

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALTUZAN 400 mg / 16 mL IV konsantre infüzyon çözeltisi içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her 1 mL'si 25 mg bevasizumab içerir. Her bir flakon 16 mL'lik çözelti içinde 400 mg bevasizumab içerir.

Bevasizumab, Çin Hamsteri over hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur.

Yardımcı maddeler:

- Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat 92.8 mg
- Susuz disodyum fosfat 19.2 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Konsantre infüzyon çözeltisi içeren flakon

Çözelti berrak ile hafifçe opalesan ve renksiz ile soluk kahverengi arasındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Metastatik Kolorektal Kanser (mKRK)

ALTUZAN (bevasizumab), 5-florourasil/folinik asit veya 5-florourasil/folinik asit/irinotekan ile kombine olarak metastatik kolon ve metastatik rektum kanserinin birinci basamak tedavisinde kullanılır. Daha önceki basamaklarda bevasizumabın kullanılmadığı durumlarda 5-florourasil/folinik asit veya 5-florourasil/folinik asit/irinotekan ile kombine olarak ikinci ve sonraki basamaklarda kullanılır.

ALTUZAN, daha önce adjuvant amaçlı kemoterapi almamış olan metastatik kolon veya rektum kanserli hastalarda, birinci basamak tedavi olarak okzaliptatin ile kapesitabin veya 5-florourasil/folinik asit ile kombine olarak kullanılır.

Malign Glioma (DSÖ Evre IV) – Glioblastoma

ALTUZAN, histolojik olarak Glioblastoma Multiforme (GBM) tanısı almış ve birinci seri temozolomid sonrası nüks gelişmiş veya progresyon göstermiş hastalarda kemoterapi ile beraber progresyona kadar kullanımında endikedir. Progresyon sonrası kullanılamaz.

Serviks kanseri

ALTUZAN'ın, lokal tedavilere uygun olmayan persistan, rekürren veya metastatik serviks kanseri olan erişkin hastaların birinci basamak tedavisinde paklitaksel ve cisplatin veya paklitaksel ve topotekan ile kombinasyon halinde progresyona kadar kullanımı endikedir.

ALTUZAN, rekürren/persistan ya da metastatik serviks kanser tedavisinde daha önce radyo duyarlaştırıcı haricinde sistemik kemoterapi tedavisi almış ve progresyon göstermiş hastalarda endike değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Genel

ALTUZAN uzman bir sağlık görevlisi tarafından ve aseptik teknikler kullanılarak hazırlanmalıdır (bkz. bölüm 6.6).

Advers reaksiyonlar için ALTUZAN doz azaltımı önerilmemektedir. Eğer gerekirse, bölüm 4.4'de anlatıldığı şekilde ALTUZAN tedavisi kalıcı veya geçici olarak kesilmelidir.

Metastatik Kolorektal Kanser (mKRR)

İntravenöz enfüzyon olarak uygulanan ALTUZAN için önerilen doz aşağıda verilmiştir:

Birinci basamak tedavi: 2 haftada bir verilen 5 mg/kg vücut ağırlığı veya
3 haftada bir verilen 7.5 mg/kg vücut ağırlığı

İkinci basamak tedavi: 2 haftada bir verilen 10 mg/kg vücut ağırlığı, veya;
3 haftada bir verilen 15 mg/kg vücut ağırlığı.

ALTUZAN tedavisine altta yatan hastalığın ilerlemesine kadar devam edilmesi önerilir.

Uygulama şekli:

Başlangıç ALTUZAN dozu intravenöz infüzyon halinde 90 dakikanın üzerinde bir zaman periyodunda verilmelidir. İlk infüzyon iyi tolere edildiği takdirde ikinci infüzyon 60 dakikanın üzerinde bir süre boyunca uygulanabilir. 60 dakikalık infüzyon da iyi tolere edildiği takdirde sonraki bütün infüzyonlar 30 dakikanın üzerinde bir süre boyunca verilebilirler.

ALTUZAN intravitreal kullanım için uygun değildir (bkz. bölüm 4.4).

