

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aybintio 25 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' konċentrat fih 25 mg ta' bevacizumab*.

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

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

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Likwidu ċar għal kemxejn ikaġi, bla kulur għal kannella ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

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

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

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

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

Aybintio, flimkien ma' carboplatin u gemcitabine jew flimkien ma' carboplatin u paclitaxel, huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti bl-ewwel rikorrenza ta' kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew sensitiv għall-platinum, li ma rċevewx terapija minn qabel b'bevacizumab jew b'inibituri oħra ta' VEGF jew sustanzi mmirati lejn ir-riċettur ta' VEGF.

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Thawwadx il-kunjett.

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

Pożoloġija

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

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

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

Kanċer metastatiku tas-sider (mBC - metastatic breast cancer)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Id-doża rakkomandata ta' Aybintio hija ta' 10 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull ġimgħtejn bħala infużjoni fil-vini.

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

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

Trattament primarju

Aybintio jingħata flimkien ma' carboplatin u paclitaxel sa 6 ċikli ta' trattament segwit minn użu kontinwu ta' Aybintio bħala sustanza waħedha sal-progressjoni tal-marda jew għal massimu ta' 15-il xahar jew sa tossiċità inaċċettabbli, skont liema tiġi l-ewwel. Id-doża rakkomandata ta' Aybintio hija ta' 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini.

Trattament ta' marda rikorrenti sensittiva għall-platinum

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

Trattament ta' marda rikorrenti rezistenti għall-platinum

Aybintio jingħata flimkien ma' wiehed mis-sustanzi li ġejjin - paclitaxel, topotecan (mogħti kull ġimgħa) jew doxorubicin liposomal pegilat. Id-doża rakkomandata ta' Aybintio hija ta' 10 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull ġimgħtejn bħala infużjoni fil-vini. Meta Aybintio jingħata flimkien ma' topotecan (mogħti fil-granet 1-5, kull 3 ġimgħat), id-doża rakkomandata ta' Aybintio hija ta' 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini. Huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli (ara sezzjoni 5.1, studju MO2224).

Kanċer tal-ġhonq tal-utru

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

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

Pazjenti b'indeboliment renali

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

- Tqala (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

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

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

Fistuli GI-vaġinali fl-istudju GOG-0240

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

Fistuli mhux GI (ara sezzjoni 4.8)

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

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

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

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

Pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.8)

Ġiet osservata żieda fl-inċidenza ta' pressjoni għolja f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab. Tagħrif kliniku dwar is-sigurtà jissuġġerixxi li l-inċidenza ta' pressjoni għolja probabbli hija dipendenti mid-doża. Pressjoni għolja eżistenti minn qabel għandha tiġi kkontrollata b'mod xieraq qabel jinbeda trattament b' Aybintio. M'hemm tagħrif dwar l-effett ta' bevacizumab f'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata fil-bidu tat-terapija.

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

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

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

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

Proteina fl-awrina (ara sezzjoni 4.8)

Pazjenti b'passat ta' pressjoni għolja jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw proteina fl-awrina meta ttrattati b'bevacizumab. Hemm evidenza li tissuggerixxi li proteina fl-awrina ta' kull Grad (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3] tista' tkun relatata mad-doża. Is-sorveljanza ta' proteina fl-awrina permezz ta' analiżi bl-istikka tal-awrina hija rakkomandata li ssir qabel ma tinbeda u waqt it-terapija. Proteina fl-awrina ta' Grad 4 (sindrome nefrotiku) kienet osservata f'sa 1.4% tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab. It-terapija għandha titwaqqaf għalkollox f'pazjenti li żviluppaw sindrome nefrotiku (NCI-CTCAE v.3).

Tromboemboliżmu arterjali (ara sezzjoni 4.8)

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

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

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

Tromboemboliżmu fil-vini (ara sezzjoni 4.8)

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

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

Aybintio għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'reazzjonijiet tromboemboliċi ta' periklu għall-ħajja (Grad 4), inkluż emboliżmu pulmonari (NCI-CTCAE v.3). Pazjenti b'reazzjonijiet tromboemboliċi ta' $\leq$ Grad 3 għandhom jiġu sorveljati mill-viċin (NCI-CTCAE v.3).

Emorraġija

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

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

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

Emorraġija fil-pulmun/emoptisi

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

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

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

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

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

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

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

Newtopenija u infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.8)

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

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

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

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

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

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

Użu għal ġol-vitriju

Aybintio mhux magħmul għall-użu għal ġol-vitriju.

Disturbi fl-ġhajnejn

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

Effetti sistemici wara użu ġol-vitriju

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

Insuffiċjenza tal-ovarji/fertilità

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

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg), jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

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

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

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

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

Taħlita ta' bevacizumab u sunitinib malate

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

MAHA hija disturb emolitiku li tista' tidher bi frammentazzjoni taċ-ċelluli ħomor, anemija u tromboċitopenija. Barra dan, f'xi wħud minn dawn il-pazjenti kienu osservati pressjoni għolja (inkluż kriżi ipertensiva), kreatinina għolja, u sintomi newroloġiċi. Dawn is-sejbiet kollha kienu reversibbli mal-waqfien ta' bevacizumab u sunitinib malate (ara *Pressjoni għolja*, *Proteina fl-awrina*, *PRES* f'sezzjoni 4.4).

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

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

Radjuterapija

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

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

Ma sarux studji dwar l-interazzjoni. Antikorpi monoklonali għal EGFR m'għandhomx jingħataw għat-trattament ta' mCRC flimkien ma' kimoterapija li fiha bevacizumab. Riżultati mill-istudji *randomised* ta' fażi III, PACCE u CAIRO-2, f'pazjenti b'mCRC jissuġġerixxu li l-użu tal-antikorpi monoklonali kontra EGFR panitumumab u cetuximab, rispettivament, flimkien ma' bevacizumab u kimoterapija, huwa assoċjat ma' tnaqqis f'sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression-free survival*) u/jew sopravivenza globali (OS, *overall survival*), u ma' żieda fit-tossiċità meta mqabbla ma' kimoterapija u bevacizumab biss.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

M'hemmx *data* minn provi kliniċi dwar l-użu ta' bevacizumab f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, inklużi malformazzjonijiet (ara sezzjoni 5.3). IgGs huma magħrufa li jgħaddu mill-plaċenta, u bevacizumab huwa mistenni li jimpedixxi anġjoġenesi fil-fetu, u għalhekk hu mahsub li jikkawża difetti serji tat-twelid meta jingħata waqt it-tqala. Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienu osservati każijiet ta' anormalitajiet fil-fetu f'nisa ttrattati b'bevacizumab waħdu jew flimkien ma' kimoterapewtiċi embrijotossiċi magħrufa (ara sezzjoni 4.8). Bevacizumab hu kontra-indikat fit-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

L-aktar reazzjonijiet avversi serji kienu:

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

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

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'din is-sezzjoni jaqgħu fil-kategoriji ta' frekwenza li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi skont il-frekwenza

