B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Zirabev 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
bevacizumab

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Zirabev e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Zirabev
3. Come usare Zirabev
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zirabev
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Zirabev e a cosa serve

Zirabev contiene il principio attivo bevacizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato (un tipo di proteine che sono normalmente prodotte dal sistema immunitario per aiutare l'organismo a difendersi da infezioni e tumore). Bevacizumab si lega in modo selettivo a una proteina chiamata "fattore di crescita per l'endotelio vascolare umano" (VEGF), che è presente sul rivestimento dei vasi sanguigni e linfatici dell'organismo. La proteina VEGF determina la crescita dei vasi sanguigni all'interno del tumore; questi vasi sanguigni forniscono al tumore sostanze nutritive e ossigeno. Una volta che bevacizumab si lega al VEGF, la crescita tumorale è impedita bloccando lo sviluppo dei vasi sanguigni che forniscono sostanze nutritive e ossigeno al tumore.

Zirabev è un medicinale utilizzato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore avanzato dell'intestino crasso e cioè del colon o del retto. Zirabev sarà somministrato in associazione con un trattamento chemioterapico a base di fluoropirimidine.

Zirabev è anche utilizzato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della mammella. In pazienti con questo tipo di tumore sarà somministrato con un regime chemioterapico a base di paclitaxel o capecitabina.

Zirabev è anche utilizzato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato. Zirabev sarà somministrato insieme a un regime chemioterapico a base di platino.

Zirabev è anche utilizzato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, quando le cellule tumorali presentano determinate mutazioni di una proteina chiamata recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). Zirabev sarà somministrato in associazione con erlotinib.

Zirabev è inoltre utilizzato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma avanzato del rene. In pazienti con questo tipo di tumore sarà somministrato con un altro tipo di medicinale chiamato

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

interferone.

Zirabev è utilizzato anche per il trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma ovarico epiteliale, da carcinoma alle tube di Falloppio o da carcinoma peritoneale primario in fase avanzata. In pazienti con questi tipi di tumore Zirabev sarà somministrato in associazione a carboplatino e paclitaxel.

Zirabev sarà somministrato in associazione a carboplatino e gemcitabina o a carboplatino e paclitaxel quando utilizzato nelle pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in fase avanzata la cui malattia si è rimanifestata almeno 6 mesi dopo l'ultima volta che sono stati trattati con un regime chemioterapico contenente un agente a base di platino.

Zirabev sarà somministrato in associazione con paclitaxel, topotecan o doxorubicina liposomiale pegilata quando utilizzato nelle pazienti adulte affette da carcinoma epiteliale ovarico, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in fase avanzata la cui malattia si è rimanifestata entro 6 mesi dall'ultima volta che sono stati trattati con un regime chemioterapico contenente un agente a base di platino.

Zirabev è usato anche per il trattamento delle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico. Zirabev verrà somministrato in associazione con paclitaxel e cisplatino o, in alternativa, paclitaxel e topotecan nelle pazienti che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino.

2. Cosa deve sapere prima di usare Zirabev

Non usi Zirabev
- se è allergico (ipersensibile) a bevacizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è allergico (ipersensibile) ai prodotti derivati da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) o ad altri anticorpi ricombinanti umani o umanizzati;
- se è incinta.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Zirabev

- Il suo medico deve registrare il nome del marchio e il numero di lotto del tuo farmaco.

- È possibile che Zirabev aumenti il rischio di sviluppare perforazioni nella parete intestinale. Se ha condizioni che causano infiammazione all'addome (ad esempio diverticolite, ulcere gastriche, colite associata a chemioterapia), ne discuta con il medico.

- Zirabev può aumentare il rischio di sviluppare una connessione anormale o passaggio tra due organi o vasi. La presenza di carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico può determinare un aumento del rischio di sviluppare connessioni tra la vagina e qualsiasi sezione del tratto gastrointestinale.

- Questo medicinale può aumentare il rischio di sanguinamento o aumentare il rischio di problemi con la guarigione delle ferite dopo chirurgia. Se deve essere sottoposto a un'operazione, se è stato sottoposto a chirurgia maggiore negli ultimi 28 giorni o se ha una ferita chirurgica non ancora cicatrizzata non deve assumere questo medicinale.