Malign Glioma (DSÖ Evre IV) – Glioblastoma

Önerilen ALTUZAN dozu intravenöz infüzyon halinde 2 haftada bir verilmek üzere kg başına 10 mg veya intravenöz infüzyon halinde 3 haftada bir verilmek üzere kg başına 15 mg'dır. ALTUZAN tedavisine altta yatan hastalığın ilerlemesine kadar devam edilmesi önerilir.

Serviks Kanseri

ALTUZAN, aşağıdaki kemoterapi rejimlerinden biriyle kombinasyon halinde uygulanır: paklitaksel ve sisplatin veya paklitaksel ve topotekan.

ALTUZAN için önerilen doz, 3 haftada bir intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 15 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Altta yatan hastalığın progresyonuna kadar veya kabul edilemez toksisite oluşana kadar tedaviye devam edilmesi önerilir (bkz. bölüm 5.1).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Demografik özelliklerin etkilerini değerlendirmek için popülasyon farmakokinetikleri analiz edilmiştir. Sonuçlar bevasizumab farmakokinetiğinde yaşa bağlı olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Böbrek yetmezliği:

ALTUZAN'ın böbrek bozukluğu olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

ALTUZAN'ın karaciğer bozukluğu olan hastalar üzerindeki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

ALTUZAN'ın çocuklardaki ve ergenlik çağındakilerdeki güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik hastalarda doz ayarlaması yapmak gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- ALTUZAN'ın içerdiği herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde,
- Çin hamster over hücresi ürünlerine veya diğer rekombinant insan veya hümanize edilmiş antikorlara aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.
- Gebelik (bkz. bölüm 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Gastrointestinal Perforasyonlar**

Hastalar ALTUZAN ile tedavi edildiklerinde gastrointestinal perforasyon ve safra kesesi perforasyonu (bkz. bölüm 4.8) gelişme riski artabilir. Metastatik kolon veya metastatik rektum kanserli hastalarda, intra-abdominal enflamasyon süreci gastrointestinal perforasyonlar için bir risk faktörü olabilir. Bu nedenle, bu hastaları tedavi ederken dikkatli olunmalıdır. Gastrointestinal perforasyon gelişen hastalarda ALTUZAN kalıcı olarak kesilmelidir.

Fistüller (ayrıca bkz. bölüm 5.1)

Hastalar, ALTUZAN ile tedavi edildiklerinde artan fistül gelişme riski altında olabilirler. Persistan, rekürren veya metastatik serviks kanseri için ALTUZAN tedavisi uygulanan hastalarda vajina ile gastrointestinal (GI) kanalın herhangi bir bölümü arasında fistül (GI-vajinal fistül) oluşma riskinde artış olabilir.

Trakeoözofageal (TE) fistül veya 4. derece herhangi bir fistülü olan hastalarda, ALTUZAN'ı kalıcı olarak kesiniz [ABD Ulusal Kanser Enstitüsü, Advers Olaylar İçin Genel Terminoloji Kriterleri, versiyon 3 (NCI-CTCAE v.3)]. Diğer tipte fistülleri olan hastalarda, ALTUZAN'ın kullanımına devam edilmesi ile ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır. Gastrointestinal sistemde görülmeyen internal fistül vakalarında, ALTUZAN'ın kesilmesi düşünülmelidir.

Kanama (bkz. bölüm 4.8)

ALTUZAN ile tedavi edilen hastalarda özellikle tümörle ilişkili kanamalar olmak üzere kanama riski artar (bkz. bölüm 4.8). ALTUZAN tedavisi sırasında 3. veya 4. derece kanama görülen hastalarda ALTUZAN kalıcı olarak kesilmelidir (NCI-CTCAE v.3).

Görüntüleme prosedürlerine veya belirti ve semptomlara dayanarak, tedavi edilmemiş santral sinir sistemi (SSS) metastazları bulunan hastalar, rutin olarak, ALTUZAN ile yürütülen klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu sebeple, bu tip hastalarda SSS kanaması riski prospektif olarak randomize klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir (bkz. bölüm 4.8). Hastalar SSS kanaması açısından izlenmeli ve intrakraniyal kanama durumunda ALTUZAN tedavisi kesilmelidir.