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Frekwenza Mhux Maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Sepsi, Axxess ^{b,d} , Ċellulite, Infezzjoni, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina		Faxxite b'nekrosi ^a		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija bid-deni, Lewkopenija, Newtropenija ^b , Tromboċitopenija	Anemija, Limfopenija				
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva, reazzjonijiet għall-infużjoni ^{a,b,d}		Xokk anafilattiku		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoressija Ipomanjesimja Iponatrimija	Deidratazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali tas-sensi ^b , Disartrija, Uġigh ta' ras, Disgewżja	Inċident ċerebrovaskulari, Sinkope, Ngħas		Sindrome ta' enċefalopatij a posterjuri reversibbli ^{a,b,d}	Enċefalopatij a ipertensiva ^a	
Disturbi fl-ghajnejn	Disturb fl-ghajnejn, Żieda fid-dmugh					
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ^{b,d} , Takikardija supraventrikolari				
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja ^{b,d} , Tromboemboliżm u (fil-vini) ^{b,d}	Tromboemboliżmu (arterjali) ^{b,d} , Emorraġija ^{b,d} , Trombożi fil-vini tal-fond				Mikroanġjopati ja trombotika fil-kliewi ^{a, b} , Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Qtugh ta' nifs, Rinite Epistassi Soghla	Emorraġija fil-pulmun/ Emoptisi ^{b,d} , Emboliżmu pulmonari, Ipoxja, Disfonija ^a				Pressjoni pulmonari għolja ^a , Perforazzjoni tas-septum tal-imnieher ^a
Disturbi gastro-intestinali	Emorraġija mir-rektum, Stomatite, Stitikezza, Dijarea, Tqalligh, Rimettar, Uġigh addominali	Perforazzjoni gastrointestinali ^{b,d} , Perforazzjoni tal-musrana, Ileus, Sadd tal-musrana, Fistuli rekto-vaġinali ^{d,e} , Disturb gastrointestinali, Proktalġja				Ulċera gastrointestinali ^a
Disturbi fil-fwied u fil-marrara						Perforazzjoni tal-bużżieqa tal-marrara ^{a,b}

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Frekwenza Mhux Maghrufa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komplikazzjonijiet fil-fejqaq tal-feriti ^{b,d} Dermatite bil-qxur, Ġilda xotta, Bilda fil-kulur tal-ġilda	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari				
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja Majalġja	Fistula ^{b,d} , Dgħufija fil-muskoli, Uġiġħ ta' dahar				Osteonekrozi tax-xedaq ^{a,b} Osteonekrozi mhux tax-xedaq ^{a,f}
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarija	Proteina fl-awrina ^{b,d}					
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Insuffiċjenza tal-ovarji ^{b,e,d}	Uġiġħ fil-pelvi				
Disturbi kongenitali, familjali u ġenetiċi						Anormalitajiet fil-fetu ^{a,b}
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Astenja, Gheja, Deni, Uġiġħ, Infjammazzjoni tal-mukuża	Letarġija				
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż					

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

^a Għal aktar informazzjoni jekk jogħgbok irreferi għal Tabella 3 "Reazzjonijiet avversi rrapportati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq".

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

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

^d Għal tagħrif addizzjonali referi hawn taht fis-sezzjoni "Aktor informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi serji magħżula".

^e Fistuli rekto-vagiinali huma l-aktar fistuli komuni fil-kategorija fistula GI-vagiinali.

^f Osservat fil-popolazzjoni pedjatrika biss

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi severi skont il-frekwenza

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Frekwenza Mhux Maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Sepsi, Ċellulite, Axxess ^{a,b} , Infezzjoni, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina				Faxxite b'nekrosi ^c
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija bid-deni, Lewkopenija, Newtrogenija ^a , Tromboċitopenija	Anemija, Limfopenija				
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva, reazzjonijiet għall-infużjoni ^{a,b,c}		Xokk anafilattiku		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni Iponatrimija				
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali tas-sensi ^a	Incident ċerebrovaskulari, Sinkope, Ngħas, Ugħigh ta' ras				Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli ^{a,b,c} , Enċefalopatija ipertensiva ^c
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ^{a,b} , Takikardija supraventrikolari				
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja ^{a,b}	Tromboemboliżmu arterjali ^{a,b} , Emorraġija ^{a,b} , Tromboemboliżmu (fil-vini) ^{a,b} Trombozi fil-vini tal-fond				Mikroanġjopatija trombotika fil-kliewi ^{b,c} , Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Emorraġija pulmonari/ Emoptisi ^{a,b} , Emboliżmu pulmonari, Epistassi, Qtugħ ta' nifs, Ipoxja				Pressjoni pulmonari għolja ^c , Perforazzjoni tas-septum tal-imnieher ^c

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Frekwenza Mhux Maghrufa
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea, Tqalligh, Rimettar, Uġiġh addominali	Perforazzjoni tal-musrana, Ileus, Ostruzzjoni fil-musrana, Fistuli rekto-vaginali ^{c,d} , Disturbi gastrointestinali, Stomatite, Proktalġja				Perforazzjoni gastrointestinali ^{a,b} , Ulċera gastrointestinali ^c , Emorraġija mir-rektum
Disturbi fil-fwied u fil-marrara						Perforazzjoni tal-bużżieqa tal-marrara ^{b,c}
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Komplikazzjonijiet fil-fejqaq tal-feriti ^{a,b} , Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari				
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Fistula ^{a,b} , Mijalġja, Artralġja, Dghufija fil-muskoli, Uġiġh ta' dahar				Osteonekrozi tax-xedaq ^{b,c}
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja		Proteina fl-awrina ^{a,b}				
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Uġiġh fil-pelvi				Insuffiċjenza tal-ovarji ^{a,b}
Disturbi kongenitali, familjali u ġenetiċi						Anormalitajiet fil-fetu ^{a,c}
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja, Gheja,	Uġiġh, Letarġija, Infjammazzjoni tal-mukuża				

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

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

^b Għal tagħrif addizzjonali rreferi hawn taht fis-sezzjoni "Akkar informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi serji magħżula"

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

^d Fistuli rekto-vaginali huma l-aktar fistuli komuni fil-kategorija fistula GI-vaginali.

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi serji magħżula

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

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

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

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

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

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

Fistuli GI-vaginali fl-istudju GOG-0240

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

Fistuli mhux GI (ara sezzjoni 4.4)

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

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

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

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

Fejqan tal-feriti (ara sezzjoni 4.4)

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

Fi provi kliniċi ta' karċinoma metastatika tal-kolon jew tar-rektum, ma kienet osservata l-ebda żieda fir-riskju ta' fsada jew komplikazzjonijiet fil-fejqan ta' feriti wara l-operazzjoni f'pazjenti li kellhom operazzjoni maġġuri 28-60 ġurnata qabel ma nbeda bevacizumab. Żieda fl-inċidenza ta' fsada jew komplikazzjoni fil-fejqan tal-ferita wara l-operazzjoni li seħħew sa 60 ġurnata wara kirurġija maġġuri kienet osservata jekk il-pazjent kien ittrattat b'bevacizumab fiż-żmien tal-kirurġija. L-inċidenza varjat bejn 10% (4/40) u 20% (3/15).