- Zirabev può aumentare il rischio di sviluppare gravi infezioni della pelle o di strati più profondi sotto la pelle, soprattutto se ha perforazioni nella parete intestinale o ha problemi con la guarigione delle ferite.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Zirabev può aumentare l'incidenza di pressione sanguigna elevata. Se soffre di pressione sanguigna elevata non ben controllata mediante farmaci per la pressione sanguigna, ne discuta con il medico. È importante accertarsi che la sua pressione sanguigna sia sotto controllo prima di iniziare il trattamento con Zirabev.

- Se ha o ha avuto un aneurisma (dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno) o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno.

- Questo medicinale aumenta il rischio di avere proteine nelle urine, soprattutto se soffre già di pressione sanguigna elevata.

- Il rischio di sviluppare coaguli di sangue nelle arterie (un tipo di vaso sanguigno) può aumentare se ha più di 65 anni, se ha il diabete e se ha avuto precedenti coaguli di sangue nelle arterie. Parli con il medico perché coaguli di sangue possono portare ad attacchi cardiaci e ictus.

- Zirabev può anche aumentare il rischio di sviluppare coaguli di sangue nelle vene (un tipo di vaso sanguigno).

- Questo medicinale può causare sanguinamento, in particolare sanguinamento correlato al tumore. Consulti il medico se lei o altri membri della sua famiglia tendete a soffrire di problemi di sanguinamento o se lei sta assumendo medicinali per fluidificare il sangue per qualunque ragione.

- È possibile che Zirabev causi sanguinamento all'interno del cervello e intorno al cervello. Consulti il medico se ha un tumore metastatico che interessa il cervello.

- È possibile che Zirabev aumenti il rischio di sanguinamento nei polmoni, incluso sangue nella tosse o nella saliva. Discuta con il medico se ha notato questi eventi in passato.

- Zirabev può aumentare il rischio di sviluppare un'insufficienza cardiaca. È importante che il medico sappia se lei è stato sottoposto precedentemente a terapia con antracicline (ad esempio doxorubicina, un tipo particolare di chemioterapia utilizzata per il trattamento di alcuni tumori) o a radioterapia toracica, o se ha delle malattie cardiache.

- Questo medicinale può causare infezioni e una riduzione del numero dei neutrofili (un tipo di cellule del sangue importanti per la protezione contro i batteri).

- È possibile che Zirabev causi ipersensibilità (compreso shock anafilattico) e/o reazioni da infusione (reazioni correlate all'iniezione del medicinale). Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se ha già avuto problemi dopo le iniezioni, come capogiri/senso di svenimento, mancanza di respiro, gonfiore o eruzioni cutanee.

- Un raro effetto indesiderato neurologico chiamato sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) è stato associato al trattamento con bevacizumab. Se ha mal di testa, disturbi della visione, confusione o crisi epilettiche con o senza aumento della pressione, contatti il medico.

Si rivolga al medico anche se quanto sopra descritto si è verificato solo in passato.

Prima di cominciare il trattamento con Zirabev o durante il trattamento con Zirabev:
- se ha avuto o ha dolore alla bocca, ai denti e/o alla mandibola/mascella, oppure gonfiore o infiammazioni nella bocca, oppure intorpidimento o senso di pesantezza alla mandibola/mascella, o perde un dente, lo riferisca immediatamente al medico e al dentista;
- se deve sottoporsi ad un trattamento dentistico invasivo o a chirurgia dentale, riferisca al dentista che è in trattamento con Zirabev, in particolare se ha ricevuto o sta ricevendo un'iniezione di bifosfonati nel sangue.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il medico o il dentista potrebbero suggerirle di fare un controllo dentistico prima di iniziare il trattamento con Zirabev.

Bambini e adolescenti
La terapia con Zirabev non è raccomandata nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni in quanto né la sicurezza né i benefici sono stati stabiliti in questa popolazione di pazienti.

La morte del tessuto osseo (osteonecrosi) in ossa diverse dalla mascella è stata riscontrata in pazienti di età inferiore ai 18 anni trattati con bevacizumab.