ALTUZAN tedavisine başlamadan önce konjenital kanama diyatezi, edinilmiş pıhtılaşma bozukluğu bulunan veya tromboemboli tedavisi için tam doz antikoagülan kullanan hastalarda ALTUZAN'ın güvenlilik profili hakkında, bu hastaların klinik çalışmalara dahil edilmemiş olmaları nedeniyle bir bilgi yoktur. Bu nedenle, bu hastalarda ALTUZAN tedavisini başlatmadan önce dikkatli olunmalıdır. Bununla birlikte, ALTUZAN tedavisi alırken venöz tromboz geliştiren hastalar, eşzamanlı olarak tam doz varfarin ve ALTUZAN ile tedavi edildiklerinde 3. derece veya üzerinde yüksek oranda kanama sergilememiştir (NCI-CTCAE v.3).

Intravitreal kullanım

ALTUZAN intravitreal kullanım için uygun değildir.

Onaylı olmayan intravitreal şekilde uygulamanın ardından gelişen ciddi göz enfeksiyonları (bkz. bölüm 4.8)

Kanser hastalarında intravenöz uygulama için onaylanmış bulunan ALTUZAN flakonlarından hazırlanan onaylı olmayan intravitreal şekilde uygulama sonrasında, bireysel veya toplu vakalarda ciddi oküler advers reaksiyonlar meydana gelmiştir. Bu reaksiyonlar enfeksiyöz endoftalmit; steril endoftalmit, üveit ve vitrit gibi intraoküler enflamasyon; retinal yırtılma; retinal pigment epiteli yırtığı; intraoküler basınçta artış; vitröz kanama veya retinal kanama gibi intraoküler kanama ve konjunktival kanamayı içermektedir. Bu reaksiyonların bazıları, kalıcı körlük de dahil çeşitli derecelerde görme kaybı ile sonuçlanmıştır.

Intravitreal kullanımı takiben görülen sistemik etkiler

Intravitreal anti-VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü) tedavisi sonrasında dolaşımdaki VEGF konsantrasyonunda azalma gözlenmiştir. VEGF inhibitörlerinin intravitreal enjeksiyonunu takiben oküler olmayan kanama ve arteriyel tromboembolik reaksiyonlar da dahil sistemik advers reaksiyonlar rapor edilmiştir.

Pulmoner kanama/kan tükürme (bkz. bölüm 4.8)

ALTUZAN ile tedavi edilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları, ciddi ve bazı vakalarda ölümcül olabilen pulmoner kanama/kan tükürme (bkz. bölüm 4.8/ Kanama) riski altında bulunabilirler. Yeni pulmoner kanama/kan tükürme (>2.5 ml kırmızı kan) hastalarının ALTUZAN ile tedavi edilmemeleri gerekir.

Hipertansiyon

ALTUZAN ile tedavi edilen hastalarda hipertansiyon insidansında bir artış gözlenmiştir. Klinik güvenlilik verileri hipertansiyon insidansının doza bağımlı olabileceği izlenimini vermektedir. Önceden var olan hipertansiyonun ALTUZAN tedavisine başlamadan önce iyice kontrol edilmesi

gerekir. ALTUZAN tedavisinin başlangıç aşamasında hipertansiyonu olan hastalar üzerinde ALTUZAN'ın etkisi hakkında bir bilgi yoktur. ALTUZAN tedavisi sırasında kan basıncının izlenmesi tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.8).

Çoğu durumda hipertansiyon, etkilenen hastanın kişisel durumuna uygun, standart antihipertansif tedaviyle yeterli biçimde kontrol edilmiştir. Sisplatin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda hipertansiyonu yönetmek için diüretiklerin kullanımı tavsiye edilmemektedir. Tıbbi olarak anlamlı hipertansiyon yeterli biçimde kontrol edilemediği veya hasta hipertansif kriz ya da hipertansif ensefalopati geliştirdiği takdirde ALTUZAN'ın tamamen kesilmesi gerekir (ayrıca bkz. bölüm 4.8).

Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES)

ALTUZAN tedavisi görmüş Posterior Geri Dönüşümlü Ensefalopati Sendromu (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome; PRES) ile tutarlı belirti ve semptomlar gösteren hastalara ait az sayıda rapor bulunmaktadır. PRES diğer belirtilerle birlikte aşağıda belirtilen belirti ve semptomların bulunduğu nadir bir nörolojik bozukluktur: hipertansiyon ile bağlantılı olan veya olmayan, nöbet, baş ağrısı, mental durum değişikliği, görme bozukluğu veya kortikal körlük. PRES teşhisinin, beyin görüntülemesi, tercihen manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) ile confirmasyonu gerekir. PRES gelişen hastalarda, ALTUZAN tedavisinin kesilmesi ve hipertansiyonun kontrolü de dahil olmak üzere spesifik semptomların tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir. PRES geçiren hastalarda tekrar ALTUZAN tedavisi başlatılmasının güvenliliği bilinmemektedir (bkz. bölüm 4.8).

Arteriyel tromboembolizm

Klinik çalışmalarda yalnız kemoterapi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında kemoterapi ile kombine olarak ALTUZAN verilen hastalarda serebrovasküler olay, geçici iskemik atak ve miyokard infarktüsünü içeren arteriyel tromboembolizm reaksiyonlarının görülme sıklığı daha yüksek olmuştur.

Arteriyel tromboembolik reaksiyonlar gelişen hastalarda ALTUZAN tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

ALTUZAN'ı kemoterapi ile birlikte kullanan ve arteriyel tromboembolizm hikayesi, diyabet olan ya da 65 yaş üzerindeki hastaların, ALTUZAN tedavisi sırasında arteriyel tromboembolik reaksiyon geliştirme riski yüksektir. Bu tür hastaları ALTUZAN ile tedavi ederken dikkatli olunmalıdır.

Venöz tromboembolizm (bkz. bölüm 4.8)

Hastalar, ALTUZAN tedavisindeyken pulmoner embolizm gibi venöz tromboembolik reaksiyon geliştirme riski altında olabilir. Persistan, rekürren veya metastatik serviks kanseri için paklitaksel ve siplatin ile kombinasyon halinde ALTUZAN tedavisi uygulanan hastalarda venöz tromboembolik olayların riskinde artış olabilir.

Yaşamı tehdit eden (4. derece), pulmoner embolizm de dahil venöz tromboembolik reaksiyon yaşayan hastalarda ALTUZAN tamamen kesilmelidir. ≤3. derece tromboembolik reaksiyon yaşayan hastaların yakından takip edilmesi gerekir (NCI-CTCAE v.3).

Konjestif kalp yetmezliği (bkz. bölüm 4.8)

Klinik çalışmalarda konjestif kalp yetmezliğine (KKY) uyan reaksiyonlar rapor edilmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda asemptomatik düşüşlerden, tedavi edilmeyi ya da hastaneye yatırmayı gerektiren semptomatik KKY'ye kadar çeşitli düzeyde semptomlar rapor edilmiştir. Önceden var olan koroner arter hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği gibi klinik olarak anlamlı kardiyovasküler hastalığı olan hastaları ALTUZAN ile tedavi ederken dikkatli olunmalıdır.

Nötropeni ve enfeksiyonlar

Bazı miyelotoksik kemoterapi rejimleri ile ALTUZAN tedavisi gören hastalarda tek başına kemoterapiye göre daha yüksek oranda şiddetli nötropeni, febril nötropeni veya şiddetli nötropeniyle veya şiddetli nötropeni olmaksızın enfeksiyon (bazı fataliteler de dahil) gözlenmiştir.