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

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

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

Pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.4)

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

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

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

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

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

Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (ara sezzjoni 4.4)

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

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

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

Proteina fl-awrina (ara sezzjoni 4.4)

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

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

Emorraġija (ara sezzjoni 4.4)

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

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

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

Emorraġija assoċjata mat-tumur (ara sezzjoni 4.4)

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

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

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

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

L-inċidenza ta' fsada fis-CNS f'pazjenti b'metastasi mhux ittrattati fis-CNS li kienu qed jirċievu bevacizumab ma' gietx ivvalutata b'mod prospettiv fi provi kliniċi *randomised*. F'analizi retrospettiva esploratorja ta' *data* minn 13-il prova *randomised* kompleta f'pazjenti b'diversi tipi ta' tumuri, 3 pazjenti minn 91 (3.3%) b'metastasi fil-moħħ kellhom fsada fis-CNS (kollha ta' Grad 4) meta ttrattati b'bevacizumab, imqabbla ma' każ wieħed (Grad 5) minn 96 pazjent (1%) li ma kinux esposti għal bevacizumab. F'żewġ studji sussegwenti f'pazjenti b'metastasi ttrattati fil-moħħ (li kienu jinkludu madwar 800 pazjent), kien irrappurtat każ wieħed ta' emorraġija fis-CNS ta' Grad 2 minn 83 individwu ttrattat b'bevacizumab (1.2%) fiż-żmien tal-analizi interim tas-sigurtà (NCI-CTCAE v.3).

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

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

Tromboemboliżmu (ara sezzjoni 4.4)

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

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

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

Tromboemboliżmu venuż: L-inċidenza ta' reazzjonijiet tromboemboliċi venużi fi provi kliniċi f'pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab flimkien ma' kimoterapija kienet simili meta mqabbla ma' dawh li rċievw kimoterapija ta' kontroll biss. Reazzjonijiet tromboemboliċi venużi jinkludu trombożi fil-vini tal-fond, emboliżmu fil-pulmun u tromboflebite.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Infezzjonijiet

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

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

F'NSABP C-08, prova ta' fażi III ta' bevacizumab fit-trattament awżiljarju ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon, l-inċidenza ta' każijiet ġodda ta' insuffiċjenza tal-ovarji, iddefinita bħala amenorreja li ddom 3

xhur jew aktar, livell ta' FSH ta' ≥ 30 mIU/mL u test tat-tqala ta' β -HCG fis-serum negattiv, giet evalwata f'295 mara li kienu għadhom m'għaddewx mill-menopawża. Każijiet godda ta' insuffiċjenza tal-ovarji kienu rappurtati fi 2.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' mFOLFOX-6 meta mqabbla ma' 39% fil-grupp ta' mFOLFOX-6 + bevacizumab. Wara l-waqfien tat-trattament b'bevacizumab, il-funzjoni tal-ovarji rkuprat f'86.2% ta' dawn in-nisa li setgħu jiġu evalwati. Mhumix magħrufa l-effetti fit-tul ta' trattament b'bevacizumab fuq il-fertilità.

Anormalitajiet tal-laboratorju

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Pazjenti anzjani

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

Esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-sug

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

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

L-ghola doża studjata fil-bniedem (20 mg/kg ta' piż tal-ġisem, ġol-vini kull ġimagħtejn) kienet assoċjata ma' emikranja qawwija f' bosta pazjenti.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi u immunomodulatori, sustanzi antineoplastiċi, antikorpj monoklonali u konjugati ta' antikorp u medicina, Kodiċi ATC: L01F G01

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

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

AVF2107g

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

L-ewwel varjabbli tal-effikaċja tal-prova kien l-OS. Iż-żieda ta' bevacizumab ma' IFL wasslet għal żidiet statistikament sinifikanti l-OS, fil-PFS u fir-rata ta' rispons globali (ara Tabella 4). Il-benefiċċju kliniku, hekk kif imkejjet l-OS, deher f'kull sottogrupp ta' pazjenti speċifikat minn qabel, inklużi dawk iddefiniti skont l-età, is-sess, l-istat ta' eżekuzzjoni, il-post tat-tumur primarju, in-numru ta' organi involuti u t-tul tal-marda metastatika.

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

Tabella 4. Riżultati ta' effikaċja għall-prova AVF2107g

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

^a 5 mg/kg kull ġimagħtejn.

^b Relattiv għall-grupp ta' kontroll.

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

AVF2192g

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

AVF0780g

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

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

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

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

^a 5 mg/kg kull ġimagħtejn.^b 10 mg/kg kull ġimagħtejn.^c Relattiv għall-grupp ta' kontroll.

NR = ma ntlahaqx.

NO16966

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 7 Rizultati importanti tal-effikaċja għall-analiżi tas-superjorità (popolazzjoni ITT, Prova NO16966)

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

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

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

^a relattiv għall-grupp ta' kontroll

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

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

ECOG E3200

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

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

Tabella 8 Rizultati tal-effikaċja għall-prova E3200

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

^a 10 mg/kg kull ġimagħtejn^b Relattiv għall-grupp ta' kontroll

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

ML18147

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

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

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

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

	ML18147	
	kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine/irinotecan jew fluoropyrimidine/oxaliplatin	kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine/irinotecan jew fluoropyrimidine/oxaliplatin + bevacizumab^a
Numru ta' Pazjenti	410	409
Sopravivenza Globali		
Medjan (xhur)	9.8	11.2
Proporzjon ta' periklu (Intervall ta' kunfidenza ta' 95%)	0.81 (0.69, 0.94) (valur p = 0.0062)	
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni		
Medjan (xhur)	4.1	5.7
Proporzjon ta' periklu (Intervall ta' kunfidenza ta' 95%)	0.68 (0.59, 0.78) (valur p < 0.0001)	
Rata ta' Rispons Ogġettiv (ORR)		
Pazjenti inklużi fl-analiżi	406	404
Rata	3.9%	5.4%
	(valur p = 0.3113)	

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

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

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

Kanċer metastatiku tas-sider (mBC)

Żewġ provi kbar ta' Fażi III kienu maħsuba biex jinvestigaw l-effett tat-trattament ta' bevacizumab flimkien ma' żewġ sustanzi individwali ta' kimoterapija, kif imkejjejl mill-punt finali primarju ta' PFS. Titjib klinikament u statistikament sinifikanti f'PFS kien osservat fiż-żewġ provi.

Ir-riżultati ta' PFS għas-sustanzi individwali ta' kimoterapija inklużi fl-indikazzjoni huma miġbura fil-qosor hawn taht:

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

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

ECOG E2100

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

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

Tabella 10 Risultati tal-effikaċja fil-prova E2100:

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

* analiżi primarja

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

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

AVF3694g

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

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

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

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

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

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

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

^a1000 mg/m² orali darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata mogħtija kull 3 ġimgħat

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

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

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

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

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

E4599

E4599 kienet prova klinika *open-label, randomised*, ikkontrollata b'mod attiv, *multicentre* li vvalutat bevacizumab bħala trattament primarju ta' pazjenti b'NSCLC avanzat lokalmement (stadju IIIB

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

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

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

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

Tabella 12 Riżultati tal-effikaċja għall-prova E4599

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

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

BO17704

Prova BO17704 kienet prova ta' fażi III *randomised* u *double-blind* ta' bevacizumab flimkien ma' cisplatin u gemcitabine kontra placebo, cisplatin u gemcitabine f'pazjenti b'NSCLC mhux skwamuż lokalment avanzat (stadju IIIB b'metastasi fil-glandoli limfatiċi supraklavikulari jew b'effużjoni malinni plewrali jew perikardijaka), metastatiku jew rikorrenti, li ma rċewewx kimoterapija minn qabel. Il-punt finali primarju kien il-PFS, il-punti finali sekondarji għall-prova kienu jinkludu t-tul tal-OS.