Altri medicinali e Zirabev
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Associazioni di Zirabev con un altro medicinale, denominato sunitinib malato (prescritto per il tumore renale e gastrointestinale), possono causare gravi effetti indesiderati. Discuta con il medico per assicurarsi di non associare questi farmaci.

Informi il medico se sta utilizzando terapie a base di platino o taxani per tumore del polmone o della mammella metastatico. Queste terapie in associazione con Zirabev possono aumentare il rischio di gravi effetti indesiderati.

Informi il medico se ha ricevuto di recente o sta ricevendo radioterapia.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è in corso una gravidanza non deve usare questo medicinale. Zirabev può recare danni al bambino non ancora nato, in quanto può interrompere la formazione di nuovi vasi sanguigni. Il medico le consiglierà di utilizzare adeguate misure di contraccezione durante la terapia con Zirabev e per almeno 6 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose di Zirabev.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale o sta pianificando una gravidanza nell'immediato futuro, ne parli immediatamente con il medico.

Non deve allattare con latte materno il suo bambino durante il trattamento con Zirabev e per almeno 6 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose di Zirabev, poiché questo medicinale può interferire con la crescita e lo sviluppo del bambino.

Zirabev può ridurre la fertilità femminile. Consulti il medico per ulteriori informazioni.

Chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Bevacizumab non ha dimostrato di ridurre la capacità di guidare veicoli o usare strumenti o macchinari. Tuttavia, sonnolenza e svenimento sono stati riportati con l'uso di bevacizumab. Se manifesta sintomi che riguardano la sua visione o concentrazione, o la sua capacità di reagire, non guidi veicoli e non utilizzi macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

Zirabev contiene sodio
Questo medicinale contiene 3,0 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni flaconcino da 4 ml. Questo equivale a 0,15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Questo medicinale contiene 12,1 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni flaconcino da 16 ml. Questo equivale a 0,61% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

la dieta di un adulto.

A seconda del suo peso corporeo e della dose di Zirabev necessaria per lei, potrebbe ricevere più flaconcini. Questo deve essere preso in considerazione se lei sta seguendo una dieta a basso contenuto di sale.

3. Come usare Zirabev

Dose e frequenza di somministrazione
La dose di Zirabev necessaria dipende dal suo peso corporeo e dal tipo di tumore che deve essere trattato. La dose raccomandata è di 5 mg, 7,5 mg, 10 mg o 15 mg per chilogrammo di peso corporeo. Il medico le prescriverà Zirabev alla dose appropriata per lei. Il trattamento con Zirabev le verrà somministrato una volta ogni 2 o 3 settimane. Il numero di infusioni che riceverà dipenderà dalla sua risposta al trattamento; comunque, dovrebbe continuare a ricevere questo trattamento fino a quando Zirabev non riuscirà più a bloccare la crescita del suo tumore. Il medico ne parlerà con lei.

Modo e via di somministrazione
Non agitare il flaconcino. Zirabev è un concentrato per soluzione per infusione. A seconda della dose che le verrà prescritta, una parte del contenuto del flaconcino o l'intero flaconcino di Zirabev saranno diluiti con una soluzione di sodio cloruro prima dell'uso. Il medico o l'infermiere le somministreranno questa soluzione diluita di Zirabev con un'infusione endovenosa (una flebo in vena). La prima infusione le verrà somministrata nell'arco di 90 minuti. Se questa sarà ben tollerata, la seconda infusione potrà essere somministrata nell'arco di 60 minuti. Le infusioni successive le potrebbero essere somministrate nell'arco di 30 minuti.

La somministrazione di Zirabev deve essere interrotta temporaneamente
- se insorgono problemi di pressione sanguigna elevata grave, che richiedano un trattamento con medicinali per controllare la pressione sanguigna;
- se lei ha problemi di guarigione delle ferite dopo intervento chirurgico;
- se lei deve essere sottoposto a un'operazione chirurgica.