Yara iyileşmesi

ALTUZAN yara iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir. Büyük cerrahi operasyonlardan sonraki 28 gün içinde veya ameliyat yarası tamamen iyileşinceye kadar ALTUZAN tedavisi başlatılmamalıdır. ALTUZAN tedavisi sırasında yara iyileşmesinde komplikasyonlar yaşayan hastalarda, yara tamamen iyileşinceye kadar ALTUZAN uygulaması durdurulmalıdır. Elektif cerrahi müdahaleler için ALTUZAN uygulaması durdurulmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Bazı vakalarda ölümcül olabilen, anastomotik komplikasyonları içeren ciddi yara iyileşmesi komplikasyonları bildirilmiştir.

ALTUZAN ile tedavi edilen hastalarda ölümcül vakaları da içeren nekrotizan fasiit nadir olarak bildirilmiştir. Bu durum genellikle yara iyileşmesi komplikasyonlarına, gastrointestinal perforasyona ve fistül oluşumuna sekonderdir. Nekrotizan fasiit gelişen hastalarda ALTUZAN tedavisi kesilmeli ve acilen uygun tedavi başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.8)

Proteinüri (bkz. bölüm 4.8)

Klinik çalışmalarda, proteinüri görülme oranı kemoterapiyle kombinasyon halinde ALTUZAN kullanan hastalarda tek başına kemoterapi alanlara göre daha yüksektir. Hipertansiyon hikayesi olan hastalar, ALTUZAN ile tedavi edildiklerinde proteinüri gelişme riski artabilir. Proteinürinin tüm derecelerinin [ABD Ulusal Kanser Enstitüsü, Advers Olaylar İçin Genel Terminoloji Kriterleri, versiyon 3.0 doza bağlı olabileceğini düşündüren kanıt bulunmaktadır. Proteinürinin ALTUZAN tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında dipstick idrar analizi yöntemiyle izlenmesi tavsiye edilir. ALTUZAN kullanan hastalarda 4. derece proteinüri (nefrotik sendrom) yaygın değildir. 4. derece proteinüri gelişen hastalarda, ALTUZAN tedavisi tamamen kesilmelidir (NCI-CTCAE v.3).

Hipersensitivite reaksiyonları, infüzyon reaksiyonları (bkz. bölüm 4.8).

Hastalar, infüzyon/aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişimi açısından risk altında olabilir. Herhangi bir hümanize monoklonal antikör infüzyonu uygulamasında olduğu gibi, bevasizumab uygulaması sırasında ve uygulamadan sonra hastanın durumu yakından gözlenmelidir. Eğer bir reaksiyon oluşursa, infüzyon durdurulmalı ve uygun medikal tedaviler verilmelidir. Sistemik bir ön ilaç tedavisi gerekli görülmemektedir.

Çene osteonekrozu (bkz. bölüm 4.8)

ALTUZAN ile tedavi edilen kanser hastalarında çene osteonekrozu vakaları bildirilmiştir; vakaların çoğu daha önceden veya eş zamanlı olarak intravenöz bifosfonat tedavisi almışlardır ve

bu durum çene osteonekrozu için belirlenmiş bir risk faktörüdür. ALTUZAN ve intravenöz bifosfonatlar aynı anda ve art arda kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

İnvaziv dental prosedürler de tanımlanmış risk faktörüdür. ALTUZAN ile tedaviye başlamadan önce dental muayene ve preventif dental işlemler üzerinde düşünülmelidir. Önceden veya halihazırda intravenöz bifosfonat alan hastalarda mümkünse invaziv dental prosedürlerden kaçınılmalıdır.

Over yetmezliği/Fertilite (bkz. bölüm 4.6 ve 4.8)

ALTUZAN kadın fertilitasını zayıflatır. Bu sebeple, ALTUZAN tedavisine başlamadan önce çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ile fertilita koruma stratejileri görüşülmelidir.