Il-pazjenti kienu *randomised* għal kimoterapija bbażata fuq platinum, cisplatin 80 mg/m² infużjoni fil-vini fl-ewwel ġurnata u gemcitabine 1250 mg/m² infużjoni fil-vini fl-ewwel u fit-tmien ġurnata ta' kull ċiklu ta' 3 ġimgħat sa 6 ċikli (CG) ma' placebo jew CG ma' bevacizumab f'doża ta' 7.5 jew 15 mg/kg infużjoni Iġol-vini fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 3 ġimgħat. Fil-gruppi li kien fihom bevacizumab, il-pazjenti setgħu jirċievu bevacizumab bħala sustanza waħedha kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. Riżultati tal-prova juru li 94% (277 / 296) tal-pazjenti eliġibbli komplew jirċievu bevacizumab bħala sustanza waħedha f'ċiklu 7. Proporzjoni għoli ta' pazjenti (madwar 62%) komplew jirċievu varjetà ta' terapija kontra l-kanċer mhux speċifikati fil-protokol, u dan għandu mnejn kellu effett fuq l-analizi tal-OS.

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

Tabella 13 Riżultati tal-effikaċja għall-prova BO17704

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

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

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

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

JO25567

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

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

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

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

Tabella 14 Riżultati tal-effikaċja għall-istudju JO25567

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

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

[^] Rieżami indipendenti u *blinded* (analizi primarja ddefinita mill-protokoll)

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 15 Riżultati tal-effikaċja għall-prova BO17705

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

^a Interferon alfa-2a 9 MIU 3x/ġimgħa

^b Bevacizumab 10 mg/kg q 1x/ġimgħa

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

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

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

AVF2938

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

AVF0890

Din kienet prova *randomised* ta' fażi II li saret biex tqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab kontra l-plaċebo. Total ta' 116-il pazjent kienu *randomised* biex jirċievu bevacizumab 3 mg/kg kull ġimagħtejn (n=39), 10 mg/kg kull ġimagħtejn; (n=37), jew plaċebo (n=40). Analizi *interim* uriet li kien hemm titwil sinifikanti fiż-żmien sal-progressjoni tal-marda fil-grupp ta' 10 mg/kg meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (proporzjon ta' periklu, 2.55; $p < 0.001$). Kien hemm differenza żgħira, kemm kemm sinifikanti, bejn iż-żmien sal-progressjoni tal-marda fil-grupp ta' 3 mg/kg u dak fil-grupp tal-plaċebo (proporzjon ta' periklu, 1.26; $p=0.053$). Erba' pazjenti kellhom rispons oġġettiv (parzjali), u dawn kollha kienu rċevew id-doża ta' 10 mg/kg bevacizumab; l-ORR għad-doża ta' 10 mg/kg kienet ta' 10%.

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

Trattament ippreferut ta' kanċer tal-ovarji

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

GOG-0218

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

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

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

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

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

Il-punt finali primarju kien PFS ibbażata fuq valutazzjoni tal-investigatur tal-progressjoni tal-marda bbażata fuq skans radjoloġiċi jew livelli ta' CA 125, jew deterjorazzjoni sintomatika skont il-

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

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

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

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

Tabella 16 Riżultati tal-effikaċja minn studju GOG-0218

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

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

² Relattiv għall-grupp ta' kontroll, proporzjon ta' periklu stratifikat.

³ Valur p *log-rank* ta' naħa waħda

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

⁵ Pazjenti b'marda li titkejjel fil-linja bażi.

⁶ Analizi finali tal-OS mwettqa meta 46.9% tal-pazjenti kienu mietu.

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

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

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

Analizi tas-sottogrupp ta' PFS skont l-istadju tal-marda u l-istat ta' tnehhija huma migbura fil-qosor f'Tabella 17. Dawn ir-riżultati juru r-robustezza tal-analiżi ta' PFS kif muri f'Tabella 16.

Tabella 17 Riżultati ta' PFS¹ skont l-istadju tal-marda u l-istat ta' tnehhija minn studju GOG-0218

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

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

² B'marda residwali sostanzjali.

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

⁴ Relattiv għall-grupp ta' kontroll.

BO17707 (ICON7)

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

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

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

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

Il-maġġoranza tal-pazjenti inkluzi fl-istudju kienu Bojod (96%), l-età medjana kienet ta' 57 sena fiż-żewġ gruppi ta' trattament, 25% tal-pazjenti f'kull grupp ta' trattament kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 50% tal-pazjenti kellhom ECOG PS ta' 1; 7% tal-pazjenti f'kull grupp ta' trattament

kellhom ECOG PS ta' 2. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom EOC (87.7%) segwit minn PPC (6.9%) u FTC (3.7%) jew tahlita tat-tliet oriġini (1.7%). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu FIGO Stadju III (it-tnejn 68%) segwit minn FIGO Stadju IV (13% u 14%), FIGO Stadju II (10% u 11%) u FIGO Stadju I (9% u 7%). Il-maġġoranza tal-pazjenti f'kull grupp ta' trattament (74% u 71%) kellhom tumuri primarji b'fitt li xejn diffrenzjar (Grad 3) fil-linja bażi. L-inċidenza ta' kull sottotip istoloġiku ta' EOC kienet simili bejn il-gruppi ta' trattament; 69% tal-pazjenti f'kull grupp ta' trattament kellhom adenokarċinoma seruża tat-tip istoloġiku.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

² Bi jew minghajr marda residwali sostanzjali.

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

⁴ Relattiv għall-grupp ta' kontroll.

Kanċer rikorrenti tal-ovarji

Is-sigurtà u effikaċja ta' bevacizumab fit-trattament ta' kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew ġew studjati fi tliet provi ta' fażi III (AVF4095g, MO2224 u GOG-0213) b'popolazzjonijiet ta' pazjenti u korsijiet ta' kimoterapija differenti.

- AVF4095g evalwat l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' carboplatin u gemcitabine, segwit minn bevacizumab bħala sustanza waħedha f'pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew sensittivi għall-platinum.
- GOG-0213 evalwat l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' carboplatin u paclitaxel, segwit minn bevacizumab bħala sustanza waħedha f'pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew sensitтив għall-platinum.
- MO2224 evalwat l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' paclitaxel, topotecan, jew doxorubicin liposomal pegilat f'pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew rezistenti għall-platinum.

AVF4095g

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

Pazjenti b'karċinoma tal-ovarji, karċinoma primarja tal-peritonew, jew tat-tubu fallopjan iddokumentata b'mod istoloġiku li kienet ħarġet mill-ġdid > 6 xhur wara kimoterapija bbażata fuq platinum li ma kinux irċevew kimoterapija f'ambjent rikorrenti u li ma kinux irċevew terapija minn qabel b'bevacizumab jew b'inibituri ohra ta' VEGF jew sustanzi mmirati lejn ir-riċettur ta' VEGF biss kienu inklużi fl-istudju.

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

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

Il-punt finali primarju kien PFS ibbażata fuq valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' RECIST 1.0. modifikat. Punti finali addizzjonali kienu jinkludu rispons oġġettiv, tul tar-rispons, OS u sigurtà. Sar ukoll rieżami indipendenti tal-punt finali primarju.

