 săptămâni). Pacienții au fost tratați până la progresia bolii. Criteriile de evaluare finale principale ale studiului au fost rata de răspuns obiectiv și supraviețuirea fără progresie a bolii. Adăugarea bevacizumab 5 mg/kg la interval de două săptămâni la 5-FU/FA a condus la rate de răspuns obiectiv mai mari, o supraviețuire fără progresie a bolii mai lungă și o

tendință de supraviețuire mai lungă comparativ cu administrarea numai a chimioterapiei cu 5-FU/FA (vezi Tabelul 5). Aceste date de eficacitate sunt în concordanță cu rezultatele din studiul AVF2107g.

Datele de eficacitate din studiile AVF0780g și AVF2192g care au investigat bevacizumab în asociere cu chimioterapia cu 5-FU/FA sunt rezumate în Tabelul 5.

Tabelul 5 Rezultate de eficacitate pentru studiile AVF0780g și AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Număr de pacienți	36	35	33	105	104
Supraviețuire globală					
Timp mediu (luni)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
ÎI 95%				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Rata de risc ^c	-	0,52	1,01		0,79
Valoarea p		0,073	0,978		0,16
Supraviețuire fără progresie a bolii					
Timp mediu (luni)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Rata de risc		0,44	0,69		0,5
Valoarea p	-	0,0049	0,217		0,0002
Rata globală de răspuns					
Rata (procent)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
ÎI 95%	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
Valoarea p		0,029	0,43		0,055
Durata răspunsului					
Timp mediu (luni)	NA	9,3	5,0	6,8	9,2
Percentila 25–75 (luni)	5,5 – NA	6,1 – NA	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

^a5 mg/kg la interval de 2 săptămâni.

^b10 mg/kg la interval de 2 săptămâni.

^cReferitor la brațul de control.

NA = nu a fost atins.

NO16966

Acest studiu clinic a fost un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb (pentru bevacizumab), care a investigat bevacizumab 7,5 mg/kg în asociere cu capecitabină administrată oral și oxaliplatină intravenos (XELOX), administrat după schema terapeutică de 3 săptămâni; sau bevacizumab 5 mg/kg în asociere cu leucovorin și 5-fluorouracil administrat în bolus, urmat de perfuzie cu 5-fluorouracil, cu oxaliplatină administrată intravenos (FOLFOX-4), administrat după schema terapeutică de 2 săptămâni. Studiul a avut două părți: o parte, inițial în regim deschis, cu 2 brațe (Partea I) în care pacienții au fost randomizați în două grupuri de tratament (XELOX și FOLFOX-4) și ulterior o parte factorială cu 4 brațe 2 x 2 (Partea II), în care pacienții au fost randomizați în patru grupuri de tratament (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). În Partea a II-a a studiului repartizarea tratamentului cu bevacizumab a fost făcută dublu-orb.

Aproximativ 350 de pacienți au fost randomizați în fiecare dintre cele 4 brațe ale studiului în Partea a II-a a studiului.

Tabelul 6 Regimuri terapeutice în studiul NO16966 (CmCR)

	Tratament	Doza inițială	Schemă
FOLFOX-4 sau FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatină	85 mg/m ² intravenos 2 ore	Oxaliplatină în ziua 1
	Leucovorin		Leucovorin în ziua 1 și 2
	5-Fluorouracil	200 mg/m ² intravenos 2 ore 400 mg/m ² intravenos în bolus 600 mg/m ² intravenos 22 ore	5-fluorouracil intravenos în bolus/perfuzie, fiecare în zilele 1 și 2
	Placebo sau bevacizumab	5 mg/kg intravenos 30 – 90 min	Ziua 1, înainte de FOLFOX-4, la interval de 2 săptămâni
XELOX sau XELOX + bevacizumab	Oxaliplatină	130 mg/m ² intravenos 2 ore	Oxaliplatină în ziua 1
	Capecitabină	1000 mg/m ² oral, de două ori pe zi	Capecitabină administrată oral, de două ori pe zi, timp de 2 săptămâni (urmat de 1 săptămână fără tratament)
	Placebo sau bevacizumab	7,5 mg/kg intravenos 30 – 90 min	Ziua 1, înainte de XELOX, la interval de 3 săptămâni
5-Fluorouracil: injecție intravenoasă în bolus imediat după leucovorin			

Criteriul principal de evaluare a eficacității studiului a fost durata supraviețuirii fără progresie a bolii. În acest studiu, au existat două criterii principale: demonstrarea faptului că XELOX nu a fost inferior FOLFOX-4 și demonstrarea faptului că bevacizumab, în asociere cu chimioterapia cu FOLFOX-4 sau XELOX, a fost superior chimioterapiei administrate singure. Ambele criterii principale au fost îndeplinite:

- A fost demonstrată non-inferioritatea brațelor cu terapie conținând XELOX, comparativ cu brațele cu terapie conținând FOLFOX-4, în comparația generală, în termeni de supraviețuire fără progresia bolii și supraviețuirea globală la populația eligibilă conform protocolului.
- A fost demonstrată superioritatea brațelor la care s-a administrat bevacizumab, față de brațele la care s-a administrat numai chimioterapie, în comparația generală, în termeni de supraviețuire fără progresia bolii la populația IT (Tabelul 7).

Analizele secundare ale SFP, pe baza evaluării răspunsului „în tratament”, au confirmat beneficiul clinic semnificativ superior pentru pacienții tratați cu bevacizumab (analizele sunt prezentate în Tabelul 7) și au fost în concordanță cu beneficiul semnificativ statistic observat în analiza globală a datelor.

Tabelul 7 Rezultate cheie de eficacitate pentru analiza de superioritate (populația IT, studiul NO16966)

Criteriul final (luni)	FOLFOX-4 sau XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 sau XELOX + bevacizumab (n = 699)	Valoarea p
Criteriul final principal			
SFP medie**	8,0	9,4	0,0023
Rata de risc (Î 97,5%) ^a	0,83 (0,72 – 0,95)		
Criteriile finale secundare			
SFP medie (în tratament)**	7,9	10,4	< 0,0001
Rata de risc (Î 97,5%)	0,63 (0,52 – 0,75)		
Rata globală de răspuns (evaluarea investigatorului)**	49,2%	46,5%	
Supraviețuirea globală medie*	19,9	21,2	0,0769
Rata de risc (Î 97,5%)	0,89 (0,76 – 1,03)		

*Analiza supraviețuirii globale la data limită clinică 31 ianuarie 2007

**Analiza primară la data limită clinică 31 ianuarie 2006

^aReferitor la brațul de control

În subgrupul de tratament cu FOLFOX, valoarea mediană a SFP a fost de 8,6 luni pentru placebo și 9,4 luni pentru pacienții tratați cu bevacizumab, RR = 0,89, Î 97,5% = [0,73; 1,08]; valoarea p = 0,1871, rezultatele corespunzătoare pentru subgrupul de tratament cu XELOX fiind de 7,4 față de 9,3 luni, RR = 0,77, Î 97,5% = [0,63; 0,94]; valoarea p = 0,0026.

Valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 20,3 luni pentru placebo și 21,2 luni pentru pacienții tratați cu bevacizumab, în subgrupul de tratament cu FOLFOX, RR = 0,94, Î 97,5% = [0,75; 1,16]; valoarea p = 0,4937, rezultatele corespunzătoare pentru subgrupul de tratament cu XELOX fiind de 19,2 față de 21,4 luni, RR = 0,84, Î 97,5% = [0,68; 1,04]; valoarea p = 0,0698.

ECOG E3200

Acesta a fost un studiu de fază III, în regim deschis, randomizat, controlat cu comparator activ, care a investigat bevacizumab 10 mg/kg în asociere cu leucovorin și 5-fluorouracil administrat în bolus și apoi perfuzie cu 5-fluorouracil cu oxaliplatină intravenos (FOLFOX-4), administrat după schema terapeutică la 2 săptămâni, la pacienții cu cancer colorectal avansat, tratați anterior (tratament de linia a doua). În brațele cu chimioterapie, în regimul conținând FOLFOX-4 s-au utilizat aceleași doze și aceeași schemă prezentate în Tabelul 6 pentru studiul NO16966.

Criteriul principal de evaluare a eficacității studiului a fost supraviețuirea globală, definită ca timpul de la randomizare până la deces de orice cauză. Au fost randomizați opt sute douăzeci și nouă de pacienți (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 și 244 bevacizumab în monoterapie). Adăugarea de bevacizumab la FOLFOX-4 a condus la o prelungire a supraviețuirii semnificativă statistic. Au fost, de asemenea, observate îmbunătățiri semnificative statistic ale supraviețuirii fără progresia bolii și ale ratei de răspuns obiectiv (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8 Rezultate de eficacitate pentru studiul E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab ^a
Număr de pacienți	292	293
Supraviețuire globală		
Mediana (luni)	10,8	13,0
ÎI 95%	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Rata de risc ^b	0,751 (valoarea p = 0,0012)	
Supraviețuire fără progresie a bolii		
Mediana (luni)	4,5	7,5
Rata de risc	0,518 (valoarea p < 0,0001)	
Rata de răspuns obiectiv		
Rata	8,6%	22,2%
	(valoarea p < 0,0001)	

^a10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni^bReferitor la brațul de control

Nu a fost observată o diferență semnificativă a duratei supraviețuirii globale între pacienții cărora li s-a administrat bevacizumab în monoterapie, comparativ cu pacienții tratați cu FOLFOX-4. Supraviețuirea fără progresia bolii și rata de răspuns obiectiv au fost inferioare în brațul cu bevacizumab în monoterapie, comparativ cu brațul cu FOLFOX-4.

ML18147

Acesta a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, în regim deschis, controlat, care a investigat administrarea de bevacizumab 5,0 mg/kg la interval de 2 săptămâni sau 7,5 mg/kg la interval de 3 săptămâni, în asociere cu chimioterapie conținând fluoropirimidină, față de chimioterapia pe bază de fluoropirimidină în monoterapie, la pacienții cu CmCR care au prezentat progresia bolii după tratamentul cu un regim conținând bevacizumab ca primă linie.

Pacienții cu CmCR confirmat histologic și la care a apărut progresia bolii au fost randomizați 1:1 în decurs de 3 luni după întreruperea tratamentului de primă linie cu bevacizumab, pentru a li se administra chimioterapie pe bază de fluoropirimidină/oxaliplatină sau fluoropirimidină/irinotecan (chimioterapie modificată în funcție de chimioterapia de primă linie), cu sau fără bevacizumab. Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea globală, definită ca timpul de la randomizare până la decesul de orice cauză.

În total au fost randomizați 820 de pacienți. Adăugarea bevacizumab la chimioterapia pe bază de fluoropirimidină a condus la o prelungire semnificativă statistic a supraviețuirii la pacienții cu CmCR a căror boală a progresat în cazul administrării unui regim de primă linie conținând bevacizumab (IT = 819) (vezi Tabelul 9).

Tabelul 9 Rezultate de eficacitate din studiul ML18147 (populația IT)

	ML18147	
	Chimioterapie pe bază de fluoropirimidină/irinotecan sau fluoropirimidină/oxaliplatină	Chimioterapie pe bază de fluoropirimidină/irinotecan sau fluoropirimidină/oxaliplatină + bevacizumab ^a
Număr de pacienți	410	409
<u>Supraviețuirea globală</u>		
Mediana (luni)	9,8	11,2
Rata de risc (interval de încredere 95%)	0,81 (0,69, 0,94) (valoarea p = 0,0062)	
<u>Supraviețuirea fără progresia bolii</u>		
Mediana (luni)	4,1	5,7
Rata de risc (interval de încredere 95%)	0,68 (0,59, 0,78) (valoarea p < 0,0001)	
<u>Rata de răspuns obiectiv (RRO)</u>		
Pacienți incluși în analiză	406	404
Rata	3,9%	5,4%
	(valoarea p = 0,3113)	

^a5,0 mg/kg la interval de 2 săptămâni sau 7,5 mg/kg la interval de 3 săptămâni

Au fost, de asemenea, observate îmbunătățiri semnificative statistice ale supraviețuirii fără progresia bolii. Rata de răspuns obiectiv a fost scăzută în ambele brațe de tratament și diferența nu a fost semnificativă.

Studiul E3200 a utilizat o doză de bevacizumab echivalentă cu 5 mg/kg și săptămână la pacienții netratați anterior cu bevacizumab, în timp ce în studiul ML18147 a utilizat o doză de bevacizumab echivalentă cu 2,5 mg/kg și săptămână la pacienții tratați anterior cu bevacizumab. O comparație încrucișată a datelor de eficacitate și siguranță este limitată din cauza diferențelor dintre aceste studii, în special legate de grupele de pacienți, expunerea anterioară la bevacizumab și a regimurilor chimioterapice. Ambele doze echivalente de bevacizumab de 5 mg/kg și săptămână și 2,5 mg/kg și săptămână au oferit un beneficiu semnificativ statistic privind SG (RR 0,751 în studiul E3200; RR 0,81 în studiul ML18147) și SFP (RR 0,518 în studiul E3200; RR 0,68 în studiul ML18147). În ceea ce privește siguranța, a existat o incidență globală mai mare a evenimentelor adverse de Grad 3-5 în studiul E3200, comparativ cu studiul ML18147.

Cancer mamar metastazat (CMm)

Două studii clinice de fază III ample au fost realizate pentru a investiga efectul tratamentului cu bevacizumab în asociere cu două medicamente citotoxice individuale, măsurat prin criteriul principal final de evaluare SFP. În ambele studii a fost observată o îmbunătățire clinic și statistic semnificativă în SFP.

Rezultatele SFP pentru agenții chimioterapici individuali incluși în indicație sunt rezumate mai jos:

- Studiul E2100 (paclitaxel)
 - Valoarea mediană a SFP a crescut la 5,6 luni, RR 0,421 (p < 0,0001, ÎI 95% 0,343; 0,516)
- Studiul AVF3694g (capecitabină)
 - Valoarea mediană a SFP a crescut la 2,9 luni, RR 0,69 (p = 0,0002, ÎI 95% 0,56; 0,84)

Detalii suplimentare și rezultatele fiecărui studiu sunt prezentate mai jos.