ALTUZAN sodyum (fosfat) içermektedir. ALTUZAN'ın her bir flakonu 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum iktiva eder; yani esasında "sodyum içermediği kabul edilebilir". Sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antineoplastik ajanların bevasizumab farmakokinetiği üzerine etkisi

Bir popülasyon farmakokinetiği analizi sonuçlarına göre, birlikte uygulanan kemoterapinin ALTUZAN farmakokinetiği üzerine klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşimi gözlenmemiştir. Monoterapi olarak ALTUZAN ile tedavi edilen hastalar, ALTUZAN ile kombine olarak interferon alfa-2a veya diğer kemoterapötikler (IFL, 5-FU/LV, karboplatin/paklitaksel, kapesitabin, doksorubisin veya sisplatin/gemsitabin) uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında, ALTUZAN klerensinde hem istatistiksel olarak anlamlı, hem de klinik olarak ilgili fark bulunmamaktadır.

Bevasizumabın diğer antineoplastik ajanların farmakokinetiği üzerine etkisi

İlaç-ilaç etkileşim çalışması olan AVF3135g'nin sonuçlarında irinotekanın ve aktif metaboliti SN38'in farmakokinetiği üzerinde bevasizumabın anlamlı hiçbir etkisi ortaya çıkmamıştır.

Metastatik kolorektal kanser hastalarında yürütülen bir çalışmanın sonuçlarında, serbest ve toplam platin ölçümüyle yapılan belirlemelere göre, kapesitabinin ve metabolitlerinin farmakokinetiği üzerine ve oksaliplatinin farmakokinetiği üzerine bevasizumabın anlamlı hiçbir etkisi ortaya çıkmamıştır.

Renal kanser hastalarında yürütülen bir çalışmanın sonuçları,, bevasizumabın interferon alfa-2a farmakokinetiği üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Non-skuamöz KHDAK hastalarında yürütülen bir çalışmada bevasizumabın sisplatin ve gemsitabin farmakokinetiği üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonuçları, bevasizumabın sisplatin farmakokinetiği üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir. Hastalar arası değişkenliğin yüksek olması ve sınırlı numune almaya bağlı olarak, BO17704'den elde edilen sonuçlar, bevasizumabın gemsitabinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi üzerine kesin sonuçlar çıkarılmasına olanak vermemektedir.

Bevasizumab ve sunitinib malatin kombinasyonu

İki metastatik renal hücreli kanser klinik çalışmasında, bevasizumab (iki haftada bir 10 mg/kg) ve sunitinib malat (günde 50 mg) kombinasyonu ile tedavi edilen 19 hastanın 7'sinde mikroanjyopatik hemolitik anemi (MAHA) rapor edilmiştir.

MAHA eritrosit fragmantasyonu, anemi ve trombositopeni görülebilen bir hemolitik bozukluktur. İlave olarak, hastaların bazılarında hipertansiyon (hipertansif kriz içeren), yükselmiş kreatinin ve nörolojik semptomlar gözlenmiştir. Tüm bu bulgular, bevasizumab ve sunitinib malat tedavisinin kesilmesi üzerine geri dönüşümlüdür (bkz. bölüm 4.4).

Radyoterapi

ALTUZAN ve radyoterapinin eş zamanlı uygulanmasının güvenliliği ve etkililiği diğer endikasyonlar için belirlenmemiştir.

Bevasizumab kemoterapi rejimleriyle kombine olarak EGFR monoklonal antikolar Etkileşim çalışması yürütülmemiştir. EGFR monoklonal antikoları mKRK tedavisi için bevasizumab içeren kemoterapi ile kombinasyon halinde verilmemelidir. Randomize faz III çalışmaları PACCE ve CAIRO-2'den elde edilen sonuçlar, mKRK hastalarında anti-EGFR antikoları panitumumab ve setuksimabın bevasizumab ile birlikte kemoterapinin kemoterapiyle kombinasyon halinde kullanılmasının, yalnızca bevasizumab ile kemoterapinin kullanımı ile karşılaştırıldığında PFS ve/veya OS'de azalma ve toksisite artışı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Doğurganlık çağındaki kadınlar ALTUZAN tedavisi boyunca uygun kontraseptif önlemler almalıdır. Farmakokinetik açıdan ele alındığında kontraseptif önlemlerin son ALTUZAN dozunu takiben en az 6 ay devam ettirilmelidir.