La somministrazione di Zirabev deve essere interrotta definitivamente se insorge uno dei seguenti problemi
- pressione sanguigna elevata grave che non si riesca a tenere sotto controllo con farmaci antiipertensivi, oppure aumento improvviso e grave della pressione sanguigna;
- presenza di proteine nelle urine associate a edema (gonfiore del corpo);
- perforazione della parete intestinale;
- un'anomala connessione o un passaggio fra trachea ed esofago, organi interni e cute, vagina e qualsiasi sezione del tratto gastrointestinale, oppure tra altri tessuti che non sono normalmente connessi (fistola), e che sono giudicati dal medico come gravi;
- gravi infezioni della pelle o degli strati più profondi sotto la pelle;
- coaguli di sangue nelle arterie;
- coaguli di sangue nei vasi sanguigni polmonari;
- sanguinamento grave di qualunque tipo.

Se viene somministrata una dose eccessiva di Zirabev
- lei potrebbe manifestare una grave emicrania. In questo caso, si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se si dimentica di prendere una dose di Zirabev
- Il medico deciderà il momento più opportuno per farle assumere la dose successiva di Zirabev. Discuta di ciò con il medico.

Se interrompe il trattamento con Zirabev
Interrompere il trattamento con Zirabev potrebbe far cessare l'azione di contenimento della crescita tumorale. Non interrompa il trattamento con Zirabev prima di averne parlato con il medico.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono stati osservati in pazienti trattati con bevacizumab associato a chemioterapia. Ciò non significa che tali effetti indesiderati siano stati necessariamente determinati da bevacizumab.

Reazioni allergiche
Se dovesse avere una reazione allergica, lo dica subito al medico o ad un membro del personale medico. I segni potrebbero includere: difficoltà a respirare o dolore al torace. Potrebbero anche verificarsi arrossamento della pelle o vampate o eruzione cutanea, brividi di freddo e tremori, sensazione di malessere (nausea) o vomito, gonfiore, giramenti di testa, battito cardiaco accelerato e perdita di coscienza.

Se dovesse manifestare uno degli effetti indesiderati descritti sotto, chieda immediatamente aiuto.

Effetti indesiderati gravi, che possono risultare **molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10), includono:
- pressione sanguigna elevata;
- sensazione di intorpidimento o formicolio alle mani o ai piedi;
- riduzione del numero delle cellule del sangue, tra cui i globuli bianchi, che agiscono contro le infezioni (questa può essere accompagnata da febbre), e delle cellule che contribuiscono alla coagulazione del sangue;
- sensazione di debolezza e mancanza di energia;
- stanchezza;
- diarrea, nausea, vomito e dolore addominale.

Effetti indesiderati gravi, che possono risultare **comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10), includono:
- perforazione intestinale;
- sanguinamento, incluso sanguinamento nei polmoni nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule;
- arterie bloccate da un coagulo di sangue;
- vene bloccate da un coagulo di sangue;
- vasi sanguigni polmonari bloccati da un coagulo di sangue;
- vene delle gambe bloccate da un coagulo di sangue;
- insufficienza cardiaca;
- problemi di guarigione delle ferite dopo intervento chirurgico;
- arrossamento, desquamazione, indolenzimento, dolore o formazione di vesciche sulle dita delle mani o sui piedi;
- riduzione del numero dei globuli rossi del sangue;
- mancanza di energia;
- disturbi allo stomaco e all'intestino;
- dolore muscolare e articolare, debolezza muscolare;
- secchezza della bocca associata a sete e/o urine ridotte o scure;
- infiammazione della mucosa orale, dell'intestino, dei polmoni e delle vie aeree,

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dell'apparato riproduttivo e urinario;
- ulcere nella bocca e nell'esofago che possono causare dolore e difficoltà a deglutire;
- dolore, incluso mal di testa, mal di schiena e dolore in corrispondenza della zona del bacino e dell'ano;
- ascessi localizzati;
- infezione, e in particolare infezione nel sangue o nella vescica;
- ridotto afflusso di sangue al cervello o ictus;
- sonnolenza;
- sangue dal naso;
- aumento della frequenza cardiaca (pulsazioni);
- blocco intestinale;
- alterazione degli esami delle urine (presenza di proteine nelle urine);
- affanno o ridotti livelli di ossigeno nel sangue;
- infezioni della pelle o degli strati più profondi della cute;
- fistole: connessione tubolare anormale tra organi interni e cute o altri tessuti che non sono normalmente collegati tra loro, incluse connessioni tra vagina e tratto gastrointestinale in pazienti affette da carcinoma della cervice.
- reazioni allergiche (i segni possono includere respirazione difficoltosa, arrossamento del viso, eruzione cutanea, bassa o alta pressione sanguigna, basso livello di ossigeno nel sangue, dolore al torace, o nausea/ vomito).