ECOG E2100

Studiul E2100 a fost un studiu clinic în regim deschis, randomizat, cu comparator activ, multicentric, care a evaluat bevacizumab în asociere cu paclitaxel la pacienții cu cancer mamar recidivat local sau metastazat, netratați anterior cu chimioterapie pentru recidiva locală și boala metastatică. Pacienții au fost randomizați către paclitaxel în monoterapie (90 mg/m² intravenos timp de o oră, o dată pe săptămână, timp de trei din patru săptămâni) sau în asociere cu bevacizumab (10 mg/kg perfuzie intravenoasă, la interval de două săptămâni). A fost permisă terapia hormonală anterioară pentru tratamentul bolii metastazate. Terapia adjuvantă cu taxani a fost permisă numai dacă s-a încheiat cu cel puțin 12 luni înainte de intrarea în studiu. Din cei 722 de pacienți din studiu, majoritatea au avut boală HER2 negativă (90%), cu un număr mic de pacienți cu status necunoscut (8%) sau pozitiv pentru receptorii HER2 confirmat (2%), care au fost anterior în tratament sau considerați neeligibili pentru terapia cu trastuzumab. Mai mult, 65% dintre pacienți au urmat tratament cu chimioterapie adjuvantă, inclusiv 19% pacienți care au urmat terapie anterioară cu taxani și 49% terapie anterioară cu antraciclina. Pacienții cu metastaze la nivelul sistemului nervos central, inclusiv cei tratați anterior sau cu leziuni cerebrale rezecate, au fost excluși.

În studiul E2100, pacienții au fost tratați până la progresia bolii. În situațiile în care întreruperea precoce a chimioterapiei a fost necesară, tratamentul cu bevacizumab ca agent unic a fost continuat până la progresia bolii. Caracteristicile pacienților au fost similare în brațele de tratament. Criteriul final principal al acestui studiu a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), pe baza evaluării investigatorilor studiului clinic privind progresia bolii. În plus, a fost efectuată o analiză independentă a criteriului final principal. Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10 Rezultate de eficacitate pentru studiul E2100

Supraviețuire fără progresie a bolii				
	Evaluarea investigatorului*		Evaluarea IRF	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/bevacizu mab (n = 368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/bevacizumab (n = 368)
SFP medie (luni)	5,8	11,4	5,8	11,3
Rata de risc (Î 95%)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
Valoarea p	< 0,0001		< 0,0001	
Ratele de răspuns (pentru pacienții cu boală măsurabilă)				
	Evaluarea investigatorului		Evaluarea IRF	
	Paclitaxel (n = 273)	Paclitaxel/bevacizu mab (n = 252)	Paclitaxel (n = 243)	Paclitaxel/bevacizu mab (n = 229)
% pacienți cu răspuns obiectiv	23,4	48,0	22,2	49,8
Valoarea p	< 0,0001		< 0,0001	

*analiza primară

Supraviețuire globală		
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/bevacizumab (n = 368)
SG medie (luni)	24,8	26,5
Rata de risc (Î 95%)	0,869 (0,722; 1,046)	
Valoarea p	0,1374	

Beneficiul clinic al bevacizumab așa cum a fost măsurat prin SFP a fost observat la toate subgrupurile testate specificate anterior (inclusiv intervalul liber de boală, numărul localizărilor metastatice, administrarea anterioară de chimioterapie adjuvantă și statusul receptorilor pentru

estrogen (RE)).

AVF3694g

AVF3694g a fost un studiu clinic randomizat, controlat placebo, multicentric de fază III care a evaluat eficacitatea și siguranța administrării de bevacizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu chimioterapie plus placebo, ca tratament de primă linie pentru pacienții cu neoplasm mamar recidivant local sau metastazat cu un status negativ pentru receptorii HER2.

Alegerea chimioterapiei a fost lăsată la alegerea investigatorului înainte de repartizarea prin randomizare în raport de 2:1 pentru a se administra fie chimioterapie plus bevacizumab sau chimioterapie plus placebo. Alegerile chimioterapice au inclus capecitabină, taxani (paclitaxel legat de proteine, docetaxel), agenți pe bază de antracicline (doxorubicină/ciclofosfamidă, epirubicină/ciclofosfamidă, 5-fluorouracil/doxorubicină/ciclofosfamidă, 5-fluorouracil/epirubicină/ciclofosfamidă) administrate la interval de trei săptămâni (q3w). Bevacizumab sau placebo a fost administrat la o doză de 15 mg/kg la interval de trei săptămâni.

Acest studiu a inclus o fază de tratament orb, o fază post-progresie opțională de studiu deschis și o fază de urmărire de supraviețuire. În timpul fazei de tratament orb, pacienții au primit chimioterapie și medicamentul (bevacizumab sau placebo) la interval de 3 săptămâni până la progresia bolii, toxicitate legată de tratament sau moarte. În cazul progresiei documentate a bolii, pacienții care au intrat în faza opțională de regim deschis au putut primi bevacizumab în regim deschis împreună cu o gamă largă de linii de tratament secundare.

Rezultatele analizelor din punct de vedere statistic au fost evaluate independent de 1) pacienții la care s-a administrat capecitabină în asociere cu bevacizumab sau placebo, 2) pacienții la care s-a administrat chimioterapie pe bază de taxani sau pe bază de antracicline în asociere cu bevacizumab sau placebo. Criteriul principal final de evaluare al studiului a fost SFP în funcție de evaluarea investigatorului. Suplimentar, criteriul principal final de evaluare a fost de asemenea evaluat de către o comisie de analiză independentă (IRC).

Rezultatele acestui studiu din analiza definită a protocolului final pentru supraviețuirea fără progresie a bolii și ratele de răspuns sunt prezentate în Tabelul 11. Rezultatele dintr-o analiză exploratorie a supraviețuirii globale care a inclus o perioadă de urmărire în plus de 7 luni (aproximativ 46% dintre pacienți au decedat). Procentul de pacienți din fiecare braț la care s-a administrat bevacizumab în regim deschis a fost de 62,1% în brațul cu capecitabină + placebo și de 49,9% în brațul cu capecitabină + bevacizumab.

Tabelul 11 Rezultatele privind eficacitatea studiului clinic AVF3694g: – Capecitabină și Bevacizumab/Placebo (Cap+ Bevacizumab/Pl)

Supraviețuirea fără progresie a bolii*				
	Evaluarea investigatorului		Evaluarea IRC (Comisia de analiză independentă)	
	Cap + Pl (n = 206)	Cap + Bevacizumab (n = 409)	Cap + Pl (n =206)	Cap + Bevacizum ab (n = 409)
Valoarea mediană a SFP (luni)	5,7	8,6	6,2	9,8
Risc relativ față de brațul placebo (ÎÎ 95%)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
Valoarea p	0,0002		0,0011	
Ratele de răspuns (pentru pacienții cu boală cuantificabilă)*				
	Cap + Pl (n = 161)		Cap + Bevacizumab (n = 325)	
% pacienți cu răspuns obiectiv	23,6		35,4	
Valoarea p	0,0097			
Supraviețuirea globală*				
Rata de risc (ÎÎ 95%)	0,88 (0,69; 1,13)			
Valoarea p (exploratorie)	0,33			

^a 1000 mg/ m² de două ori pe zi, administrat pe cale orală timp de 14 zile, la interval de 3 săptămâni

^b Analiza stratificată include toate evenimentele de progresie și de moarte, cu excepția acelor unde tratamentul în afara protocolului (TFP) a fost inițiat înainte de progresia confirmată; datele de la acei pacienți au fost cenzurate la ultima evaluare a tumorii înainte de începerea TFP.

A fost efectuată o analiză nestratificată a SFP (evaluată de investigator) care nu a fost cenzurată pentru tratamentul în afara protocolului înainte de progresia bolii. Rezultatele acestor analize au fost foarte similare cu cele din rezultatele SFP primare.

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Tratamentul de primă linie al NSCLC non-scuamos în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină

Siguranța și eficacitatea administrării bevacizumab, în plus față de chimioterapia cu săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), a fost investigată în studiile E4599 și BO17704. În studiul E4599 a fost demonstrat un beneficiu privind supraviețuirea globală, cu o doză de bevacizumab de 15 mg/kg o dată la 3 săptămâni. Studiul BO17704 a demonstrat că ambele doze de bevacizumab, 7,5 mg/kg o dată la 3 săptămâni și 15 mg/kg o dată la 3 săptămâni, cresc supraviețuirea fără progresie a bolii și rata de răspuns.

E4599

E4599 a fost un studiu clinic în regim deschis, randomizat, controlat cu comparator activ, multicentric, care a evaluat tratamentul de primă linie cu bevacizumab la pacienții cu NSCLC avansat local (stadiul IIIB cu revărsat pleural malign), metastazat sau recurent, altul decât cel cu tipul histologic predominant scuamos.

Pacienții au fost randomizați către chimioterapie pe bază de săruri de platină (paclitaxel 200 mg/m²) și carboplatină ASC = 6,0, ambele administrate în perfuzie intravenoasă (PC) în ziua 1 a fiecărui ciclu terapeutic de 3 săptămâni, pe o perioadă de până la 6 cicluri terapeutice sau PC în asociere cu bevacizumab în doză de 15 mg/kg perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu terapeutic de 3 săptămâni. După încheierea a șase cicluri de chimioterapie carboplatină-paclitaxel sau după întreruperea prematură a chimioterapiei, la pacienții din brațul bevacizumab + carboplatină-paclitaxel s-a administrat în continuare bevacizumab ca agent unic la interval de 3 săptămâni, până la progresia bolii. 878 de pacienți au fost randomizați către cele două brațe.

În timpul studiului, dintre pacienții cărora li s-a administrat tratamentul studiului, 32,2% (136/422) au primit 7 – 12 administrări de bevacizumab, iar 21,1% (89/422) au primit 13 administrări de bevacizumab sau mai multe.

Criteriul final principal a fost durata supraviețuirii. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12 Rezultate de eficacitate pentru studiul E4599

	Brațul 1	Brațul 2
	Carboplatină/Paclitaxel	Carboplatină/Paclitaxel + bevacizumab 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni
Număr de pacienți	444	434
Supraviețuire globală		
Mediana (luni)	10,3	12,3
Rata de risc	0,80 (p = 0,003) ÎÎ 95% (0,69; 0,93)	
Supraviețuire fără progresie a bolii		
Mediana (luni)	4,8	6,4
Rata de risc	0,65 (p < 0,0001) ÎÎ 95% (0,56; 0,76)	
Rata globală de răspuns		
Rata (procent)	12.9	29.0 (p < 0.0001)

Într-o analiză exploratorie, amplitudinea beneficiului adus de bevacizumab în ceea ce privește supraviețuirea globală a fost mai puțin pronunțată în subgrupul de pacienți care nu au prezentat histologie de adenocarcinom.

BO17704

Studiul BO17704 a fost un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, care a evaluat bevacizumab în asociere cu cisplatină și gemcitabină, comparativ cu placebo, cisplatină și gemcitabină la pacienții cu NSCLC avansat local (stadiul IIb cu metastaze ganglionare supraclaviculare sau cu revărsat pleural sau pericardic malign), metastatazat sau recurent non-scuamos, cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie. Criteriul principal final a fost supraviețuirea fără progresia bolii, iar criteriile secundare ale studiului au inclus durata supraviețuirii globale.

Pacienții au fost randomizați către chimioterapie pe bază de săruri de platină, cisplatină 80 mg/m² perfuzie intravenoasă în ziua 1 și gemcitabină 1250 mg/m² perfuzie intravenoasă în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu terapeutic de 3 săptămâni, pentru o perioadă de până la 6 cicluri terapeutice (CG) cu placebo sau CG cu bevacizumab în doză de 7,5 mg sau 15 mg/kg perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu terapeutic de 3 săptămâni. În brațele de tratament cu bevacizumab, pacienții puteau utiliza bevacizumab ca agent unic la interval de 3 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Rezultatele studiului au arătat că 94% (277/296) dintre pacienții eligibili au continuat terapia cu bevacizumab ca agent unic în ciclul 7. La un procent crescut de pacienți (aproximativ 62%) s-a administrat o varietate de tratamente antineoplazice nespecificate în protocol, care au putut avea un impact asupra analizei supraviețuirii globale.

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabelul 13 Rezultate de eficacitate pentru studiul BO17704

	Cisplatină/Gemcitabină + placebo	Cisplatină/Gemcitabină + bevacizumab 7,5 mg/kg la interval de 3 săptămâni	Cisplatină/Gemcitabină + bevacizumab 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni
Număr de pacienți	347	345	351
Supraviețuire fără progresie a bolii			
Mediana (luni)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Rata de risc		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Cea mai bună rată globală de răspuns ^a	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)

^apacienți cu boală măsurabilă la momentul inițial

Supraviețuire globală			
Mediana (luni)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Rata de risc		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Tratamentul de primă linie al NSCLC non-scuamos cu mutații activatoare ale EGFR în asociere cu erlotinib

JO25567

Studiul JO25567 a fost un studiu randomizat deschis, multicentric de fază II realizat în Japonia pentru a evalua eficacitatea și siguranța bevacizumab utilizat în asociere cu erlotinib la pacienți cu NSCLC non-scuamos cu mutații activatoare ale EGFR (deleția exonului 19 deletion sau mutația exonului 21 L858R) cărora nu li se administrase anterior tratament sistemic pentru boală în stadiul IV sau recurentă.

Criteriul final de evaluare principal a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) care a luat în calcul evaluarea analizei independente. Criteriile finale de evaluare secundare au inclus supraviețuirea globală, rata de răspuns, rata de control a bolii, durata răspunsului și siguranța.

Statusul mutației EGFR a fost stabilit pentru fiecare pacient înainte de evaluarea pacienților și 154 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg oral zilnic + bevacizumab [15 mg/kg intravenos o dată la 3 săptămâni]) sau erlotinib în monoterapie (150 mg oral zilnic) până la progresele bolii (PB) sau toxicitate inacceptabilă. În absența PB, întreruperea uneia dintre componentele tratamentului de studiu din brațul cu erlotinib + bevacizumab nu a condus la întreruperea celeilalte componente a tratamentului de studiu, așa cum era specificat în protocolul de studiu.

Rezultatele de eficacitate ale studiului sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabelul 14 Rezultate de eficacitate pentru studiul JO25567

	Erlotinib N = 77 [#]	Erlotinib + Bevacizumab N = 75 [#]
SFP[^] (luni)		
Mediana	9,7	16,0
RR (Î 95%)	0,54 (0,36; 0,79)	
Valoarea p	0,0015	
Rata globală de răspuns		
Rata (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
Valoarea p	0,4951	
Supraviețuirea globală * (luni)		
Mediana	47,4	47,0
RR (Î 95%)	0,81 (0,53; 1,23)	
Valoarea p	0,3267	

[#] În total au fost randomizați 154 pacienți (statusul de performanță ECOG 0 sau 1). Totuși, doi dintre pacienții randomizați au întrerupt studiul înainte de a primi orice medicament de studiu.