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

Tabella 20 Riżultati tal-effikaċja mill-istudju AVF4095g

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

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

Tabella 21 Sopravivenza minghajr progressjoni skont iż-żmien mill-ahhar terapija bi platinum sa rikorrenza

Żmien mill-ahhar terapija bi platinum sa rikorrenza	Valutazzjoni tal-investigatur	
	Plaċebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
6-12-il xahar (n=202)		
Medjan	8.0	11.9
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.41 (0.29 – 0.58)	
> 12-il xahar (n=282)		
Medjan	9.7	12.4
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.55 (0.41 – 0.73)	

GOG-0213

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

Total ta' 673 pazjent kienu *randomised* fi proporzjonijiet ugwali għaż-żewġ gruppi ta' trattament li ġejjin:

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

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

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien is-l-OS. Il-punt finali ewlieni sekondarju tal-effikaċja kien is-PFS. Ir-riżultati huma ppreżentati fit-Tabella 22.

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

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

¹ Analizi finali

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

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

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

MO22224

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

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

- Grupp CT (kimoterapija waħedha):
 - Paclitaxel 80 mg/m² bħala infużjoni ġol-vini ta' siegħa fi Ġranet 1, 8, 15, u 22 kull 4 ġimgħat.
 - Topotecan 4 mg/m² bħala infużjoni ġol-vini ta' 30 minuta fi Ġranet 1, 8, u 15 kull 4 ġimgħat. B'mod alternattiv, doża ta' 1.25 mg/m² tista' tingħata fuq 30 minuta fi Ġranet 1–5 kull 3 ġimgħat.
 - PLD 40 mg/m² bħala infużjoni ġol-vini ta' 1 mg/min f'Ġurnata 1 biss kull 4 ġimgħat. Wara Ċiklu 1, il-prodott mediċinali jista' jingħata bħala infużjoni ta' siegħa.
- Grupp CT+BV (kimoterapija flimkien ma' bevacizumab):
 - Il-kimoterapija magħżula kienet ikkombinata ma' bevacizumab 10 mg/kg ġol-vini kull ġimgħatejn (jew bevacizumab 15 mg/kg kull 3 ġimgħat jekk użat flimkien ma' topotecan 1.25 mg/m² fi Ġranet 1–5 kull 3 ġimgħat).

Pazjenti eliġibbli kellhom kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu falloppjan jew kanċer primarju tal-peritoneu li kellu progressjoni fi żmien <6 xhur wara terapija preċedenti bi platinum li kienet tikkonsisti minn minimu ta' 4 ċikli ta' terapija bi platinum. Il-pazjenti riedu jkunu mistennija li se jgħixu ≥ 12 -il ġimgħa u ma riedu jkunu rċevew l-ebda radjoterapija minn qabel lill-pelvi jew lill-addome. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu FIGO Stadju IIIC jew Stadju IV. Il-maġġoranza tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi kellhom Stat ta' Eżekuzzjoni (PS - *Performance Status*) ta' ECOG ta' 0 (CT: 56.4% kontra CT + BV: 61.2%). Il-persentaġġ ta' pazjenti b'PS ta' ECOG ta' 1 jew ≥ 2 kien ta' 38.7% u 5.0% fil-grupp ta' CT, u 29.8% u 9.0% fil-grupp ta' CT + BV. Hemm informazzjoni dwar ir-razza għal 29.3% tal-pazjenti u kważi l-pazjenti kollha kienu bojod. L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 61.0 (firxa: 25–84) sena. Total ta' 16-il pazjent (4.4%) kellhom età ta' > 75 sena. Ir-rati globali ta' waqfien minhabba avvenimenti avversi kienu ta' 8.8% fil-grupp ta' CT u 43.6% fil-grupp ta' CT + BV (il-biċċa l-kbira minhabba avvenimenti avversi ta' Grad 2-3) u ż-żmien medjan sal-waqfien fil-grupp ta' CT+BV kien ta' 5.2 xhur meta mqabbel ma' 2.4 xhur fil-grupp ta' CT. Ir-rati ta' waqfien minhabba avvenimenti avversi fis-sottogrupp ta' pazjenti b'età ta' > 65 sena kienu ta' 8.8% fil-grupp ta' CT u 50.0% fil-grupp ta' CT+BV. L-HR għal PFS kien ta' 0.47 (CI ta' 95%: 0.35, 0.62) u 0.45 (CI ta' 95%: 0.31, 0.67) għas-sottogruppi ta' < 65 u ≥ 65 , rispettivament. Il-punt finali primarju kien il-PFS, b'punti finali sekondarji inkluż ir-rata ta' rispons ogġettiv u l-OS. Ir-riżultati huma ppreżentati f'Tabella 23.

Tabella 23 Riżultati tal-effikaċja minn studju MO22224

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

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

* Analizi primarja twettqet b'data *cut-off* tad-data ta' 14 ta' Novembru 2011.

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

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

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

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

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

Kanċer tal-ghonq tal-utru**GOG-0240**

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

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

- Paclitaxel 135 mg/m² ġol-vini fuq medda ta' 24 siegħa f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m² ġol-vini f'Jum 2, kull 3 ġimgħat (q3w); jew
Paclitaxel 175 mg/m² ġol-vini fuq medda ta' 3 sigħat f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m² ġol-vini f'Jum 2 (q3w); jew
Paclitaxel 175 mg/m² ġol-vini fuq medda ta' 3 sigħat f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m² ġol-vini f'Jum 1 (q3w)
- Paclitaxel 135 mg/m² ġol-vini fuq medda ta' 24 siegħa f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m² ġol-vini f'Jum 2 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg ġol-vini f'Jum 2 (q3w); jew
Paclitaxel 175 mg/m² ġol-vini fuq medda ta' 3 sigħat f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m² ġol-vini f'Jum 2 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg ġol-vini f'Jum 2 (q3w); jew
Paclitaxel 175 mg/m² ġol-vini fuq medda ta' 3 sigħat f'Jum 1 u cisplatin 50 mg/m² ġol-vini f'Jum 1 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg ġol-vini f'Jum 1 (q3w)
- Paclitaxel 175 mg/m² ġol-vini fuq medda ta' 3 sigħat f'Jum 1 u topotecan 0.75 mg/m² ġol-vini fuq medda ta' 30 minuta fi granet 1-3 (q3w)
- Paclitaxel 175 mg/m² ġol-vini fuq medda ta' 3 sigħat f'Jum 1 u topotecan 0.75 mg/m² ġol-vini fuq medda ta' 30 minuta fi Granet 1-3 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg IV f'Jum 1 (q3w)

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

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

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

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien l-OS. Punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu PFS u rata ta' rispons ogġettiv. Ir-risultati mill-analiżi primarja u l-analiżi ta' segwitu huma ppreżentati skont it-Trattament b'bevacizumab u skont it-Trattament tal-Prova f'Tabella 25 u Tabella 26, rispettivament.