Effetti indesiderati gravi di frequenza **rara** (possono interessare fino a 1 persona su 1000), includono:
- reazione allergica improvvisa e severa con respirazione difficoltosa, gonfiore, giramenti di testa, battito cardiaco accelerato, sudorazione e perdita di coscienza (shock anafilattico).

Effetti indesiderati gravi di frequenza **non nota** (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili) includono:
- infezioni gravi della pelle o degli strati più profondi sotto la pelle, soprattutto se ha avuto perforazioni nella parete intestinale o problemi con la guarigione delle ferite;
- un effetto negativo sulla capacità delle donne di avere figli (vedere i paragrafi successivi all'elenco degli effetti indesiderati per ulteriori raccomandazioni);
- una condizione del cervello con sintomi quali convulsioni (crisi convulsive), mal di testa, confusione e alterazioni della visione (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES));
- sintomi che suggeriscono alterazioni della normale funzione cerebrale (mal di testa, disturbi visivi, confusione o convulsioni) e pressione sanguigna elevata;
- dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose);
- ostruzione di piccolo(i) vaso(i) sanguigno(i) nel rene;
- un'anomala elevata pressione sanguigna nei vasi dei polmoni che rende il lavoro della parte destra del cuore più difficile del normale;
- perforazione della parete di cartilagine che separa le narici;
- perforazione dello stomaco o dell'intestino;
- una ferita aperta o una perforazione nel rivestimento dello stomaco o dell'intestino tenue (i segni possono includere dolore addominale, sensazione di gonfiore, feci nere catramose, sangue nelle feci o sangue nel vomito);
- sanguinamento dalla parte inferiore dell'intestino crasso;
- lesioni alle gengive, con esposizione di un osso della mandibola/mascella che non guarisce, che possono essere associate a dolore e infiammazione del tessuto circostante (vedere i paragrafi successivi all'elenco degli effetti indesiderati per ulteriori raccomandazioni);
- perforazione della cistifellea (sintomi e segni possono includere dolore addominale, febbre e nausea/vomito).

Se dovesse manifestare uno degli effetti indesiderati descritti sotto, chieda aiuto il prima possibile.

Effetti indesiderati **molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10), che non sono risultati

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

gravi, includono:
- stitichezza;
- perdita di appetito;
- febbre;
- problemi agli occhi (inclusa l'aumentata lacrimazione);
- alterazioni del linguaggio;
- alterazione del senso del gusto;
- naso che cola;
- pelle secca, desquamazione e infiammazione della pelle, alterazione del colore della cute;
- perdita di peso corporeo;
- sangue dal naso.

Effetti indesiderati **comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10), che non sono risultati gravi, includono:
- cambiamenti della voce e raucedine.

I pazienti con più di 65 anni presentano un maggiore rischio di avere i seguenti effetti indesiderati:
- coaguli di sangue nelle arterie, che possono determinare ictus o attacco cardiaco;
- riduzione del numero di globuli bianchi e delle cellule che contribuiscono alla coagulazione del sangue;
- diarrea;
- senso di malessere;
- mal di testa;
- senso di affaticamento;
- pressione sanguigna elevata.

Zirabev può inoltre determinare delle alterazioni nei risultati delle analisi di laboratorio prescritte dal medico. Queste comprendono: una riduzione del numero dei globuli bianchi, in particolare dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi che aiuta a proteggere dalle infezioni) nel sangue, presenza di proteine nelle urine, riduzione del potassio, del sodio o del fosforo (un minerale) nel sangue, aumento della glicemia, aumento della fosfatasi alcalina (un enzima) nel sangue; aumento della creatinina sierica (una proteina misurata attraverso le analisi del sangue per valutare come funzionano i suoi reni); riduzione dell'emoglobina (che si trova nei globuli rossi e trasporta l'ossigeno), che può essere grave.