[^] Analiză independentă în orb (analiză primară definită de protocol).

* Analiză exploratorie: analiza finală a SG la data limită de prelucrare a datelor 31 octombrie 2017, aprox. 59% dintre pacienți decedaseră.

Î, interval de încredere; RR, Rata de risc din analiza de regresie Cox nestratificată; NR, neatins.

Cancer renal în stadiu avansat și/sau metastazat (CRm)

Bevacizumab în asociere cu interferon alfa-2a în tratamentul de primă linie al cancerului renal avansat și/sau metastazat (BO17705)

Acesta a fost un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, efectuat pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării bevacizumab în asociere cu interferon (IFN) alfa-2a, față de IFN alfa-2a în monoterapie, ca tratament de primă linie în CRm. Cei 649 de pacienți randomizați (641 tratați) au avut un status de performanță Karnofsky (SPK) $\geq 70\%$, fără metastaze la nivelul SNC și o funcție renală corespunzătoare. Pacienții au fost nefrectomizați pentru carcinom renal primar. Bevacizumab 10 mg/kg a fost administrat la interval de 2 săptămâni până la progresia bolii. IFN alfa-2a a fost administrat timp de până la 52 de săptămâni sau până la progresia bolii, cu o doză inițială recomandată de 9 milioane UI de trei ori pe săptămână, permițând o reducere a dozei la 3 milioane UI de trei ori pe săptămână, în 2 etape. Pacienții au fost stratificați în funcție de țară și scorul Motzer și brațele de tratament au fost bine echilibrate privind factorii de prognostic.

Criteriul principal final a fost supraviețuirea globală, iar criteriile secundare ale studiului au inclus supraviețuirea fără progresia bolii. Adăugarea de bevacizumab la IFN alfa-2a a crescut semnificativ SFP și rata de răspuns obiectiv a tumorii. Aceste rezultate au fost confirmate printr-o analiză radiologică independentă. Cu toate acestea, creșterea în ceea ce privește criteriul principal final - supraviețuirea globală - cu 2 luni nu a fost semnificativă (RR = 0,91). La un procent crescut de pacienți (aproximativ 63% IFN/placebo; 55% bevacizumab/IFN) s-a administrat o varietate de tratamente antineoplazice nespecificate după încheierea studiului, inclusiv medicamente antineoplazice, care au putut avea un impact asupra analizei supraviețuirii globale.

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 15.

Tabelul 15 Rezultate de eficacitate pentru studiul BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Număr de pacienți	322	327
Supraviețuire fără progresie a bolii		
Mediana (luni)	5,4	10,2
Rata de risc	0,63	
IÎ 95%	0,52, 0,75	
	(valoarea p < 0,0001)	
Rata de răspuns obiectiv (%) la pacienți cu boală măsurabilă		
N	289	306
Rata de răspuns	12,8%	31,4%
	(valoarea p < 0,0001)	

^aInterferon alfa-2a 9 milioane UI de 3 ori/săptămână

^bBevacizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni

Supraviețuire globală		
Mediana (luni)	21,3	23,3
Rata de risc	0,91	
IÎ 95%	0,76, 1,10	
	(valoarea p 0,3360)	

Un model de regresie Cox multiplă exploratorie, utilizând selecția inversă, a indicat că următorii factori de prognostic inițiali au fost puternic asociați cu supraviețuirea independent de tratament: sex, numărul de leucocite, trombocite, scădere în greutate în cele 6 luni anterioare intrării în studiu, numărul de localizări metastatice, suma celor mai lungi diametre ale leziunilor țintă, scorul Motzer. Ajustarea pentru acești factori inițiali a condus la o rată de risc pentru tratament de 0,78 (IÎ 95% [0,63; 0,96], p = 0,0219), indicând o reducere cu 22% a riscului de deces la pacienții din brațul bevacizumab + IFN alfa-2a, comparativ cu brațul IFN alfa-2a.

La nouăzeci și șapte (97) de pacienți din brațul cu IFN alfa-2a și 131 de pacienți din brațul cu bevacizumab a fost redusă doza de IFN alfa-2a de la 9 milioane UI la 6 sau 3 milioane UI de trei ori pe săptămână, așa cum a fost specificat anterior în protocol. Reducerea dozei de IFN alfa-2a nu a părut să afecteze eficacitatea asocierii de bevacizumab și IFN alfa-2a pe baza ratei de SFP lipsită de evenimente de-a lungul timpului, așa cum a fost demonstrat printr-o analiză a subgrupului. Cei 131 de pacienți din brațul de tratament cu bevacizumab + IFN alfa-2a la care s-au redus și menținut dozele de IFN alfa-2a la 6 sau 3 milioane UI în timpul studiului au prezentat în lunile 6, 12 sau 18 rate ale SFP lipsite de evenimente de 73, 52 și respectiv 21%, comparativ cu 61, 43 și 17% pentru pacienții din populația totală cărora li s-a administrat bevacizumab + IFN alfa-2a.

AVF2938

Acesta a fost un studiu clinic de fază II, randomizat, dublu-orb, care a investigat bevacizumab 10 mg/kg într-o schemă de 2 săptămâni cu aceeași doză de bevacizumab în asociere cu erlotinib 150 mg zilnic, la pacienți cu CR metastazat cu celule clare. În acest studiu clinic, în total 104 pacienți au fost randomizați pentru tratament, 53 pentru bevacizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni plus placebo și 51 pentru bevacizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni plus erlotinib 150 mg zilnic. Analiza criteriului final principal nu a arătat nicio diferență între brațul bevacizumab + placebo și brațul bevacizumab + erlotinib (SFP mediană 8,5 față de 9,9 luni). Șapte pacienți în fiecare braț au prezentat un răspuns obiectiv. Adăugarea erlotinib la bevacizumab nu a condus la o îmbunătățire a SG (RR = 1,764; p = 0,1789), durata răspunsului obiectiv (6,7 față de 9,1 luni) sau timpul până la progresia simptomelor (RR = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890

Acesta a fost un studiu de fază II, randomizat, efectuat pentru a compara eficacitatea și siguranța

administrării bevacizumab față de placebo. În total 116 pacienți au fost randomizați pentru administrarea de bevacizumab 3 mg/kg la interval de 2 săptămâni ($n = 39$), 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni; ($n = 37$), sau placebo ($n = 40$). O analiză interimară a arătat că există o prelungire semnificativă a timpului până la progresia bolii în grupul tratat cu doza de 10 mg/kg, comparativ cu grupul cu administrare de placebo (rata de risc, 2,55; $p < 0,001$). A existat o mică diferență, cu semnificație la limită, între timpul până la progresia bolii în grupul tratat cu doza de 3 mg/kg, comparativ cu grupul cu administrare de placebo (rata de risc, 1,26; $p = 0,053$). Patru pacienți au prezentat răspuns obiectiv (parțial) și la toți acești pacienți s-a administrat doza de bevacizumab de 10 mg/kg; rata de răspuns obiectiv pentru doza de 10 mg/kg a fost de 10%.

Neoplasmul ovarian epitelial, al trompei uterine și neoplasmul peritoneal primar

Tratamentul de primă linie al neoplasmului ovarian

Siguranța și eficacitatea bevacizumab în tratamentul de primă linie la pacienții cu neoplasm ovarian epitelial, al trompei uterine sau neoplasm peritoneal primar au fost evaluate în două studii de fază III (GOG-0218 și BO17707) care au evaluat efectul asocierii bevacizumab cu carboplatină și paclitaxel comparativ cu regimul chimioterapeutic în monoterapie.

GOG-0218

Studiul GOG-0218 a fost un studiu de fază III, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu trei brațe, care a evaluat efectul asocierii bevacizumab la o schemă terapeutică de chimioterapie aprobată (carboplatină și paclitaxel) la pacienții cu neoplasm ovarian epitelial în stadiu avansat (stadiile IIIB, IIIC și IV, conform stadializării FIGO, versiunea din 1988), al trompei uterine sau neoplasm peritoneal primar.

Pacienții tratați anterior cu bevacizumab sau la care s-a administrat anterior terapie sistemică antineoplazică pentru neoplasmul ovarian (de exemplu chimioterapie, terapie cu anticorpi monoclonali, terapie cu inhibitori de tirozinkinază sau terapie hormonală) sau radioterapie anterioară la nivelul abdomenului sau pelvisului au fost excluși din studiu.

Un număr total de 1873 pacienți au fost repartizați randomizat în proporție egală în următoarele trei brațe:

- Brațul CPP: cinci cicluri de placebo (începând cu ciclul 2) în asocierie cu carboplatină (ASC 6) și paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice, urmate apoi numai de administrarea placebo, pentru o perioadă totală de până la 15 luni de tratament.
- Brațul CPB15: cinci cicluri de bevacizumab (15 mg/kg la interval de trei săptămâni începând cu ciclul 2) în asocierie cu carboplatină (ASC 6) și paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice, urmate apoi numai de administrarea placebo, pentru o perioadă totală de până la 15 luni de tratament.
- Brațul CPB15+: cinci cicluri de bevacizumab (15 mg/kg la interval de trei săptămâni începând cu ciclul 2) în asocierie cu carboplatină (ASC 6) și paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice, urmate apoi de administrarea continuă de bevacizumab (15 mg/kg la interval de trei săptămâni) în monoterapie, pentru o perioadă totală de până la 15 luni de tratament.

Majoritatea pacienților incluși în studiu au fost de rasă albă (87% în toate cele trei brațe); vârsta mediană a fost de 60 ani în brațele CPP și CPB15 și de 59 ani în brațul CPB15+; și 29% dintre pacienții din brațele CPP sau CPB15 și 26% din brațul CPB15+ au avut peste 65 ani. În general, aproximativ 50% dintre pacienți au avut un scor PS GOG de 0 la includerea în studiu, 43% un scor PS GOG de 1, și 7% un scor PS GOG de 2. Majoritatea pacienților au avut neoplasm ovarian epitelial (82% în brațele CPP și CPB15, 85% în brațul CPB15+), urmat de neoplasm peritoneal primar (16% în brațul CPP, 15% în brațul CPB15, 13% în brațul CPB15+) și neoplasm al trompei uterine (1% în brațul CPP, 3% în brațul CPB15, 2% în brațul CPB15+). Majoritatea pacienților au avut adenocarcinom de tip histologic seros (85% în brațele CPP și CPB15, 86% în brațul CPB15+).

Per total, aproximativ 34% dintre pacienți au fost stadiul FIGO III cu intervenție chirurgicală optimală cu boală reziduală macroscopică, 40% în stadiul III cu intervenție chirurgicală suboptimală și 26% au fost pacienți în stadiul IV.

Criteriul de evaluare final principal a fost SFP, bazat pe evaluarea de către investigator a progresiei bolii pe baza scanărilor radiologice sau a titrurilor CA 125, sau deteriorarea simptomatică per protocol. În plus, a fost efectuată o analiză prespecificată a datelor progresiei evenimentelor cenzurate pentru CA 125, precum și o evaluare independentă a SFP, așa cum a fost determinată prin scanări radiologice.

Studiul a atins criteriul său final de evaluare principal, și anume îmbunătățirea SFP. Comparativ cu pacienții tratați doar cu chimioterapie (carboplatină și paclitaxel) ca tratament de primă linie, pacienții la care s-a administrat o doză de 15 mg/kg de bevacizumab la interval de trei săptămâni în asociere cu chimioterapie și la care s-a continuat administrarea de bevacizumab în monoterapie (brațul CPB15+), au avut o îmbunătățire semnificativă clinic și statistic a SFP.

La pacienții la care s-a administrat doar bevacizumab în asociere cu chimioterapie și nu au continuat tratamentul cu bevacizumab în monoterapie (brațul CPB15), nu a fost observat niciun beneficiu clinic semnificativ în ceea ce privește SFP.

Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în Tabelul 16.

Tabelul 16 Rezultate privind eficacitatea pentru studiul clinic GOG-0218

Supraviețuirea fără progresie a bolii ¹			
	CPP (n=625)	CPB15 (n=625)	CPB15+ (n=623)
SFP mediană (luni)	10,6	11,6	14,7
Risc relativ (Î 95%) ²		0,89 (0,78, 1,02)	0,70 (0,61, 0,81)
Valoarea p ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Rata de răspuns obiectiv ⁵			
	CPP (n=396)	CPB15 (n=393)	CPB15 + (n=403)
% pacienți cu răspuns obiectiv	63,4	66,2	66,0
Valoarea p		0,2341	0,2041
Supraviețuirea globală ⁶			
	CPP (n=625)	CPB15 (n=625)	CPB15 + (n=623)
SG mediană (luni)	40,6	38,8	43,8
Risc relativ (Î 95%) ²		1,07 (0,91, 1,25)	0,88 (0,75, 1,04)
Valoarea p ³		0,2197	0,0641

¹ Investigatorul a evaluat protocolul GOG – analiza SFP specifică (necenzurată nici pentru progresele CA-125 nici pentru TFP înainte de progresia bolii) cu date interimare la 25 Februarie 2010.

² Comparativ cu brațul de control; risc relativ stratificat.

³ Testul log-rank unilateral, valoarea p.

⁴ Cu o valoare p limită de 0,0116.

⁵ Pacienții cu boală cuantificabilă la momentul inițial.

⁶ Analiza finală a supraviețuirii globale efectuată când 46,9% dintre pacienți au decedat.

A fost efectuată analiza SFP prespecificată, cu date interimare la data de 29 Septembrie 2009.

Rezultatele acestei analize prespecificate sunt după cum urmează:

- Analiza specificată a protocolului de către investigator - evaluarea SFP (fără cenzurare pentru progresia CA-125 sau tratamentul în afara protocolului [TFP]) arată un risc relativ stratificat de 0,71 (Î 95%: 0,61-0,83, testul log-rank unilateral, valoarea p < 0,0001)

atunci când brațul CPB15+ este comparat cu brațul CPP, cu o SFP mediană de 10,4 luni în brațul CPP și de 14,1 luni în brațul CPB15+.