Gebelik dönemi

ALTUZAN'ın gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri olabilir.

ALTUZAN'ın gebe kadınlarda kullanılması ile ilgili veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, malformasyonları da içeren üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). IgG'lerin plasentayı geçtiği bilinmektedir bu sebeple ALTUZAN'ın fetusta anjiyogenezi inhibe etmesi beklenir. Bu nedenle gebelikte kullanıldığında ciddi doğum defektlerine sebep olabilir. ALTUZAN, gebelikte kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Bevasizumabın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Anneye ait IgG süte geçtiğinden ve ALTUZAN bebeğin büyümesine ve gelişimine zarar verebileceğinden, kadınlara ALTUZAN tedavisi sırasında emzirmeyi bırakmaları ve son ALTUZAN dozunu takiben en az 6 ay boyunca bebeklerini emzirmemeleri tavsiye edilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite (bkz. 4.4 ve 4.8)

Hayvanlarda yapılan tekrarlayan doz toksisitesi çalışmaları, ALTUZAN'ın kadınlarda fertiliteyi olumsuz etkileyebileceğine işaret etmektedir (bkz. bölüm 5.3). Kolon kanseri hastalarının adjuvan tedavisinde yapılan bir faz III çalışmanın premenapozal kadınları kapsayan bir alt çalışma grubunda kontrol kolu ile karşılaştırıldığında ALTUZAN kolunda daha yüksek sıklıkta yeni over yetmezliği vakası görülmüştür. ALTUZAN tedavisinin sonlandırılmasından sonra hastaların çoğunluğunda over fonksiyonları düzelmiştir. ALTUZAN tedavisinin fertilite üzerine uzun süreli etkileri bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ALTUZAN tedavisinin araç ve makine kullanma becerisi üzerinde hiç veya ihmal edilebilir düzeyde etkisi bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.8, Tablo 1). Bununla birlikte ALTUZAN tedavisi ile uyku hali ve senkop bildirilmiştir. Eğer hastalar görme yetilerini veya konsantrasyonlarını, tepki verme kabiliyetlerini etkileyen semptomlar yaşıyorlarsa, semptomlar geçinceye dek araç ve makine kullanmamaları yönünde bilgi verilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

ALTUZAN'ın genel güvenlilik profili, klinik deneylerde ağırlıklı olarak ALTUZAN ve kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilen ve çeşitli malignansilere maruz 5700'ün üzerindeki hastadan elde edilen verilere dayanmaktadır.

En ciddi advers reaksiyonlar:

- Gastrointestinal perforasyonlar (bkz. Bölüm 4.4).
- Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında daha yaygın olarak karşılaşılan pulmoner hemoraj/hemoptizi de dahil olmak üzere hemoraj (bkz. Bölüm 4.4).
- Arteriyel tromboembolizm (bkz. Bölüm 4.4).

ALTUZAN uygulanan hastalar üzerinde sürdürülen klinik deneyler sırasında en yaygın olarak karşılaşılan advers reaksiyonlar hipertansiyon, yorgunluk veya halsizlik, ishal ve karın ağrısı olarak tespit edilmiştir.

Klinik güvenlilik veri analizleri, ALTUZAN tedavisinde ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinürinin doza bağımlı olma olasılığını düşündürmektedir.

Bu bölümde listelenen advers reaksiyonlar sıklık açısından aşağıdaki kategorilere ayrılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın değil ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor).

ALTUZAN'ın birçok endikasyonda kemoterapi rejimleriyle kombinasyon şeklinde kullanılmasına ilişkin listelenen advers reaksiyonlar tablo 1 ve 2'de listelenmiştir.