Tabella 25 Riżultati tal-effikaċja minn studju GOG-0240 skont it-trattament b'bevacizumab

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

¹ Stimi Kaplan-Meier

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

³ CI ta' 95% għal binomjali ta' kampjum wieħed bl-użu tal-metodu Pearson-Clopper

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

⁵ test log-rank (stratifikat)

⁶ Analizi primarja twettqet b'data *cut-off* tad-data ta' 12 ta' Diċembru 2012 u hija meqjusa l-analiżi finali

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

⁸ Valur p muri għal skop deskrittiv biss

Tabella 26 Rizultati ta' sopravivenza globali mill-istudju GOG-0240 skont it-Trattament tal-prova

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-rizultati tal-istudji f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika, fil-karċinoma tas-sider, fl-adenokarċinoma tal-kolon u tar-rektum, fil-karċinoma tal-pulmun (karċinoma taċ-ċellula żgħira u mhux taċ-ċellula żgħira), fil-karċinoma tal-kliewi u tal-pelvi tal-kliewi (minbarra nefroblastoma, nefroblastomatosi, sarkoma b'ċelluli ċari, nefroma mesoblastika, karċinoma tal-medulla tal-kliewi u tumur *rhabdoid* tal-kliewi), fil-karċinoma tal-ovarji (minbarra rabdomajosarkoma u tumuri taċ-ċelluli ġerminali), fil-karċinoma tat-tubu fallopjan (minbarra rabdomajosarkoma u tumuri taċ-ċelluli ġerminali), fil-karċinoma tal-peritonew (minbarra blastomi u sarkomi) u fil-karċinoma tal-ghonq u tal-corpus tal-utru.

Glijoma ta' grad għoli

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

Fi studju ta' grupp wiehed (PBTC-022), 18-il tifel u tifla bi glijoma ta' grad għoli rikorrenti jew progressiva mhux fil-pons (inkluż 8 bi glijoblastoma [WHO Grad IV], 9 b'astrocitoma anaplastika [Grad III] u wiehed jew waħda b'oligodendroglijoma anaplastika [Grad III]) kienu ttrattati b'bevacizumab (10 mg/kg) ġimagħtejn minn xulxin u wara b'bevacizumab flimkien ma' CPT-11 (125-350 mg/m²) darba kull ġimagħtejn sal-progressjoni. Ma kien hemm l-ebda rispons radjoloġiku oġġettiv (parzjali jew komplut) (kriterji Macdonald). Tossicità u reazzjonijiet avversi kienu jinkludu pressjoni arterjali għolja u gheja kif ukoll iskemija tas-CNS b'nuqqas newroloġiku akut.

F'serje retrospettiva b'istituzzjoni waħda, 12-il tifel u tifla konsekuttivi (2005 sa 2008) bi glijoma ta' grad għoli li rkadat jew progressiva (3 b'WHO Grad IV, 9 bi Grad III) kienu ttrattati b'bevacizumab (10 mg/kg) u irinotecan (125 mg/m²) kull ġimagħtejn. Ma kien hemm l-ebda rispons komplet u żewġ risponsi parzjali (kriterji Macdonald).

Fi studju *randomised* ta' fażi II (BO25041), total ta' 121 pazjent ta' età minn ≥ 3 snin sa <18-il sena bi glijoma ta' grad għoli (HGG – *high-grade glioma*) ċerebellari jew pedunkulari supratentorjali jew infratentorjali li kienet għadha kif giet iddijanostikata kienu ttrattati b'terapija b'radjazzjoni (RT - *radiation therapy*) wara l-kirurġija u temozolomide (T) awżiljarju bi u mingħajr bevacizumab: 10 mg/kg kull ġimagħtejn ġol-vini.

L-istudju ma laħaqx il-punt finali primarju tiegħu li juri titjib sinifikanti ta' sopravivenza mingħajr avvenimenti (EFS) (evalwata mill-Kumitat Ċentrali għar-Rieżami tar-Radjoloġija (CRRC - *Central Radiology Review Committee*) meta bevacizumab żdied mal-grupp ta' RT/T meta mqabbel ma' RT/T waħdu (HR = 1.44; CI ta' 95%: 0.90, 2.30). Dawn ir-rizultati kienu konsistenti ma' dawk minn diversi

analizi dwar is-sensittività u f' sottogruppi klinikament rilevanti. Ir-riżultati għall-punti finali sekondarji kollha (EFS evalwata mill-investigatur, u ORR u OS) kienu konsistenti meta ma wrew l-ebda titjib assoċjat maż-żieda ta' bevacizumab mal-grupp ta' RT/T meta mqabbel mal-grupp ta' RT/T waħdu.

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

Sarkoma tat-tessut l-artab

Fi studju randomised ta' fażi II (BO20924) total ta' 154 pazjent ta' età minn ≥ 6 xhur sa <18 -il sena b' rabdomiosarkoma metastatika u sarkoma tat-tessut l-artab mhux rabdomiosarkoma li kienu għadhom kif ġew dijanostikati kienu ttrattati b' kura standard (Induzzjoni b' IVADO/IVA +/- terapija lokali segwit minn Vinorelbine u cyclophosphamide bħala manteniment) bi jew mingħajr bevacizumab (2.5 mg/kg/ġimgħa) għal perjodu totali ta' trattament ta' madwar 18-il xahar. Fiż-żmien tal-analizi primarja finali, il-punt finali primarju ta' EFS minn rieżami ċentrali indipendenti ma weriex differenza statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament, b' HR ta' 0.93 (CI ta' 95%: 0.61, 1.41; valur $p = 0.72$). Id-differenza f' ORR għal kull rieżami ċentrali indipendenti kienet ta' 18% (CI: 0.6%, 35.3%) bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament fil-ftit pazjenti li kellhom tumor li seta' jiġi evalwat fil-linja bażi u li kellhom rispons ikkonfermat qabel ma rċevew xi terapija lokali: 27/75 pazjent (36.0%, CI ta' 95%: 25.2%, 47.9%) fil-grupp ta' Kimo u 34/63 pazjent (54.0%, CI ta' 95%: 40.9%, 66.6%) fil-grupp ta' Bv + Kimo. L-analizzijiet finali tal-OS ma wrew l-ebda benefiċċju kliniku sinifikanti għaž-żieda ta' bevacizumab mal-kimoterapija f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

Fi studju li dam sa 26 ġimgħa f'xadini cynomolgus, ġiet osservata physeal dysplasia f'annimali frieh bi plejt ta' tkabbir miftuħa, b'koncentrazzjonijiet medji fis-serum ta' bevacizumab anqas mill-koncentrazzjonijiet medji fis-serum terapewtiċi mistennija fil-bniedem. Fil-fniek, bevacizumab intwera li jinibixxi l-fejqan tal-ferita f'doži inqas mid-doża klinika proposta. Effetti fuq il-fejqan tal-ferita ntwerew li kienu reversibbli għalkollox.

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trehalose dihydrate
Sodium acetate trihydrate
Acetic acid
Polysorbate 20
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

Kien osservat profil ta' degradazzjoni li jiddependi mill-koncentrazzjoni meta dilwit ma' soluzzjonijiet ta' glucose (5%).

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen f'temperaturi li ma jaqbzux it-30°C għal sa 35 jum. Il-kunjett jekk ma jintużax fi żmien 35 jum wara li jkun tneħħa minn hażna fi friġġ għandu jintrema, anke jekk tpoġġa lura fi friġġ matul dan il-perjodu.