- Analiza primară a investigatorului - evaluarea SFP (cenzurare pentru progresia CA-125 și TFP) arată un risc relativ stratificat de 0,62 (ÎI 95%: 0,52-0,75, testul log-rank unilateral, valoarea $p < 0,0001$) atunci când brațul CPB15+ este comparat cu brațul CPP, cu o SFP mediană de 12 luni în brațul CPP și de 18,2 luni în brațul CPB15+.
- Analiza SFP așa cum a fost determinată de o comisie de analiză independentă (cenzurată pentru TFP) arată un risc relativ stratificat de 0,62 (ÎI 95%: 0,50-0,77, testul log-rank unilateral, valoarea $p < 0,0001$) atunci când brațul CPB15+ este comparat cu brațul CPP, cu o SFP mediană de 13,1 luni în brațul CPP și de 19,1 luni în brațul CPB15+.

Analiza pe subgrupuri a SFP în funcție de stadiul bolii și statusul de citoreducție a tumorii este prezentată sumar în Tabelul 17. Aceste rezultate demonstrează puterea statistică a analizei SFP așa cum se arată în Tabelul 16.

Tabelul 17 Rezultate privind SFP¹ în funcție de stadiul bolii și statusul de citoreducție a tumorii din studiul GOG-0218

Pacienți randomizați cu boală în stadiul III cu citoreducție optimală a tumorii ^{2,3}			
	CPP (n=219)	CPB15 (n=204)	CPB15+ (n=216)
SFP mediană (luni)	12,4	14,3	17,5
Risc relativ (ÎI 95%) ⁴		0,81 (0,62, 1,05)	0,66 (0,50, 0,86)
Pacienți randomizați cu boală în stadiul III cu citoreducție suboptimală a tumorii ³			
	CPP (n=253)	CPB15 (n=256)	CPB15+ (n=242)
SFP mediană (luni)	10,1	10,9	13,9
Risc relativ (ÎI 95%) ⁴		0,93 (0,77, 1,14)	0,78 (0,63, 0,96)
Pacienți randomizați cu boală în stadiul IV			
	CPP (n=153)	CPB15 (n=165)	CPB15+ (n=165)
SFP mediană (luni)	9,5	10,4	12,8
Risc relativ (ÎI 95%) ⁴		0,90 (0,70, 1,16)	0,64 (0,49, 0,82)

¹ Investigatorul a evaluat protocolul GOG – analiza SFP specifică (necenzurată nici pentru progresiile CA-125 nici pentru TFP înainte de progresia bolii) cu date interimare la 25 Februarie 2010

² Cu boală reziduală macroscopică.

³ 3,7% dintre toți pacienții randomizați au avut boală în stadiul IIIB.

⁴ Comparativ cu brațul de control.

BO17707 (ICON7)

Studiul BO17707 a fost un studiu de fază III, cu două brațe, multicentric, randomizat, controlat, deschis, care a comparat efectul asocierii bevacizumab la carboplatină plus paclitaxel la pacienții cu neoplasm epitelial ovarian, stadiile FIGO I sau IIA (Grad 3 sau doar histologie cu celule clare; n=142), sau stadiile FIGO IIB - IV (toate gradele și toate tipurile histologice, n=1386), al trompei uterine sau neoplasm peritoneal primar după intervenție chirurgicală (NCI-CTCAE versiunea 3.0). În acest studiu s-a folosit stadializarea FIGO din 1988.

Pacienții tratați anterior cu bevacizumab sau terapie sistemică antineoplazică pentru neoplasmul ovarian (de exemplu chimioterapie, terapie cu anticorpi monoclonali, terapie cu inhibitori de tirozinază sau terapie hormonală) sau radioterapie anterioară la nivelul abdomenului sau pelvisului au fost excluși din studiu.

Un număr total de 1528 pacienți au fost repartizați randomizat în proporție egală în următoarele două brațe:

- Brațul CP: Carboplatină (ASC 6) și paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice cu durată de 3 săptămâni
- Brațul CPB7,5+: Carboplatină (ASC 6) și paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice cu durată de 3 săptămâni plus bevacizumab (7,5 mg/kg la interval de trei săptămâni) timp de până la 12 luni (bevacizumab a fost introdus în ciclul 2 de chimioterapie dacă tratamentul a fost inițiat în interval de 4 săptămâni de la intervenția chirurgicală sau în primul ciclu terapeutic dacă tratamentul a fost inițiat după mai mult de 4 săptămâni de la intervenția chirurgicală).

Majoritatea pacienților incluși în studiu au fost de rasă albă (96%); vârsta mediană a fost de 57 ani în ambele brațe de tratament, 25% dintre pacienții din fiecare braț de tratament au avut 65 ani sau mai mult și aproximativ 50% dintre pacienți au avut un scor PS ECOG de 1; 7% dintre pacienții din fiecare braț de tratament au avut un scor PS ECOG de 2. Majoritatea pacienților au avut neoplasm ovarian epitelial (87,7%), urmat de neoplasm peritoneal primar (6,9%) și neoplasm al trompei uterine (3,7%) sau un amestec ale celor trei origini (1,7%). Majoritatea pacienților au fost stadiul FIGO III (ambele 68%), urmat de stadiul FIGO IV (13% și 14%), stadiul FIGO II (10% și 11%) și stadiul FIGO I (9% și 7%). Majoritatea pacienților din fiecare braț de tratament (74% și 71%) au avut la momentul inițial tumori primare slab diferențiate (Grad 3). Incidența fiecărui subtip histologic de neoplasm ovarian epitelial a fost similară între brațele de tratament; 69% dintre pacienții din fiecare braț de tratament au avut adenocarcinom de tip histologic seros.

Criteriul de evaluare final principal a fost SFP, așa cum a fost evaluată de către investigator utilizând RECIST.

Studiul a atins criteriul final de evaluare principal, și anume îmbunătățirea SFP. Comparativ cu pacienții tratați doar cu chimioterapie (carboplatină și paclitaxel) ca tratament de primă linie, pacienții la care s-a administrat o doză de 7,5 mg/kg bevacizumab la interval de trei săptămâni în asocieră cu chimioterapie și au continuat să fie tratați cu bevacizumab o perioadă de până la 18 cicluri terapeutice, au avut o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP.

Rezultatele acestui studiu sunt prezentate sumar în Tabelul 18.

Tabelul 18 Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic BO17707 (ICON7)

Supraviețuirea fără progresie a bolii		
SFP mediană (luni) ² Risc relativ [ÎI 95%] ²	CP (n=764) 16,9	CPB7.5+ (n=764) 19,3
0,86 [0,75; 0,98] (Valoarea p = 0,0185)		
Rata de răspuns obiectiv ¹		
Rata de răspuns	CP (n=277) 54,9%	CPB7.5+ (n=272) 64,7%
(Valoarea p = 0,0188)		
Overall Survival ³		
SFP mediană (luni) ² Risc relativ [ÎI 95%] ²	CP (n=764) 58,0	CPB7.5+ (n=764) 57,4
0,99 [0, 85; 1,15] (Valoarea p=0,8910)		

¹ La pacienții cu boală cuantificabilă la momentul inițial.

² Investigatorul a evaluat analiza SFP cu date interimare la 30 Noiembrie 2010.

³ Analiza finală a supraviețuirii globale a fost efectuată când 46,7% dintre pacienți au decedat, data de întrerupere fiind 31 Martie 2013.

Analiza primară a investigatorului – evaluarea SFP cu date interimare la 28 Februarie 2010, a arătat un risc relativ nestratificat de 0,79 (Î 95%: 0,68-0,91, testul log-rank bilateral, valoarea p = 0,0010) cu o SFP mediană de 16 luni în brațul CP și de 18,3 luni în brațul CPB7,5+.

Analiza pe subgrupuri a SFP în funcție de stadiul bolii și statusul de citoreducție a tumorii este prezentată sumar în Tabelul 19. Aceste rezultate demonstrează puterea statistică a analizei SFP așa cum se arată în Tabelul 18.

Tabelul 19 Rezultatele privind SFP¹ în funcție de stadiul bolii și statusul de citoreducție a tumorii din studiul BO17707 (ICON7)

Pacienți randomizați cu boală în stadiul III cu citoreducție optimală a tumorii ^{2,3}		
	CP (n=368)	CPB7,5+ (n=383)
SFP mediană (luni)	17,7	19,3
Risc relativ (Î 95%) ⁴		0,89 (0,74, 1,07)
Pacienți randomizați cu boală în stadiul III cu citoreducție suboptimală a tumorii ³		
	CP (n=154)	CPB7,5+ (n=140)
SFP mediană (luni)	10,1	16,9
Risc relativ (Î 95%) ⁴		0,67 (0,52, 0,87)
Pacienți randomizați cu boală în stadiul IV		
	CP (n=97)	CPB7,5+ (n=104)
SFP mediană (luni)	10,1	13,5
Hazard ratio		0,74 (0,55, 1,01)

¹ Investigatorul a evaluat analiza SFP cu date interimare la 30 Noiembrie 2010.

² Cu sau fără boală reziduală macroscopică.

³ 5,8% dintre toți pacienții randomizați au avut boală în stadiul IIIB.

⁴ Comparativ cu brațul de control.

Cancer ovarian recurent

Siguranța și eficacitatea bevacizumab în tratamentul neoplasmului ovarian epitelial, al neoplasmului trompelor uterine sau al neoplasmului peritoneal primar, recurent, au fost studiate în trei studii clinice de fază III (AVF4095g, MO22224 și GOG-0213) desfășurate la grupe diferite de pacienți la care s-au administrat scheme chimioterapice diferite.

- AVF4095g a evaluat eficacitatea și siguranța bevacizumab administrat în asociere cu carboplatină și gemcitabină, urmat de bevacizumab în monoterapie, la pacienții cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, sensibil la chimioterapia cu săruri de platină.
- GOG-0213 a evaluat eficacitatea și siguranța bevacizumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, urmat de bevacizumab în monoterapie, la pacienții cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, sensibil la chimioterapia cu săruri de platină.
- MO22224 a evaluat eficacitatea și siguranța bevacizumab administrat în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală polietilenglicată la pacienții cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent,

rezistent la chimioterapia cu săruri de platină.

AVF4095g

Siguranța și eficacitatea bevacizumab în tratamentul pacienților cu neoplasm epitelial ovarian recurent, sensibil la chimioterapia cu săruri de platină, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm primar peritoneal, cărora nu li s-a administrat chimioterapie în cazul unei recidive sau cărora nu li s-a administrat bevacizumab, au fost studiate într-un studiu clinic randomizat de fază III, dublu orb, controlat placebo. (AVF4095g). Studiul a comparat efectul adăugării de bevacizumab la chimioterapia cu carboplatină și gemcitabină și continuarea cu bevacizumab ca monoterapie, până la progresia bolii, cu administrarea de carboplatină și gemcitabină în monoterapie.

Au fost incluși în studiu numai pacienții cu carcinom ovarian documentat histologic, carcinom primar peritoneal sau al trompelor uterine, la care recurența a apărut la mai mult de 6 luni după chimioterapia cu săruri de platină și cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alți inhibitori ai FCEV sau terapie țintă asupra receptorilor FCEV.

Un total de 484 pacienți cu boală cuantificabilă au fost randomizați 1:1 în următoarele brațe de tratament:

- Carboplatină (ASC4, Ziua 1) și gemcitabină (1000 mg/ m² în Zilele 1 și 8) și administrare concomitentă de placebo la interval de 3 săptămâni, timp de 6 până la 10 cicluri terapeutice, urmate de administrarea de placebo (la interval de 3 săptămâni) în monoterapie până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă
- Carboplatină (ASC4, Ziua 1) și gemcitabină (1000 mg/ m² în Zilele 1 și 8) și administrare concomitentă de bevacizumab (15 mg/kg în ziua 1) la interval de 3 săptămâni, timp de 6 până la 10 cicluri terapeutice, urmate de administrarea de bevacizumab (15 mg/kg la interval de 3 săptămâni) în monoterapie, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Criteriul final de evaluare principal a fost supraviețuirea fără progresia bolii care a luat în calcul evaluarea investigatorului utilizând RECIST, versiunea 1.0 modificată. Criteriile finale de evaluare suplimentare au inclus răspunsul obiectiv, durata răspunsului, supraviețuirea globală și siguranța. De asemenea, a fost efectuată o analiză independentă a criteriului final principal de evaluare.

Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în Tabelul 20.

Tabelul 20 Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul AVF4095

Supraviețuire fără progresie a bolii				
	Evaluarea investigatorului		Evaluarea IRC (Comisia de analiză independentă)	
	Placebo + C/G (n=242)	Bevacizumab + C/G	Placebo + C/G (n=242)	Bevacizumab + C/G (n=242)
<i>Date necenzurate pentru TFP</i>				
Valoarea mediană a SFP (luni)	8,4	12,4	8,6	12,3
Risc relativ (ÎI 95%)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
valoarea p	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Date cenzurate pentru TFP</i>				
Valoarea mediană a SFP (luni)	8,4	12,4	8,6	12,3
Risc relativ (ÎI 95%)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
valoarea p	< 0,0001		< 0,0001	

Rata de răspuns obiectiv				
	Evaluarea investigatorului		Evaluarea IRC	
	Placebo + C/G (n=242)	Bevacizumab + C/G (n=242)	Placebo + C/G (n=242)	Bevacizumab + C/G (n=242)
% pacienți cu răspuns obiectiv	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
valoarea p	< 0,0001		< 0,0001	
Supraviețuirea globală				
	Placebo + C/G (n=242)		Bevacizumab + C/G (n=242)	
Valoarea mediană a SG (luni)	32,9		33,6	
Risc relativ (ÎI 95%)	0,952 [0,771, 1,176]			
valoarea p	0.6479			

Analizele SFP de subgrup în funcție de recurența de la ultimul tratament cu săruri de platină sunt prezentate în Tabelul 21.

Tabelul 21 Supraviețuirea fără progresia bolii de la ultimul tratament cu săruri de platină până la recurență

	Evaluarea investigatorului	
Perioada de timp de la ultimul tratament cu săruri de platină până la recurență	Placebo + C/G (n=242)	Bevacizumab + C/G (n= 242)
6 - 12 luni (n = 202)		
Valoarea mediană	8,0	11,9
Risc relativ (ÎI 95%)	0,41 (0,29 – 0,58)	
> 12 luni (n = 282)		
Valoarea mediană	9,7	12,4
Risc relativ (ÎI 95%)	0,55 (0,41 – 0,73)	

GOG-0213

GOG-0213, un studiu deschis de fază III, randomizat, controlat, a evaluat siguranța și eficacitatea bevacizumab în tratamentul pacienților cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, sensibil la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru recurență. Nu a existat niciun criteriu de excludere pentru terapia anti-angiogenică anterioară. Studiul a evaluat efectul adăugării bevacizumab la carboplatină+paclitaxel și al continuării bevacizumab în monoterapie până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile, comparativ cu schema de tratament doar cu carboplatină+paclitaxel.