Dolore in bocca, ai denti e/o alla mandibola, gonfiore o vesciche nella bocca, intorpidimento o sensazione di pesantezza alla mandibola o perdita di un dente. Questi possono essere segni e sintomi di danno all'osso della mandibola (osteonecrosi). Informi immediatamente il medico e il dentista se si verifica uno di questi effetti.

Le donne in premenopausa (donne che hanno un ciclo mestruale) potrebbero notare irregolarità dei cicli mestruali, assenza di mestruazioni e potrebbero avere conseguenze negative sulla fertilità. Qualora stia considerando di avere figli, deve discutere con il medico prima di iniziare il trattamento.

Zirabev è stato sviluppato e realizzato per il trattamento del tumore mediante iniezione endovenosa. Non è stato sviluppato o realizzato per la somministrazione mediante iniezione all'interno dell'occhio. Non è quindi autorizzato l'utilizzo di questa via di somministrazione. Quando Zirabev è iniettato direttamente all'interno dell'occhio (uso non approvato), si possono manifestare i seguenti effetti indesiderati:

- infezione o infiammazione del bulbo oculare;
- arrossamento dell'occhio, comparsa di particelle o punti fluttuanti nel campo visivo ("mosche volanti"), dolore all'occhio;
- lampi di luce e "mosche volanti" che progrediscono fino alla perdita di parte del campo visivo;
- aumento della pressione dell'occhio;
- emorragie dell'occhio.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zirabev

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'imballaggio esterno e sull'etichetta del flaconcino dopo l'abbreviazione "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Le soluzioni per infusione devono essere utilizzate immediatamente dopo essere state diluite. Se non utilizzate immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2°C-8°C, a meno che le soluzioni per infusione non siano state preparate in un ambiente sterile. Quando la diluizione è avvenuta in un ambiente sterile, Zirabev è stabile per un periodo fino a 35 giorni ad una temperatura compresa tra 2°C-8°C dopo la diluizione e per un periodo fino a 48 ore a temperature non superiori a 30°C.

Non usi Zirabev se nota materiale particellare o variazioni di colore prima della somministrazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zirabev

- Il principio attivo è bevacizumab. Ogni ml di concentrato contiene 25 mg di bevacizumab.
  Ogni flaconcino da 4 ml contiene 100 mg di bevacizumab.
  Ogni flaconcino da 16 ml contiene 400 mg di bevacizumab.
- Gli altri componenti sono saccarosio, acido succinico, disodio edetato, polisorbato 80, idrossido di sodio (per la regolazione del pH) e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "Zirabev contiene sodio").
  .

Descrizione dell'aspetto di Zirabev e contenuto della confezione
Zirabev è un concentrato per soluzione per infusione. Il concentrato è un liquido da limpido a leggermente opalescente, da incolore a marrone chiaro in un flaconcino di vetro chiuso con un tappo di gomma. Ogni flaconcino contiene 100 mg di bevacizumab in 4 ml di soluzione o 400 mg di bevacizumab in 16 ml di soluzione. Ogni confezione di Zirabev contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgio

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Produttore
Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Irlanda

o

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito Web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per bevacizumab, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Le reazioni di tipo anafilattico e anafilattoide sono incluse nella sezione 4.8 del RCP come "Ipersensibilità/ reazioni all'infusione". Tuttavia, alla luce dei dati disponibili sullo shock anafilattico tratti dalla letteratura e dai report di segnalazione spontanea che includono una stretta relazione temporale, un de-challenge e/o un re-challenge positivo e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC considera che la relazione causale tra bevacizumab e lo shock anafilattico sia almeno una ragionevole possibilità.

Il PRAC ha concluso che le informazioni dei prodotti contenenti bevacizumab devono essere modificate di conseguenza**.**

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su bevacizumab il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti bevacizumab sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).