Prodott mediċinali dilwit

Stabilità kimika u fiżika ta' waqt l-użu ntweriet għal sa 45 jum f'temperatura ta' 2°C sa 8°C u għal 72 siegħa addizzjonali f'temperaturi li ma jaqbzux it-30°C f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride. Mill-perspettiva mikrobijoloġika, dan il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet ta' hażna ta' waqt l-użu huma r-responsabbilita ta' min jużah u normalment ma jkunx aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C, sakemm id-dilwizzjoni ma saritx taħt kondizzjonijiet assettiċi kkontrollati u vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna tal-kunjett mhux miftuħ barra mill-friġġ, ara sezzjoni 6.3.

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

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

4 mL ta' soluzzjoni f'kunjett (ħgieġ ta' Tip I) b'tapp (lasktu butyl) li fih 100 mg ta' bevacizumab.
16 mL ta' soluzzjoni f'kunjett (ħgieġ ta' Tip I) b'tapp (lasktu butyl) li fih 400 mg ta' bevacizumab.

Pakkett ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Thawwadx il-kunjett.

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

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

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

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

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda
bioepis.mi@medinformation.co.uk

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

EU/1/20/1454/001 – kunjett ta' 100 mg/4 mL
EU/1/20/1454/002 – kunjett ta' 400 mg/16 mL

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Awwissu 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400,
Id-Danimarka

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

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

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

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

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

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

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

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

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

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

Kull kunjett fih 100 mg bevacizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Trehalose dihydrate, sodium acetate trihydrate, acetic acid, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra.

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Olanda

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

EU/1/20/1454/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Avastin 25 mg/ml konċentrat sterili
bevacizumab
IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

100 mg/4 ml

6. OHRAJN

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

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

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

Kull kunjett fih 400 mg bevacizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Trehalose dihydrate, sodium acetate trihydrate, acetic acid, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra.

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Olanda

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

EU/1/20/1454/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Aybintio 25 mg/mL konċentrat sterili
bevacizumab
IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

400 mg/16 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhum Aybintio u għalxiex jintuża

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

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

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

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

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

Aybintio jintuża wkoll għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kancer avvanzat tal-kliewi. Meta jintuża għall-pazjenti b'kancer tal-kliewi, se jingħata ma' tip ta' mediċina oħra li tissejjah interferon.

Aybintio jintuża wkoll għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopan, jew kanċer primarju tal-peritonew. Meta jintuża għall-pazjenti b'kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopan, jew kanċer primarju tal-peritonew, se jingħata flimkien ma' carboplatin u paclitaxel.

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Aybintio

Tużax Aybintio

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Aybintio:

- Huwa possibli li Aybintio jista' jżid ir-riskju ta' żvilupp ta' perforazzjonijiet fil-ħajt tal-musrana. Jekk għandek kondizzjonijiet li jikkawżaw infjammazzjoni addominali (eż. divertikulite, ulċeri tal-istonku, kolite assoċjata ma' kimoterapija), jekk jogħġbok iddiskuti dan mat-tabib tiegħek.
- Aybintio jista' jżid ir-riskju ta' żvilupp ta' konnessjoni jew passaġġ mhux normali bejn żewġ organi jew kanali. Ir-riskju li tiżviluppa konnessjonijiet bejn il-vaġina u kwalunkwe parti tal-musrana jista' jiżdied jekk għandek kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru.
- Din il-medicina tista' żżid ir-riskju ta' fsada jew iżżid ir-riskju ta' problemi bil-fejqaq tal-ferita wara kirurgija. Jekk se tagħmel operazzjoni, jekk kellek operazzjoni maġġuri f'dawn l-aħħar 28 ġurnata, jew jekk għad għandek ferita ta' wara operazzjoni li għada ma fiqitx, m'għandek tingħata din il-medicina.
- Aybintio jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw infezzjonijiet serji tal-ġilda jew tas-saffi aktar fil-fond taħt il-ġilda, speċjalment jekk kellek toqob fil-ħajt tal-musrana jew problemi bil-fejqaq tal-feriti.
- Aybintio jista' jżid l-inċidenza ta' pressjoni għolja. Jekk għandek pressjoni għolja li mhix ikkontrollata sew b'medicini għall-pressjoni għolja, jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek għax huwa importanti li taċċerta ruhek li l-pressjoni tad-demmi tiegħek hija taħt kontroll qabel jinbeda trattament b'Aybintio.

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

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

Qabel ma tingħata Aybintio jew waqt li tkun qed tiġi trattat b'Aybintio:

- jekk għandek jew kellek uġiġħ fil-ħalq, fis-snien u/jew fix-xedaq, nefha jew griċhi fil-ħalq, tnevmim jew sensazzjoni ta' toqla fix-xedaq, jew illaxkar ta' sinna għid lit-tabib u lid-dentist tiegħek immedjatament.
- jekk tehtieg tagħmel trattament invasiv fis-snien jew kirurġija fis-snien, għid lid-dentist tiegħek li inti qed tiġi trattat b'Aybintio, speċjalment waqt li qed tirċievi wkoll jew irċevejt injezzjoni ta' bisphosphonate fid-demem tiegħek.

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

Tfal u adolexxenti

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

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

Mediċini oħra u Aybintio

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermjer tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

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

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

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

Tqala, treddigh u fertilità

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

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

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

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

Staqs li tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermjer tiegħek għall-parir qabel tieħu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Informazzjoni importanti dwar xi whud mill-ingredjenti ta' Aybintio

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Aybintio

Doża u frekwenza tal-ghoti

Id-doża ta' Aybintio li għandek bżonn tiddependi mill-piż tiegħek u t-tip ta' kanċer li għandu jiġi ttrattat. Id-doża rakkomandata hija ta' 5 mg, 7.5 mg, 10 mg jew 15 mg għal kull kilogramma tal-piż tiegħek. It-tabib tiegħek se jippreskrivilek doża ta' Aybintio li hi tajba għalik. Se tkun ittrattat/a

b' Aybintio darba kull gimagħtejn jew kull 3 ġimġhat. In-numru ta' infużjonijiet li tirċievi se jiddependu minn kif qed tirispondi għat-trattament; għandek tkompli tirċievi din il-medicina sakemm Aybintio jfalli milli jwaqqaf il-kobor tat-tumur tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

Mod ta' kif u mnejn jingħata

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

L-ghoti ta' Aybintio għandu jitwaqqaf temporanjament

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

L-ghoti ta' Aybintio għandu jitwaqqaf għalkollox jekk tiżviluppa

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

Jekk tingħata Aybintio aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiegħi doża ta' Aybintio

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

Jekk twaqqaf it-trattament b' Aybintio

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

Reazzjonijiet allergiċi

Jekk ikollok reazzjoni allergika, għid lit-tabib tiegħek jew lil impjegat mediku minnufih. Is-sinjali jistgħu jinkludu: diffikultà biex tiehu n-nifs jew uġiġh fis-sider. Jista' jkollok wkoll esperjenza ta' ħmura jew ħmura fil-ġilda jew raxx, sirdat u tregħid, thossok ma tiflaħx (tqalligh) jew tkun ma tiflaħx (rimettar), nefha, sturdament, qalbek thabbat tghaġġel u tintilef minn sensik.

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

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

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

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

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

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

- reazzjoni allergika severa f'daqqa b'diffikultà biex tiehu n-nifs, nefha, sturdament, qalbek tħabbat tghaġġel, johroġlok l-gharaq u tintilef minn sensik (xokk anafilattiku).