În total, 673 de paciente au fost randomizate, în mod egal, în următoarele două brațe de tratament:

- Brațul CP: Carboplatină (ASC5) și paclitaxel (175 mg/ m² intravenos) la interval de 3 săptămâni, timp de 6 până la 8 cicluri.
- Brațul CPB: Carboplatină (ASC5) și paclitaxel (175 mg/m² intravenos) și bevacizumab concomitent (15 mg/kg) la interval de 3 săptămâni, timp de 6 până la 8 cicluri, urmat de bevacizumab (15 mg/kg la interval de 3 săptămâni) în monoterapie, până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Majoritatea pacienților, atât în brațul CP (80,4%) cât și în brațul CPB (78,9%) au fost caucaziene. Vârsta mediană a fost de 60,0 ani în brațul CP și 59,0 ani în brațul CPB. Majoritatea pacienților (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) au fost în categoria de vârstă < 65 ani. La includerea în studiu, cele mai multe paciente din ambele brațe de tratament aveau un scor de performanță (SP) GOG de 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) sau 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). Scorul PS GOG de 2, la includerea în studiu, a fost

raportat la 0,9% din pacienți în brațul CP și la 1,2% din pacienți în brațul CPB.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea generală (SG). Principalul criteriu secundar de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 22.

Tabelul 22 Rezultate de eficacitate^{1,2} din studiul GOG-0213

Criteriul principal de evaluare a eficacității		
<u>Supravietuirea generală (SG)</u>	CP	CPB
	(n=336)	(n=337)
SG mediană (luni)	37,3	42,6
Risc relativ (ÎÎ 95%) (FRCe) ^a	0,823 [ÎÎ: 0,680, 0,996]	
Valoarea p	0,0447	
Risc relativ (ÎÎ 95%) (formular de înregistrare)	0,838 [ÎÎ: 0,693, 1,014]	
Valoarea p	0,0683	
Criteriul secundar de evaluare a eficacității		
<u>Supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP)</u>	CP	CPB
	(n=336)	(n=337)
SFP mediană (luni)	10,2	13,8
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,613 [ÎÎ: 0,521, 0,721]	
Valoarea p	<0.0001	

1 Analiza finală² Măsurătorile tumorale și evaluările răspunsului au fost realizate de investigatori, folosind criteriile GOG RECIST (Ghidul revizuit RECIST (versiunea 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

^a Riscul relativ a fost estimat pe baza modelelor Cox de risc proporțional, stratificate în funcție de durata intervalului fără chimioterapie pe bază de săruri de platină înainte de înrolarea în acest studiu, conform FRCe (formulare de raportare a cazului – versiunea electronică) și de statusul Da/Nu al intervenției chirurgicale de reducere per secundam (Da = randomizat pentru efectuarea citoreducției sau randomizat pentru neefectuarea citoreducției; Nu = nu s-a calificat sau nu a consimțit la efectuarea citoreducției).

^b Stratificat în funcție de durata intervalului fără tratament înainte de înrolarea în acest studiu, conform formularului de înregistrare și statusul Da/Nu al intervenției chirurgicale de reducere per secundam.

Studiul clinic și-a atins obiectivul primar de îmbunătățire a SG. Tratamentul cu bevacizumab în doză de 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni, în asociere cu chimioterapia (carboplatină și paclitaxel) pentru 6 până la 8 cicluri, urmat de bevacizumab până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă a asigurat, atunci când datele au fost extrase din FRCe, o îmbunătățire relevantă clinic și statistic semnificativă a SG comparativ cu tratamentul doar cu carboplatină și paclitaxel.

MO22224

Studiul clinic MO22224 a evaluat eficacitatea și siguranța bevacizumab administrat în asociere cu chimioterapie, la pacienții cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină. Acest studiu a fost conceput ca un studiu clinic de fază III, deschis, randomizat, cu două brațe, în care a fost evaluată administrarea bevacizumab plus chimioterapie (CT+BV), comparativ cu chimioterapia administrată în monoterapie (CT).

În acest studiu clinic au fost înrolați 361 de pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie (paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală polietilenglicată (PLD)) în monoterapie sau în asociere cu bevacizumab.

- Brațul cu CT (numai chimioterapie):
 - Paclitaxel 80 mg/ m² sub formă de perfuzie intravenos administrată în decurs de o

- oră, în Zilele 1,8,15 și 22, la interval de 4 săptămâni.
- Topotecan 4 mg/ m² sub formă de perfuzie intravenos administrată în decurs de 30 de minute, în Zilele 1,8 și 15, la interval de 4 săptămâni. Alternativ, se poate administra o doză de 1,25 mg/ m² în decurs de 30 de minute, în Zilele 1-5, la interval de 3 săptămâni.
- PLD 40 mg/ m² sub formă de perfuzie intravenos 1 mg/min, administrat doar în Ziua 1, la interval de 4 săptămâni.
- Brațul cu CT+BV (chimioterapie plus bevacizumab):
 - Chimioterapia aleasă a fost administrată în asociere cu bevacizumab 10 mg/kg intravenos, la interval de 2 săptămâni (sau bevacizumab 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni dacă este administrat în asociere cu topotecan 1,25 mg/m² în Zilele 1-5, o dată la interval de 3 săptămâni).

Pacienții eligibili au fost pacienții cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar care a progresat în decurs de < 6 luni de la ultima administrare a chimioterapiei pe bază de săruri de platină, constând din minim 4 cicluri terapeutice cu săruri de platină. Pacienții trebuie să fi avut o speranță de viață ≥ 12 săptămâni și să nu fi fost tratați cu radioterapie în zona pelviană sau abdominală. Majoritatea pacienților erau în stadii IIIC sau IV FIGO. Majoritatea pacienților din ambele brațe au avut o valoare a statusului de performanță (PS) ECOG de 0 (CT: 56,4% versus CT + BV: 61,2%). Procentul de pacienți cu un PS ECOG de 1 sau ≥ 2 a fost de 38,7% și 5% în brațul cu CT și de 29,8% și 9,0% în brațul cu CT + BV. Informațiile privind rasa sunt disponibile pentru 29,3% dintre pacienți, aproape toți pacienții aparținând rasei albe. Vârsta mediană a pacienților a fost de 61,0 ani (între 25 și 84 ani). Un număr de 16 pacienți (4,4%) au avut vârsta > 75 ani. Proporția generală a întreruperii tratamentului din cauza apariției reacțiilor adverse a fost de 8,8% pentru brațul cu CT și de 43,6% pentru brațul cu CT + BV (în special din cauza apariției reacțiilor adverse de Gradul 2-3), iar timpul median până la întreruperea tratamentului pentru brațul cu CT + BV a fost de 5,2 luni, comparativ cu 2,4 luni în brațul cu CT. Proporția întreruperii tratamentului din cauza apariției reacțiilor adverse în subgrupul de pacienți cu vârsta > 65 ani a fost de 8,8% pentru brațul cu CT și de 50,0% pentru brațul cu CT + BV. RR pentru SFP a fost 0,47 (ÎI 95%: 0,35 și 0,62) și 0,45 (ÎI 95%: 0,31 și 0,67) pentru grupurile de vârstă < 65 ani și, respectiv, ≥ 65 ani.

Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost supraviețuirea fără progresie a bolii, iar criteriile finale de evaluare secundare au inclus rata de răspuns obiectiv și supraviețuirea globală. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 23.

Tabelul 23 Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic MO22224

Criteriu final de evaluare principal		
Supraviețuire fără progresie a bolii*		
	CT (n=182)	CT+B (n=179)
Mediană (luni)	3,4	6,7
Risc relativ (Î 95%)	0,379 [0,296, 0,485]	
Valoarea p	<0,0001	
Criterii finale de evaluare secundare		
Rata de răspuns obiectiv**		
	CT (n=144)	CT+B (n=142)
% pacienți cu răspuns obiectiv	18 (12,5%)	40 (28,2%)
Valoarea p	0,0007	
Supraviețuire globală (analiză finală)***		
	CT (n=182)	CT+B (n=179)
Valoare mediană a SG (luni)	13,3	16,6
Risc relativ (Î 95%)	0,870 [0,678, 1,116]	
Valoarea p	0,2711	

Toate analizele prezentate în acest tabel sunt analize stratificate.

*Analiza primară a fost efectuată având data de închidere a bazei de date 14 noiembrie 2011.

**Pacienți randomizați cu boală măsurabilă la momentul inițial.

***Analiza finală a supraviețuirii globale a fost efectuată în momentul în care au fost observate 266 de decese, adică 73,7% din pacienții înrolați.

Studiul clinic și-a îndeplinit criteriul final de evaluare principal, și anume îmbunătățirea SFP. Comparativ cu pacienții cu neoplasm rezistent la chimioterapia cu săruri de platină, recurent, tratați cu chimioterapie (paclitaxel, topotecan sau PLD) ca monoterapie, pacienții cărora li s-a administrat bevacizumab în doză de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni (sau 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni, dacă este utilizat în asociere cu topotecan 1,25 mg/ m² în Zilele 1-5 la interval de 3 săptămâni), în asociere cu chimioterapie și continuă să li se administreze bevacizumab până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă, au avut o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP. Analizele exploratorii ale SFP și SG în funcție de cohorta căreia i s-a administrat tratament chimioterapic (paclitaxel, topotecan și PLD) sunt prezentate în tabelul 24.

Tabelul 24 Analizele SFP și ale SG exploratorii în funcție de cohorta căreia i s-a administrat tratament chimioterapic

	CT	CT+BV
Paclitaxel	n=115	
Valoarea mediană a SFP (luni)	3,9	9,2
Risc relativ (95% ÎI)	0,47 [0,31, 0,72]	
Valoarea mediană a SG (luni)	13,2	22,4
Risc relativ (ÎI 95%)	0,64 [0,41, 0,99]	
Topotecan	n=120	
Valoarea mediană a SFP (luni)	2,1	6,2
Risc relativ (95% ÎI)	0,28 [0,18, 0,44]	
Valoarea mediană a SFP (luni)	13,3	13,8
Risc relativ (95% ÎI)	1,07 [0,70, 1,63]	
PLD	n=126	
Valoarea mediană a SFP (luni)	3,5	5,1
Risc relativ (ÎI 95%)	0,53 [0,36, 0,77]	
Valoarea mediană a SFP (luni)	14,1	13,7
Risc relativ (ÎI 95%)	0,91 [0,61, 1,35]	

Cancerul de col uterin

GOG-0240

Eficacitatea și siguranța bevacizumab în asociere cu chimioterapie (paclitaxel și cisplatină sau paclitaxel și topotecan) pentru tratamentul pacientelor cu cancer de col uterin persistent, recurent sau metastazat au fost evaluate în studiul GOG-0240, un studiu de fază III multicentric, în regim deschis, cu patru brațe, randomizat.

Au fost randomizate în total 452 de paciente pentru a li se administra fie:

- paclitaxel 135 mg/m² intravenos într-o perioadă de 24 de ore în Ziua 1 și cisplatină 50 mg/m² intravenos în Ziua 2, la interval de 3 săptămâni (q3w); sau
paclitaxel 175 mg/m² intravenos într-o perioadă de 3 ore în Ziua 1 și cisplatină 50 mg/m² intravenos în Ziua 2, (q3w); sau
paclitaxel 175 mg/m² intravenos într-o perioadă de 3 ore în Ziua 1 și cisplatină 50 mg/m² intravenos în Ziua 1, (q3w)
- paclitaxel 135 mg/m² intravenos într-o perioadă de 24 de ore în Ziua 1 și cisplatină 50 mg/m² intravenos în Ziua 2, plus bevacizumab 15 mg/kg intravenos în Ziua 2 (q3w); sau
paclitaxel 175 mg/m² intravenos într-o perioadă de 3 ore în Ziua 1 și cisplatină 50 mg/m² intravenos în Ziua 2, plus bevacizumab 15 mg/kg intravenos în Ziua 2 (q3w); sau
paclitaxel 175 mg/m² intravenos într-o perioadă de 3 ore în Ziua 1 și cisplatină 50 mg/m² intravenos în Ziua 1, plus bevacizumab 15 mg/kg intravenos în Ziua 1 (q3w)
- paclitaxel 175 mg/m² intravenos într-o perioadă de 3 ore în Ziua 1 și topotecan 0,75 mg/m² intravenos într-o perioadă de 30 minute în Zilele 1 – 3 (q3w)
- paclitaxel 175 mg/m² intravenos într-o perioadă de 3 ore în Ziua 1 și topotecan 0,75 mg/m² intravenos într-o perioadă de 30 minute în Zilele 1 – 3, plus bevacizumab 15 mg/kg intravenos în Ziua 1 (q3w)

Pacientele eligibile au prezentat carcinom persistent, recurent sau metastazat cu celule scuamoase, carcinom adenoscuamos sau adenocarcinom de col uterin, care nu a putut fi supus unui tratament curativ care presupune intervenție chirurgicală și/sau radioterapie și cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alți inhibitori FCEV sau terapie țintă asupra receptorului

FCEV.

Vârsta mediană a fost de 46,0 de ani (interval: 20 – 83) în grupul tratat cu chimioterapie administrată în monoterapie și 48,0 ani (interval: 22 – 85) în grupul tratat cu chimioterapie+bevacizumab; 9,3% dintre pacientele din grupul cu chimioterapie administrată în monoterapie și 7,5% dintre pacientele din grupul cu chimioterapie+bevacizumab aveau vârsta peste 65 de ani.

Din cele 452 de paciente randomizate inițial, majoritatea aparțineau rasei albe (80,0% din grupul cu chimioterapie în monoterapie și 75,3% din grupul cu chimioterapie+bevacizumab), aveau carcinom cu celule scuamoase (67,1% în grupul cu chimioterapie în monoterapie și 69,6% în grupul cu chimioterapie+bevacizumab), aveau boală persistentă/recurentă (83,6% în grupul cu chimioterapie în monoterapie și 82,8% în grupul cu chimioterapie+bevacizumab), prezentau 1 – 2 localizări metastatice (72,0% din grupul cu chimioterapie în monoterapie și 76,2% din cel cu chimioterapie+bevacizumab), prezentau diseminare ganglionară (50,2% în grupul cu chimioterapie în monoterapie și 56,4% în grupul cu chimioterapie+bevacizumab) și un interval de timp ≥ 6 luni fără săruri de platină (72,5% în grupul cu chimioterapie în monoterapie și 64,4% în grupul cu chimioterapie+bevacizumab).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea globală. Criteriile finale secundare de evaluare a eficacității au inclus supraviețuirea fără progresie a bolii și rata de răspuns obiectiv. Rezultatele din analiza primară și analiza de urmărire sunt prezentate în funcție de tratamentul cu bevacizumab și de tratamentul din studiu, în Tabelul 25 și respectiv Tabelul 26.

Tabelul 25 Rezultate de eficacitate din studiul GOG-0240 în funcție de tratamentul cu bevacizumab

	Chimioterapie (n = 225)	Chimioterapie + bevacizumab (n = 227)
Criteriul final principal		
Supraviețuirea globală – analiza primară⁶		
Mediana (luni) ¹	12,9	16,8
Rata de risc [ÎI 95%]	0,74 [0,58, 0,94] (valoarea p ⁵ = 0,0132)	
Supraviețuirea globală – analiza de urmărire⁷		
Mediana (luni) ¹	13,3	16,8
Rata de risc [ÎI 95%]	0,76 [0,62, 0,94] (valoarea p ^{5,8} = 0,0126)	
Criteriile finale secundare		
Supraviețuirea fără progresia bolii– analiza primară⁶		
SFP medie (luni) ¹	6,0	8,3
Rata de risc [ÎI 95%]	0,66 [0,54, 0,81] (valoarea p ⁵ < 0,0001)	
Cel mai bun răspuns global – analiza primară⁶		
Respondenți (Rată de răspuns ²)	76 (33,8%)	103 (45,4%)
ÎI 95% pentru ratele de răspuns ³	[27,6%, 40,4%]	[38,8%, 52,1%]
Diferența în ratele de răspuns	11,60%	
ÎI 95% pentru diferența în ratele de răspuns ⁴	[2,4%, 20,8%]	
valoarea p (Test Chi pătrat)	0,0117	

¹Estimări Kaplan-Meier

²Paciente și procent de paciente cu cel mai bun răspuns global pentru RC sau RP confirmate; procent calculat pentru pacientele cu boală măsurabilă la momentul inițial

³ÎI 95% pentru un model binomial, utilizând metoda Pearson-Clopper

⁴ÎI de aproximativ 95% pentru diferența a două rate, utilizând metoda Hauck-Anderson

⁵Test log-rank (stratificat)

⁶Analiza primară a fost efectuată până la data limită de colectare a datelor 12 decembrie 2012 și este considerată analiza finală

⁷Analiza de urmărire a fost efectuată până la data limită de colectare a datelor 7 martie 2014

⁸Valoarea p menționată este doar în scop descriptiv

Tabelul 26 Rezultate de supraviețuire globală din studiul GOG-0240 în funcție de tratamentul de studiu

Comparare a tratamentelor or	Alt factor	Supraviețuirea globală – analiza primară ¹ Rata de risc (ÎÎ 95%)	Supraviețuirea globală – analiza de urmărire ² Rata de risc (ÎÎ 95%)
Bevacizumab + față de fără Paclitaxel bevacizumab	Cisplatină + Paclitaxel	0,72 (0,51, 1,02) (17,5 față de 14,3 luni; p = 0,0609)	0,75 (0,55, 1,01) (17,5 față de 15,0 luni; p = 0,0584)
Topotecan + Paclitaxel	Topotecan + Paclitaxel	0,76 (0,55, 1,06) (14,9 față de 11,9 luni; p = 0,1061)	0,79 (0,59, 1,07) (16,2 față de 12,0 luni; p = 0,1342)
Topotecan + Bevacizumab Paclitaxel față de Cisplatină + Fără bevacizumab Paclitaxel	Topotecan + Paclitaxel	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 față de 17,5 luni; p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 față de 17,5 luni; p = 0,3769)
	Fără bevacizumab	1,13 (0,81, 1,57) (11,9 față de 14,3 luni; p = 0,4825)	1,08 (0,80, 1,45) (12,0 față de 15,0 luni; p = 0,6267)

¹Analiza primară a fost efectuată până la data limită de colectare a datelor 12 decembrie 2012 și este considerată analiza finală

²Analiza de urmărire a fost efectuată până la data limită de colectare a datelor 7 martie 2014; toate valorile p sunt menționate doar în scop descriptiv

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu bevacizumab la toate subgrupurile de copii și adolescenți în carcinomul mamar, adenocarcinomul de colon și rect, carcinomul pulmonar (cu celule mici și altul decât cel cu celule mici), carcinomul renal și pelvian (excluzând nefroblastomul, nefroblastomatoza, sarcomul cu celule clare, nefromul mezoblastic, carcinomul medular renal și tumora rabdoidă a rinichiului), carcinomul ovarian (excluzând rabdomiosarcomul și tumorile cu celule germinale), carcinomul trompei uterine (excluzând rabdomiosarcomul și tumorile cu celule germinale), carcinomul peritoneal (excluzând blastomul și sarcoamele) și carcinomul de col uterin și de corp uterin.

Gliom de grad înalt

Activitatea antitumorală nu a fost observată în cadrul a două studii mai vechi, la un total de 30 de copii și adolescenți, cu vârsta > 3 ani, cu gliom de grad înalt, recidivant sau progresiv, în timpul tratamentului cu bevacizumab și irinotecan (CPT-11). Nu există informații suficiente pentru a stabili siguranța și eficacitatea bevacizumab la copiii cu gliom de grad înalt nou-diagnosticat.

- Într-un studiu cu un singur braț (PBTC-022), 18 copii cu gliom nonpontin de grad înalt recidivant sau progresiv (incluzând 8 cu glioblastom [Grad IV OMS], 9 cu astrocitom anaplastic [Grad III] și 1 cu oligodendrogliom anaplastic [Grad III]) au fost tratați cu bevacizumab (10 mg/kg) la interval de două săptămâni și apoi bevacizumab în asociere cu CPT-11 (125 – 350 mg/m²) la interval de două săptămâni, până la progresia bolii. Nu au existat răspunsuri radiologice obiective (parțiale sau complete) (criteriul MacDonald). Toxicitatea și reacțiile adverse au inclus hipertensiunea arterială și fatigabilitatea, precum și ischemia SNC cu deficit neurologic acut.
- Într-o analiză retrospectivă dintr-o singură instituție, 12 cazuri consecutive de copii (2005 – 2008) cu gliom de grad înalt recidivant sau progresiv (3 cu Grad IV OMS, 9 cu Grad III) au fost tratați cu bevacizumab (10 mg/kg) și irinotecan (125 mg/m²) la interval de 2 săptămâni. Au existat 2 răspunsuri parțiale și niciun răspuns complet (criteriul MacDonald).

Într-un studiu randomizat de fază II (BO25041), un total de 121 de pacienți cu vârsta de la ≥ 3 ani până la < 18 ani, cu gliom cerebelar sau peduncular de grad înalt, localizat supratentorial sau infratentorial, nou-diagnosticat au fost tratați cu radioterapie (RT) postoperatoriu și terapie adjuvantă cu temozolomid (T), în asociere sau nu cu bevacizumab: 10 mg/kg intravenos la interval de 2 săptămâni.

Studiul nu a atins criteriul principal constând în demonstrarea creșterii semnificative a SFE (supraviețuire fără evoluția bolii) (evaluată de un comitet central de recenzie radiologică – CRRC) atunci când bevacizumab a fost adăugat la brațul RT/T, comparativ cu cel numai cu RT/T (RR = 1,44; ÎI 95%: 0,90, 2,30). Aceste rezultate au fost concordante cu cele provenite din diferite analize de sensibilitate și de la subgrupuri relevante din punct de vedere clinic. Rezultatele tuturor criteriilor secundare (SFE evaluată de investigator, RRO și SG) au arătat în manieră unitară că nu a existat nicio îmbunătățire asociată adăugării bevacizumab la brațul RT/T, comparativ cu brațul RT/T utilizat singur.

Adăugarea bevacizumab la RT/T nu a demonstrat beneficii clinice în studiul BO25041 la 60 de copii evaluabili, cu gliom cerebelar sau peduncular de grad înalt, localizat supratentorial sau infratentorial, nou-diagnosticat (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Sarcom de țesuturi moi

Într-un studiu randomizat de fază II (BO20924), un număr total de 154 de pacienți cu vârsta de la ≥ 6 luni până la < 18 ani cu rabdomiosarcom metastazat, nou diagnosticat și sarcom de țesuturi moi de alt tip decât rabdomiosarcom au fost tratați cu terapia standard (terapie de inducție cu IVADO/IVA+/- terapie locală urmată de terapie de întreținere cu vinorelbină și ciclofosamidă), cu sau fără bevacizumab (2,5 mg/kg și săptămână) pentru o durată totală a tratamentului de aproximativ 18 luni. La momentul analizei finale principale, criteriul final principal al studiului reprezentat de SFE prin evaluare centrală independentă nu a demonstrat o diferență semnificativă statistic între cele două brațe de tratament, cu RR de 0,93 (ÎI 95%: 0,61, 1,41; valoarea $p = 0,72$).

Conform evaluării centrale independente, diferența dintre RRO a fost de 18% (ÎI: 0,6%, 35,3%) între cele două brațe de tratament, la cei câțiva pacienți care au avut tumora evaluabilă la momentul inițial și au avut un răspuns confirmat înainte de a li se administra orice terapie locală: 27/75 de pacienți (36,0%, ÎI 95%: 25,2%, 47,9%) în brațul cu chimioterapie și 34/63 de pacienți (54,0%, ÎI 95%: 40,9%, 66,6%) în brațul de tratament cu bevacizumab + chimioterapie. Datele privind criteriul final secundar de supraviețuire globală (SG) nu fuseseră colectate în totalitate. Analiza finală a supraviețuirii globale (OS) nu a arătat niciun beneficiu clinic semnificativ din adăugarea de bevacizumab la chimioterapie la această populație de pacienți.

Adăugarea bevacizumab la terapia standard nu a demonstrat beneficii clinice în studiul clinic BO20924, efectuat la 71 de copii evaluabili (cu vârsta între 6 luni și sub 18 ani) cu rabdomiosarcom metastazat și sarcom de țesuturi moi de alt tip decât rabdomiosarcom. (Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți)

Incidența evenimentelor adverse, inclusiv a evenimentelor adverse de grad ≥ 3 și a evenimentelor adverse grave, a fost similară între cele două brațe de tratament. Nu s-au înregistrat evenimente adverse care să ducă la deces în niciunul dintre brațele de tratament; toate decesele au fost atribuite progresiei bolii. Se pare că adăugarea bevacizumab la terapia multimodală standard a fost bine tolerată la această grupă de copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datele farmacocinetice pentru bevacizumab sunt disponibile din zece studii clinice la pacienții cu tumori solide. În toate studiile clinice, bevacizumab a fost administrat ca perfuzie intravenoasă. Viteza de administrare a perfuziei s-a bazat pe tolerabilitate, cu o durată a perfuziei inițiale de 90 minute. Farmacocinetica bevacizumab a fost liniară, la doze variind de la 1 la 10 mg/kg.

Distribuție

Valoarea tipică pentru volumul compartimentului central (V_c) a fost de 2,73 l la pacienții de sex feminin și, respectiv de 3,28 l la pacienții de sex masculin, valori care sunt în intervalul care a fost descris pentru IgG și alți anticorpi monoclonali. Valoarea tipică pentru volumul compartimentului periferic (V_p) a fost de 1,69 l la pacienții de sex feminin și, respectiv de 2,35 l la pacienții de sex masculin, când bevacizumab a fost administrat concomitent cu medicamente antineoplazice. După corecția pentru greutatea corporală, pacienții de sex masculin au avut un V_c mai mare (+20%), față de pacienții de sex feminin.

Metabolizare

Analiza metabolizării bevacizumab la iepuri, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de bevacizumab marcat cu ^{125}I a arătat că profilul metabolic a fost similar cu cel anticipat pentru o moleculă nativă de IgG care nu se leagă de FCEV. Metabolizarea și eliminarea bevacizumab este similară IgG endogene și anume, în principal prin catabolism proteolitic în organism, incluzând celulele endoteliale și nu se bazează, în principal, pe eliminarea prin rinichi și ficat. Legarea IgG de receptorul FcRn conduce la protecția față de metabolizarea celulară și un timp de înjumătățire terminal lung.

Eliminare

Valoarea clearance-ului este, în medie, egală cu 0,188 l/zi la pacienții de sex feminin și, respectiv, 0,220 l/zi la cei de sex masculin. După corecția pentru greutatea corporală, pacienții de sex masculin au avut un clearance mai mare (+ 17%) al bevacizumab, față de pacienții de sex feminin. Conform modelului dublu compartimental, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 18 zile pentru un pacient tipic de sex feminin și de 20 de zile pentru un pacient tipic de sex masculin.

Albuminemia scăzută și încărcarea tumorală crescută sunt, în general, revelatoare pentru severitatea bolii. Clearance-ul bevacizumab a fost cu aproximativ 30% mai rapid la pacienții cu valori scăzute ale albuminei serice și cu 7% mai rapid la subiecții cu încărcare tumorală crescută, atunci când au fost comparați cu un pacient tipic cu valori medii ale albuminei și încărcării tumorale.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Pentru a evalua efectele caracteristicilor demografice s-au analizat datele farmacocinetice la pacienți adulți, copii și adolescenți. La adulți, rezultatele nu au arătat nicio diferență semnificativă în farmacocinetica bevacizumab în funcție de vârstă.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii care să investigheze farmacocinetica bevacizumab la pacienții cu insuficiență renală, deoarece rinichii nu sunt organele principale pentru metabolizarea sau eliminarea bevacizumab.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice care să investigheze farmacocinetica bevacizumab la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece ficatul nu este organul principal pentru metabolizarea sau eliminarea bevacizumab.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica bevacizumab a fost evaluată la 152 de pacienți copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârsta între 7 luni și 21 de ani, cu greutatea între 5,9 și 125 kg) înrolați în 4 studii clinice

efectuate folosind un model de farmacocinetică populațională. Rezultatele de farmacocinetică demonstrează că valorile clearance-ului și volumului de distribuție ale bevacizumab au fost comparabile între pacienții copii, adolescenți și adulți tineri, atunci când au fost normalizate în funcție de greutatea corporală, existând tendința ca expunerea să scadă pentru valori descrescătoare ale greutății. Vârsta nu s-a asociat cu farmacocinetica bevacizumab atunci când s-a ținut cont de greutatea corporală.