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

- infezzjonijiet serji tal-ġilda jew fis-saffi aktar fondi taħt il-ġilda, speċjalment jekk kellek toqob fil-ħajt tal-musrana jew problemi bil-fejqa tal-feriti,
- effett negattiv fuq il-hila ta' mara li jkollha t-tfal (ara l-paragrafi taħt il-lista ta' effetti sekondarji għal aktar rakkomandazzjonijiet),
- kondizzjoni fil-moħħ b'sintomi li jinkludu aċċessjonijiet (attakki epilettiċi), uġiġħ ta' ras, konfużjoni, u bidliet fil-vista (Sindrome ta' Enċefalopatija Posterjuri Riversibbli jew PRES - *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*),
- sintomi li jissuġġerixxu bidliet fil-funzjoni normali tal-moħħ (uġiġħ ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni, jew aċċessjonijiet), u pressjoni għolja,
- tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demmi jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demmi (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji),
- imblokk ta' kanal(i) tad-demmi żgħar ħafna fil-kliewi,
- pressjoni għolja b'mod mhux normali fil-kanali tad-demmi tal-pulmun li gġieġhel lill-parti tal-lemin tal-qalb taħdem aktar min-normal,
- toqba fil-ħajt tal-kartilagi li jissepara l-immifsejn tal-immieher, toqba fl-istonku jew fl-intestini,
- ferita miftuħa jew toqba fil-kisja tal-istonku jew tal-intestin iż-żgħir (is-sinjali jistgħu jinkludu wġiġħ addominali, tħossok minfuħ, ippurgar iswed qisu qatran jew demmi fl-ippurgar tiegħek jew demmi fir-rimettar tiegħek),
- fsada mill-parti t'isfel tal-musrana l-kbira
- feriti fil-ħanek bl-ghadma tax-xedaq mikxufa li ma jfiqux u li jistgħu jkunu assoċjati ma' wġiġħ u infjammazzjoni tat-tessut tal-madwar (ara l-paragrafi taħt il-lista ta' effetti sekondarji għal rakkomandazzjonijiet oħra),
- toqba fil-bużżieqa tal-marrara (sintomi u sinjali jistgħu jinkludu wġiġħ addominali, deni, u tqalligh/rimettar).

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

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

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

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

- bidliet fil-vuċi u ħanqa.

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

- embolu fl-arterji li jista' jwassal għal puplesija jew attakk ta' qalb,
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod fid-demmi, u ċelluli li jgħinu d-demmi jagħqad,

- dijarea,
- tqalligh,
- uġiġh ta' ras,
- gheja
- pressjoni gholja.

Aybintio jista' wkoll jikkawża bidliet fir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju preskritti mit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu nuqqas fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demem, speċjalment newtrofili (tip wieħed ta' ċelluli bojod tad-demem li jgħinu biex jipproteġu kontra infezzjonijiet); preżenza ta' proteina fl-awrina; tnaqqis fil-potassium, fis-sodium jew fil-phosphorous (minerali) fid-demem; żieda tal-livell taz-zokkor fid-demem; żieda tal-alkaline phosphatase (enzima) fid-demem; żieda tal-kreatinina fis-serum (proteina mkejla permezz ta' test tad-demem biex jiġi ddeterminat kemm qed jahdmu tajjeb il-kliwi tiegħek); tnaqqis tal-emoglobina (tinstab fiċ-ċelluli l-homor tad-demem, li jgħorru l-ossigenu), li jistgħu jkunu severi.

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

Nisa li għadhom m'għaddewx mill-menopawza (nisa li għandhom ciklu mestrwali) għandu mnejn jinnutaw li l-mestrwazzjonijiet tagħhom isiru aktar irregolari jew jinqabzu u jista' jkollhom fertilità mnaqqsa. Jekk qed tikkunsidra li jkollok it-tfal għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel tibda t-trattament tiegħek.

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Aybintio

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

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

Aħzen fi friġġ (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friża.

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

Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen f'temperaturi li ma jaqbzux it-30°C għal sa 35 jum. Il-kunjett jekk ma jintużax fi żmien 35 jum wara li jkun tneħħa minn hażna fi friġġ għandu jintrema, anke jekk tpoġġa lura fi friġġ matul dan il-perjodu.

Soluzzjonijiet għall-infużjoni għandhom jintużaw immedjatement wara li jiġu dilwiti. Jekk ma jintużawx immedjatement, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu jkunu r-responsabbiltà ta' min jużahom u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C, sakemm is-soluzzjonijiet għall-infużjoni ma jkunux ġew ippreparati f'ambjent sterili. Jekk id-dilwizzjoni tkun seħħet f'ambjent sterili, Aybintio jkun stabbli għal 45 jum f'temperatura ta' 2°C sa 8°C u 72 siegħa addizzjonali f'temperaturi li ma jaqbzux it-30°C.

Tużax Aybintio jekk tinnota xi frak jew bidla fil-kulur qabel l-ġhoti.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Aybintio

- Is-sustanza attiva hi bevacizumab. Kull ml ta' konċentrat fih 25 mg ta' bevacizumab, li jikkorrispondu għal 1.4 sa 16.5 mg/ml meta dilwit kif irrakkomandat. Kull kunjett ta' 4 ml fih 100 mg ta' bevacizumab, li jikkorrispondu għal 1.4 mg/ml meta dilwit kif irrakkomandat. Kull kunjett ta' 16 ml fih 400 mg ta' bevacizumab, li jikkorrispondu għal 16.5 mg/ml meta dilwit kif irrakkomandat.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma trehalose dihydrate, sodium acetate trihydrate, acetic acid, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Aybintio u l-kontenut tal-pakkett

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Manifattur

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

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

België/Belgique/Belgien

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Lietuva

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nyderlandai
bioepis.mi@medinformation.co.uk

България

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Нидерландия
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Česká republika

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nizozemsko
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Danmark

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Eesti

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Ελλάδα

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Ολλανδία
bioepis.mi@medinformation.co.uk

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79

France

Organon France
Tél: + 33 (0) 1 57 77 32 00

Luxembourg/Luxemburg

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland/Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Magyarország

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Hollandia
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Malta

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Olanda
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Nederland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Norge

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Österreich

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Polska

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holandia
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Portugal

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Países Baixos
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Hrvatska

Samsung Bioepis NL B.V.
 Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
 Nizozemska
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Ireland

Samsung Bioepis NL B.V.
 Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
 Netherlands
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Ísland

Samsung Bioepis NL B.V.
 Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
 Holland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Italia

Organon Italia S.r.l.
 Tel: +39 06 90259059

Κύπρος

Samsung Bioepis NL B.V.
 Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
 Ολλανδία
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Latvija

Samsung Bioepis NL B.V.
 Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
 Nīderlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

România

Samsung Bioepis NL B.V.
 Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
 Olanda
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Slovenija

Samsung Bioepis NL B.V.
 Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
 Nizozemska
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Slovenská republika

Samsung Bioepis NL B.V.
 Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
 Holandsko
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Suomi/Finland

Samsung Bioepis NL B.V.
 Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
 Alankomaat/Nederländerna
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Sverige

Samsung Bioepis NL B.V.
 Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
 Nederländerna
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.