Farmacocinetica bevacizumab a fost bine caracterizată prin intermediul modelului pediatric de FC populațională la 70 de pacienți în studiul BO20924 (vârsta între 1,4 și 17,6 ani; greutatea între 11,6 și 77,5 kg) și la 59 de pacienți în studiul BO25041 (vârsta între 1 și 17 ani; greutatea între 11,2 și 82,3 kg). În studiul BO20924, expunerea la bevacizumab a fost în general mai mică comparativ cu un pacient adult tipic, pentru aceeași doză. În studiul BO25041, expunerea la bevacizumab a fost în general similară comparativ cu un pacient adult tipic, pentru aceeași doză. În ambele studii, expunerea la bevacizumab a tins să scadă o dată cu descreșterea greutății corporale.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii cu durată de până la 26 de săptămâni efectuate la maimuțe cynomolgus, a fost observată apariția displaziei la nivelul cartilajelor de creștere la animalele tinere cu cartilaje deschise, la o concentrație plasmatică medie de bevacizumab sub concentrațiile plasmatice terapeutice medii așteptate la om. La iepuri s-a constatat că bevacizumab inhibă cicatrizarea plăgilor la doze sub dozele clinice recomandate. Efectele asupra cicatrizării plăgilor au fost total reversibile.

Nu au fost efectuate studii pentru a evalua potențialul mutagen și carcinogen al bevacizumab.

Nu au fost efectuate studii specifice la animale pentru a evalua efectul asupra fertilității. Cu toate acestea, se poate anticipa un efect advers asupra fertilității feminine, deoarece studiile privind toxicitatea după doze repetate au arătat o inhibare a maturării foliculilor ovarieni, o scădere/absență a corpilor luteali și o scădere asociată a greutății uterine și ovariene precum și o scădere a numărului de cicluri menstruale.

Administrat la iepuri, bevacizumab s-a dovedit embriotoxic și teratogen. Efectele observate au inclus scăderea greutății materne și fetale, un număr crescut de resorbții fetale și o incidență crescută a malformațiilor fetale scheletice și generale specifice. Efectele adverse fetale au fost observate la toate dozele testate, dintre care cea mai mică doză a determinat concentrații plasmatice medii de aproximativ 3 ori mai mari decât cele obținute la om, în cazul administrării dozei de 5 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Informații privind cazurile de malformații fetale observate în perioada după punerea pe piață sunt furnizate la pct. 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea și 4.8 Reacții adverse.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr
Acid succinic
Edetat disodic
Polisorbat 80
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

La diluarea cu soluții de glucoză (5%) s-a observat un profil de degradare al bevacizumab dependent de concentrație.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon (nedeschis)

3 ani.

Medicamentul diluat

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru o perioadă de până la 35 de zile la 2°C până la 8°C după diluare și pentru o perioadă de până la 48 de ore la temperaturi care nu depășesc 30°C în cazul diluării cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele și condițiile de păstrare în cursul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 de ore la 2°C – 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

4 ml soluție într-un flacon (sticlă de tip I) cu un dop (cauciuc butilic), care conține bevacizumab 100 mg. 16 ml soluție într-un flacon (sticlă de tip I) cu un dop (cauciuc butilic), care conține bevacizumab 400 mg.

Ambalaj cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu agitați flaconul.

Zirabev trebuie preparat de către personalul medical, în condiții aseptice, pentru asigurarea sterilității soluției preparate. Pentru prepararea Zirabev trebuie utilizate un ac și o seringă sterile.

Cantitatea necesară de bevacizumab trebuie extrasă și diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), până la volumul de administrare necesar. Concentrația soluției finale de bevacizumab trebuie menținută în intervalul 1,4 mg/ml și 16,5 mg/ml. În majoritatea cazurilor cantitatea necesară de Zirabev poate fi diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% până la un volum total de 100 ml.

Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual înainte de administrare, pentru observarea particulelor și a modificărilor de culoare.

Nu au fost observate incompatibilități între Zirabev și pungile din clorură de polivinil sau din poliolefină sau cu trusele de perfuzie.

Zirabev este de unică folosință, deoarece medicamentul nu conține conservanți. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 februarie 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 06 Noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente : <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor de substanță biologic activă

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, LLC
1 Burt Road
Andover
Massachusetts
01810
STATELE UNITE ALE AMERICII

Sau

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon
REPUBLICA COREEA

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
BELGIA

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zirabev 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
bevacizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține bevacizumab 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Zahăr, acid succinic, edetat disodic, polisorbit 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție
perfuzabilă
1 flacon de 4 ml
100 mg/4 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1344/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Zirabev 25 mg/ml concentrat steril
bevacizumab
i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg/4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zirabev 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
bevacizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține bevacizumab 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Zahăr, acid succinic, edetat disodic, polisorbit 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție
perfuzabilă
1 flacon de 16 ml
400 mg/16 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1344/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Zirabev 25 mg/ml concentrat steril
bevacizumab
i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

400 mg/16 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospectul: Informații pentru utilizator

Zirabev 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă bevacizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zirabev și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zirabev
3. Cum să utilizați Zirabev
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zirabev
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zirabev și pentru ce se utilizează

Zirabev conține substanța activă bevacizumab, care este un anticorp monoclonal umanizat (un tip de proteină care este produsă în mod normal de sistemul imunitar pentru a ajuta la apărarea corpului de infecții și cancer). Bevacizumab se leagă selectiv de o proteină numită factorul de creștere a endoteliului vascular uman (FCEV), care se găsește în interiorul pereților vaselor de sânge și limfatice din organism. Proteina FCEV determină creșterea vaselor de sânge în interiorul tumorii, iar aceste vase furnizează tumorii substanțe nutritive și oxigen. Odată ce bevacizumab s-a legat de FCEV, creșterea tumorii este prevenită prin blocarea creșterii vaselor de sânge care îi furnizează substanțe nutritive și oxigen.

Zirabev este un medicament utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer avansat al intestinului gros, adică cu cancer de colon sau de rect. Zirabev va fi administrat în asociere cu chimioterapie care conține un medicament de tip fluoropirimidină.

Zirabev este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar cu metastaze. Atunci când se utilizează la pacienții cu cancer mamar, va fi administrat împreună cu un medicament chimioterapic numit paclitaxel sau capecitabină.

Zirabev este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici avansat. Zirabev va fi administrat în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină.

Zirabev este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici avansat atunci când celulele canceroase au mutații specifice ale proteinei denumite factorul de creștere epidermal uman (EGFR). Zirabev va fi administrat în asociere cu erlotinib.

Zirabev este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de rinichi avansat. Atunci când se utilizează la pacienții cu cancer de rinichi, va fi administrat împreună cu un alt tip de medicament chimioterapic numit interferon.

Zirabev este utilizat, de asemenea, pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer ovarian epitelial în stadiu avansat, al trompelor uterine sau cancer primar peritoneal. Atunci când este utilizat la pacientele cu cancer ovarian epitelial, al trompelor uterine sau cancer primar peritoneal, va fi administrat în asociere cu carboplatină și paclitaxel.

Atunci când este utilizat la pacientele adulte cu cancer ovarian epitelial în stadiu avansat, cancer al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar, la care boala a recidivat la cel puțin 6 luni după ultimul tratament cu o schemă chimioterapică care a conținut un medicament pe bază de săruri de platină, Zirabev va fi administrat în asociere cu carboplatină și gemcitabină sau cu carboplatină și paclitaxel.

Atunci când este utilizat la pacientele adulte cu cancer ovarian epitelial în stadiu avansat, cancer al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar, la care boala a recidivat la cel mult 6 luni după ultimul tratament cu o schemă chimioterapică care a conținut un medicament pe bază de săruri de platină, Zirabev va fi administrat în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală pegilată.

Zirabev este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer de col uterin persistent, recurent sau cu metastaze. Zirabev va fi administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatină sau, în mod alternativ, cu paclitaxel și topotecan, la pacientele cărora nu li se poate administra tratament cu săruri de platină.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zirabev

Nu utilizați Zirabev

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la bevacizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la produsele din celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) sau la alți anticorpi recombinanți umani sau umanizați.
- dacă sunteți gravidă.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Zirabev, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- Medicul dumneavoastră trebuie să înregistreze denumirea comercială și numărul de lot al medicamentelor dumneavoastră.
- Este posibil ca Zirabev să crească riscul de perforație a peretelui intestinal. Dacă aveți afecțiuni care determină inflamație în interiorul abdomenului (de exemplu, diverticulită, ulcer gastric, colită asociată cu chimioterapia), vă rugăm să discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră.
- Zirabev poate să crească riscul de a dezvolta o cale anormală de comunicare sau un pasaj între două organe sau vase de sânge. Riscul de a dezvolta căi de comunicare între vagin și orice părți ale intestinului poate crește dacă aveți cancer de col uterin persistent, recurent sau cu metastaze.
- Acest medicament poate crește riscul de sângerare sau poate crește riscul de probleme legate de vindecare a răni după intervenții chirurgicale. Dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală, dacă ați avut o intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile sau dacă încă aveți o rană nevindecată după o intervenție chirurgicală, nu trebuie să vi se administreze acest medicament.
- Zirabev poate crește riscul de a dezvolta infecții grave ale pielii sau ale straturilor profunde de sub piele, în special dacă ați prezentat perforații ale peretelui intestinului sau probleme cu vindecarea rănilor.

- Zirabev poate crește incidența tensiunii arteriale mari. Dacă aveți tensiune arterială mare care nu este bine controlată cu medicamente antihipertensive, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră, deoarece este important să vă asigurați că tensiunea arterială este sub control înainte de a începe tratamentul cu Zirabev.
- Dacă aveți sau ați avut un anevrism (lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau o ruptură în peretele unui vas de sânge.
- Acest medicament crește riscul prezenței proteinelor în urină, mai ales dacă aveți deja tensiune arterială mare.
- Riscul formării de cheaguri de sânge în artere (un tip de vase de sânge) poate crește dacă aveți vârsta peste 65 de ani, dacă aveți diabet zaharat sau dacă în trecut ați avut cheaguri de sânge în artere. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră, deoarece cheagurile de sânge pot determina infarct miocardic și accident vascular cerebral.
- Zirabev poate crește, de asemenea, riscul apariției cheagurilor de sânge în vene (un tip de vase de sânge).
- Acest medicament poate provoca sângerare, în special sângerare indusă de prezența tumorii. Vă rugăm să vă adresați medicului dacă dumneavoastră sau cineva din familia dumneavoastră are tendința de a prezenta sângerări sau dacă luați medicamente pentru subțierea sângelui, din orice cauză.
- Este posibil ca Zirabev să determine sângerarea în și în jurul creierului. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți cancer cu metastaze care vă afectează creierul.
- Este posibil ca Zirabev să crească riscul de sângerare la nivelul plămânilor, incluzând tuse sau eliminare de sânge. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă ați observat acest lucru anterior.
- Zirabev poate crește riscul instalării unei reduceri a funcției inimii. Este important ca medicul dumneavoastră să știe dacă vi s-au administrat vreodată antraciclina (de exemplu, doxorubicină, un tip special de chimioterapie utilizat pentru tratamentul unor cancere) sau ați făcut radioterapie la nivelul pieptului sau dacă aveți o afecțiune a inimii.
- Acest medicament poate provoca infecții și un număr scăzut de neutrofile (un tip de celule ale sângelui importante pentru protejarea dumneavoastră împotriva bacteriilor).
- Este posibil ca Zirabev să determine hipersensibilitate (inclusiv șocul anafilactic) și/sau reacții la administrarea perfuziei (reacții legate de injecția cu acest medicament). Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă ați avut anterior probleme după administrarea injecțiilor, cum sunt amețeli/senzație de leșin, senzație de lipsă de aer, umflare sau erupție trecătoare pe piele.
- O reacție adversă neurologică rară, numită sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR), a fost asociată tratamentului cu bevacizumab. Dacă aveți dureri de cap, tulburări de vedere, stare de confuzie sau convulsii cu sau fără tensiune arterială mare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră, chiar dacă v-ați aflat în oricare dintre situațiile menționate mai sus numai în trecut.

Înainte de a vi se administra Zirabev sau în timp ce sunteți tratat cu Zirabev:

- dacă prezentați sau ați prezentat durere la nivelul gurii, dinților și/sau maxilarului, umflare

- sau leziuni în interiorul gurii, senzație de amorțeală sau greutate la nivelul maxilarului sau slăbirea unui dinte, spuneți imediat medicului dumneavoastră și dentistului.
- dacă aveți nevoie să urmați un tratament stomatologic invaziv sau o intervenție chirurgicală dentară, spuneți medicului dentist că sunteți în tratament cu Zirabev, mai ales dacă vi se administrează și, sau vi s-a administrat într-un vas de sânge, o injecție cu bifosfonați.

Este posibil să vi se recomande să efectuați un control stomatologic înainte de a începe tratamentul cu Zirabev.

Copii și adolescenți

Zirabev nu este recomandat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu s-au stabilit siguranța și beneficiile pentru această grupă de pacienți.

La pacienții cu vârsta sub 18 ani tratați cu bevacizumab s-a raportat moartea țesutului osos (osteonecroză) în cazul unor oase, altele decât cele de la nivelul maxilarului.

Zirabev împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Asocierea Zirabev cu un alt medicament numit malat de sunitinib (prescris pentru tratamentul cancerului renal sau gastro-intestinal) pot cauza reacții adverse severe. Discutați cu medicul dumneavoastră pentru a fi sigur că nu asociați aceste medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vi se administrează tratamente pe bază de săruri de platină sau taxani pentru cancerul de plămâni sau mamar, cu metastaze. Aceste tratamente în asociere cu Zirabev pot crește riscul de reacții adverse severe.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă ați urmat recent sau urmați radioterapie.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Nu trebuie să utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă. Zirabev poate afecta fătul, deoarece poate opri formarea de vase de sânge noi. Medicul dumneavoastră trebuie să vă sfătuiască despre utilizarea metodelor contraceptive în timpul tratamentului cu Zirabev și cel puțin 6 luni după ultima doză de Zirabev.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, dacă ați rămas gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament sau intenționați să rămâneți gravidă în viitorul apropiat.

Nu trebuie să vă alăptați copilul în timpul tratamentului cu Zirabev și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză de Zirabev, deoarece acest medicament poate să influențeze creșterea și dezvoltarea copilului dumneavoastră.

Zirabev poate afecta fertilitatea femeilor. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră pentru mai multe informații.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-a demonstrat că bevacizumab vă reduce capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi orice unelte sau utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate stări de somnolență sau de leșin asociate utilizării bevacizumab. Dacă prezentați simptome care vă afectează vederea, capacitatea de concentrare sau de reacție, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje până la dispariția simptomelor.

Zirabev conține sodiu

Acest medicament conține 3,0 mg sodiu (componenta principală din sarea de bucatărie/masă) în

fiecare flacon de 4 ml. Aceasta este echivalentă cu 0,15% din doza maximă zilnică recomandată pentru un adult.

Acest medicament conține 12,1 mg sodiu (componenta principală din sarea de bucatărie/masă) în fiecare flacon de 16 ml. Aceasta este echivalentă cu 0,61% din doza maximă zilnică recomandată pentru un adult.

În funcție de greutatea corporală și de doza de Zirabev, puteți primi mai multe flacoane. Acest lucru trebuie luat în considerare dacă pacientul urmează o dietă săracă în sare.

3. Cum să utilizați Zirabev

Doza și frecvența administrării

Doza de Zirabev necesară depinde de greutatea dumneavoastră și de tipul de cancer care urmează a fi tratat. Doza recomandată este de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg sau 15 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală. Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza de Zirabev potrivită. Veți fi tratat cu Zirabev o dată la interval de 2 sau 3 săptămâni. Numărul perfuziilor care vi se vor administra depinde de modul în care răspundeți la tratament; administrarea acestui medicament trebuie să continue până când Zirabev nu mai poate opri creșterea tumorii. Medicul va discuta acest aspect cu dumneavoastră.

Modul și calea de administrare

Zirabev este un concentrat pentru soluție perfuzabilă. În funcție de doza care v-a fost prescrisă, o parte sau întreg conținutul flaconului de Zirabev va fi diluat cu soluție de clorură de sodiu, înainte de utilizare. Un medic sau o asistentă medicală vă va administra soluția diluată de Zirabev prin perfuzie intravenoasă (picurare într-una din vene). Prima perfuzie vi se va administra pe durata a 90 de minute. Dacă aceasta a fost bine tolerată, a doua perfuzie poate să fie administrată pe durata a 60 de minute. Perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 de minute.

Administrarea Zirabev trebuie oprită temporar

- dacă dezvoltați hipertensiune arterială severă care necesită tratament cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale,
- dacă aveți probleme cu vindecarea rănilor după o intervenție chirurgicală,
- dacă urmează să fiți supuși unei intervenții chirurgicale.

Administrarea Zirabev trebuie oprită definitiv dacă dezvoltați

- hipertensiune arterială severă care nu poate fi controlată cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale; sau o creștere bruscă și severă a tensiunii arteriale,
- prezența proteinelor în urină, însoțită de umflarea corpului,
- o perforație în peretele intestinului,
- o cale anormală de comunicare de tip tubular sau un pasaj între trahee și esofag, între organele interne și piele, între vagin și orice părți ale intestinului sau între alte țesuturi care în mod normal nu sunt în legătură (fistulă) și sunt considerate de medicul dumneavoastră ca fiind severe,
- infecții grave ale pielii sau ale straturilor mai profunde de sub piele,
- un cheag de sânge în artere,
- un cheag de sânge în vasele de sânge de la nivelul plămânilor,
- orice sângerare severă.

Dacă se administrează prea mult Zirabev

- puteți manifesta o migrenă severă. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să discutați imediat cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistentă medicală.

Dacă este omisă o doză de Zirabev

- medicul dumneavoastră va decide când trebuie să vă fie administrată următoarea doză de Zirabev. Trebuie să discutați despre aceasta cu medicul dumneavoastră.

Dacă opriți tratamentul cu Zirabev

Oprirea tratamentului dumneavoastră cu Zirabev poate opri efectul asupra creșterii tumorii. Nu opriți tratamentul cu Zirabev decât dacă ați discutat despre aceasta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

Reacțiile adverse enumerate mai jos au fost observate atunci când bevacizumab a fost administrat împreună cu chimioterapie. Aceasta nu înseamnă neapărat că aceste reacții adverse au fost provocate strict de bevacizumab.

Reacții alergice

Dacă aveți o reacție alergică, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau unui membru din personalul medical. Semnele pot include: dificultate la respirație sau durere în piept. Puteți prezenta, de asemenea, înroșirea pielii, înroșirea feței sau erupție trecătoare pe piele, frisoane și tremurături, greață (senzație de rău) sau vărsături (stare de rău), umflare, amețeli, bătăi rapide ale inimii și pierderea conștienței.

Trebuie să cereți ajutor imediat dacă aveți oricare dintre reacțiile adverse menționate mai jos.

Reacțiile adverse severe, care pot fi **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane), includ:

- tensiune arterială mare,
- senzație de amorțeli sau furnicături la nivelul mâinilor sau picioarelor,
- scădere a numărului celulelor din sânge, incluzând globulele albe care ajută la protecția împotriva infecțiilor (aceasta poate fi însoțită de febră) și celulele care ajută la coagularea sângelui,
- senzație de slăbiciune și lipsă de energie,
- oboseală,
- diaree, greață, vărsături și durere abdominală.

Reacțiile adverse severe, care pot fi **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane), includ:

- perforație a intestinului,
- sângerare, inclusiv sângerare la nivelul plămânilor la pacienți cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici,
- blocare a arterelor de către un cheag de sânge,
- blocare a venelor de către un cheag de sânge,
- blocare a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor de către un cheag de sânge,
- blocare a venelor de la nivelul picioarelor de către un cheag de sânge,
- insuficiență cardiacă,
- probleme cu vindecarea rănilor după intervenții chirurgicale,
- înroșire, descuamare, sensibilitate, durere sau apariție de vezicule la nivelul degetelor sau picioarelor,
- scădere a numărului de globule roșii din sânge,
- lipsă de energie,
- tulburări la nivelul stomacului și intestinului,
- durere la nivelul mușchilor și articulațiilor, slăbiciune musculară,

- uscăciune a gurii însoțită de sete și/sau reducere a volumului sau închiderea la culoare a urinei,
- inflamație a mucoasei de la nivelul gurii și intestinului, plămânilor și căilor respiratorii, aparatului reproducător și tractului urinar,
- leziuni la nivelul gurii și tubului care unește gura de stomac, care pot fi dureroase și pot cauza dificultăți la înghițire,
- durere, inclusiv durere de cap, durere de spate și durere în regiunea pelvină și anală,
- colecții purulente localizate,
- infecții, și în special infecții ale sângelui sau vezicii urinare,
- reducere a aportului de sânge la creier sau accident vascular cerebral,
- somnolență,
- sângerări din nas,
- accelerare a bătăilor inimii (pulsului),
- blocare a activității intestinului,
- rezultate anormale ale testelor de urină (prezența de proteine în urină),
- scurtare a respirației sau concentrații scăzute de oxigen în sânge,
- infecții ale pielii sau ale straturilor profunde de sub piele,
- fistulă: cale anormală de comunicare, de tip tubular, între organele interne și piele sau alte țesuturi, care în mod normal nu sunt în legătură, inclusiv căi de comunicare între vagin și intestin la pacienții cu cancer de col uterin,
- reacții alergice (semnele pot include dificultăți la respirație, înroșire a feței, erupție trecătoare pe piele, tensiune arterială mică sau mare, concentrații scăzute de oxigen în sânge, durere în piept sau greață/vărsături).

Reacțiile adverse severe, care pot fi **rare** (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane), includ:

- reacție alergică bruscă, severă, cu dificultăți de respirație, umflare, amețeli, bătăi rapide ale inimii, transpirație și pierderea conștienței (șoc anafilactic).

Reacțiile adverse severe cu frecvență **necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile), includ:

- infecții grave ale pielii sau ale straturilor profunde de sub piele, în special dacă ați prezentat perforații ale peretelui intestinului sau probleme cu vindecarea rănilor,
- efect negativ asupra capacității unei femei de a avea copii (pentru recomandări suplimentare, citiți paragrafele aflate sub lista reacțiilor adverse),
- o tulburare la nivelul creierului cu simptome care includ crize convulsive, durere de cap, stare de confuzie și tulburări de vedere (sindromul encefalopatiei posterioare reversibile sau SEPR),
- simptome care sugerează modificări ale funcționării normale a creierului (dureri de cap, tulburări de vedere, stare de confuzie sau crize convulsive) și tensiune arterială mare,
- lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme și disecții de arteră),
- blocare a unui(unor) vas(e) de sânge de la nivelul rinichiului,
- presiune anormal de mare în vasele de sânge de la nivelul plămânilor, ceea ce determină ca partea dreaptă a inimii să funcționeze mai greu decât în mod normal,
- perforație la nivelul peretelui cartilaginos care separă nările nasului,
- perforație la nivelul stomacului sau a intestinului,
- leziune deschisă sau perforație la nivelul mucoasei stomacului sau a intestinului subțire (semnele pot include durere abdominală, senzație de balonare, scaune negre lucioase sau scaune cu sânge (fecale) sau vărsături cu sânge),
- sângerare în partea inferioară a intestinului gros,
- leziuni la nivelul gingiilor, cu expunere a unei părți a osului maxilarului, care nu se vindecă și care pot fi asociate cu durere și inflamație a țesutului care le înconjoară (pentru recomandări suplimentare, citiți paragrafele aflate sub lista de reacții adverse),
- perforație a vezicii biliare (simptomele și semnele pot include durere abdominală, febră și greață/vărsături).

Trebuie să cereți ajutor cât mai curând posibil dacă aveți oricare dintre reacțiile adverse menționate mai jos.

Reacțiile adverse **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) care nu au fost severe includ:

- constipație,
- pierdere a poftei de mâncare,
- febră,
- tulburări la nivelul ochilor (inclusiv creștere a secreției lacrimale),
- modificări de vorbire,
- modificări ale percepției gustului,
- secreții nazale abundente,
- uscăciune a pielii, descuamare și inflamație a pielii, modificare a culorii pielii,
- scădere în greutate,
- sângerări nazale.

Reacțiile adverse **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane) care nu au fost severe includ:

- modificări ale vocii și răgușeală.

Pacienții cu vârsta peste 65 de ani prezintă un risc crescut de a manifesta următoarele reacții adverse:

- cheaguri de sânge în artere care pot conduce la un accident vascular cerebral sau infarct miocardic,
- scădere a numărului globulelor albe din sânge și a celulelor care ajută la coagularea sângelui,
- diaree,
- stare de rău,
- dureri de cap,
- oboseală,
- tensiune arterială mare.

Zirabev poate să provoace, de asemenea, modificări ale testelor de laborator efectuate de medicul dumneavoastră. Acestea includ o scădere a numărului globulelor albe din sânge, în special al neutrofilelor sanguine (un tip de globule albe care ajută la protecția împotriva infecțiilor); prezența proteinelor în urină; scăderea concentrațiilor potasiului, sodiului sau fosforului (mineral) din sânge; creșterea concentrației glucozei din sânge; creșterea concentrației fosfatazei alcaline (o enzimă) din sânge; creșterea creatininei serice (o proteină măsurată printr-o analiză de sânge pentru a vedea cât de bine funcționează rinichii); scăderea concentrației de hemoglobină (se găsește în globulele roșii ale sângelui și transportă oxigen), care poate fi severă.

Durere la nivelul gurii, dinților și/sau maxilarului, umflare sau leziuni în interiorul gurii, senzație de amorțeală sau greutate la nivelul maxilarului sau slăbirea unui dinte. Acestea ar putea fi semnele și simptomele distrugerii osului maxilarului (osteonecroză). Spuneți imediat medicului dumneavoastră și dentistului dacă prezentați oricare dintre acestea.

Femeile aflate în premenopauză (femei care au un ciclu menstrual) pot observa că ciclurile lor devin neregulate sau lipsesc și pot prezenta afectarea fertilității. Dacă intenționați să rămâneți gravidă, trebuie să discutați despre aceasta cu medicul dumneavoastră, înainte de a începe tratamentul.

Zirabev a fost conceput și fabricat pentru a trata cancerul prin injectarea sa în fluxul de sânge. Nu a fost conceput sau fabricat pentru injectarea în ochi. Prin urmare nu este autorizat pentru utilizarea în acest mod. Atunci când Zirabev este injectat direct în ochi (utilizare neaprobă), pot apărea următoarele reacții adverse:

- Infecție sau inflamație a globului ocular,
- Înrôșire a ochiului, mici particule sau pete în câmpul vizual (flocoane), durere la nivelul ochiului,
- Vedere de flash-uri luminoase, cu flocoane, progresând până la pierderea parțială a vederii,

- Tensiune oculară crescută,
- Sângerare în ochi.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zirabev

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului, după abrevierea „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Soluțiile perfuzabile trebuie utilizate imediat după diluare. Dacă nu sunt utilizate imediat, timpii și condițiile de depozitare în utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu ar fi mai mult de 24 de ore la 2 °C până la 8 °C, cu excepția cazului în care soluțiile de perfuzie au fost preparate într-un mediu steril. Când diluarea a avut loc într-un mediu steril, Zirabev este stabil pentru o perioadă de până la 35 de zile la 2 °C până la 8 °C după diluare și o perioadă de până la 48 de ore la temperaturi care nu depășesc 30 °C.

Nu utilizați Zirabev dacă observați orice particule în suspensie sau modificări de culoare, înainte de administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zirabev

- Substanța activă este bevacizumab. Fiecare ml de concentrat conține 25 mg bevacizumab.
Fiecare flacon a 4 ml conține bevacizumab 100 mg.
Fiecare flacon a 16 ml conține bevacizumab 400 mg.
- Celelalte componente sunt zahăr, acid succinic, edetat disodic, polisorbit 80 și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 “Zirabev conține sodiu”).

Cum arată Zirabev și conținutul ambalajului

Zirabev este un concentrat pentru soluție perfuzabilă. Concentratul este un lichid limpede sau ușor opalescent, incolor până la brun deschis, într-un flacon din sticlă cu un dop din cauciuc. Fiecare flacon conține bevacizumab 100 mg în 4 ml soluție sau bevacizumab 400 mg în 16 ml soluție. Fiecare ambalaj de Zirabev conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

Fabricantul

Pfizer Service Company BV, Hoge Wei 10, Zaventem, 1930, Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

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

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente : <http://www.ema.europa.eu>.