ALTUZAN'la aşağıdakiler aracılığıyla nedensel bir ilişkisinin bulunduğu tespit edilen tüm advers reaksiyonlar ve sıklıkları tablo 1'de sunulmuştur:

- klinik çalışmaların tedavi kolları arasında gözlemlenen karşılaştırmalı insidanslar (kontrol koluyla karşılaştırıldığında NCI-CTCAE 1-5. derece reaksiyonları için en az %10 veya NCI-CTCAE 3-5. derece reaksiyonları için %2 fark),
- ruhsat sonrası güvenlik çalışmaları,
- spontan bildirim,
- epidemiyolojik çalışmalar/girişimsel olmayan veya gözlemsel çalışmalar veya
- bireysel olgu sunumları aracılığıyla yapılan değerlendirme.

Tablo 2'de şiddetli advers reaksiyonların sıklığına yer verilmiştir. Şiddetli reaksiyonlar, NCI-CTCAE 3-5. derece reaksiyonları üzerinde sürdürülen klinik çalışmalardaki kontrol koluyla karşılaştırıldığında en az %2 fark bulunan advers olaylar olarak tanımlanmıştır.

Tablo 2 ayrıca ruhsat sahibi tarafından klinik açıdan önemli ya da şiddetli olarak değerlendirilen advers reaksiyonları da içermektedir.

Pazarlama sonrası advers reaksiyonlar gerektiğinde hem Tablo 1, hem de Tablo 2'de sunulmuştur. Söz konusu pazarlama sonrası reaksiyonlarla ilgili detaylı bilgilere Tablo 3'te yer verilmektedir.

Advers reaksiyonlar, aşağıdaki tablolarda yer alan uygun sıklık kategorisine herhangi bir endikasyonda görülen en yüksek insidans doğrultusunda dahil edilmiştir.

Her bir sıklık kategorisi içerisinde yer alan advers reaksiyonlar, azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur. Advers reaksiyonların bazıları kemoterapiyle yaygın olarak görülen reaksiyonlardır ancak ALTUZAN, kemoterapötik ajanlarla kombine edildiğinde bu reaksiyonları alevlendirebilir. Örnekler arasında pegile lipozomal doksorubisin veya kapesitabin ile palmar-plantar eritrodisestezi sendromu, paklitaksel veya oksaliptatin ile periferik duyuşal nöropati ve paklitaksel ile tırnak bozuklukları veya alopesi yer almaktadır.

Tablo 1: Advers Reaksiyonlar ve Sıklıkları

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın değil	Seyrek	Çok seyrek	Sıklığı bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Sepsis, Apse ^{b,d} Selülit Enfeksiyon, İdrar yolları enfeksiyonu		Nekrotizan fasiit ^a		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Febril Nötropeni, Lökopeni, Nötropeni ^b , Trombositopeni	Anemi Lenfopeni				
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Aşırı duyarlılık, infüzyon reaksiyonları ^{a,b,d}				
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi, Hipomagnezemi, Hiponatremi	Dehidrasyon				

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın değil	Seyrek	Çok seyrek	Sıklığı bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Periferal duyuşal nöropati ^b , Dizartri, Baş ağrısı, Tat almada bozukluk	Serebrovasküler kaza, Senkop, Uyku hali		Posteriyor reversibl ensefalopati sendromu ^{a,b,d}	Hipertansif ensefalopati ^a	
Göz hastalıkları	Göz bozukluğu, Lakrimasyon artışı					
Kardiyak hastalıklar		Konjestif kalp yetmezliği ^{b,d} , Supraventriküler taşikardi				
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon ^{b,d} , Tromboembolizm (venöz) ^{b,d}	Tromboembolizm (arteriyel) ^{b,d} , Hemoraji ^{b,d} , Derin damar trombozu				Renal Trombotik Mikroanjyopati ^{a,b}
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne, Rinit, Epistaksis, Öksürük	Pulmoner hemoraj / Hemoptizi ^{b,d} , Pulmoner embolizm, Hipoksi, Disfoni ^a				Pulmoner Hipertansiyon ^a , Nazal septum perforasyonu ^a
Gastrointestinal hastalıklar	Rektal hemoraji, Stomatit, Kabızlık, İshal, Bulantı, Kusma, Karın ağrısı	Gastrointestinal perforasyon ^{b,d} , Barsak perforasyonu, İleus, Bağırsak tıkanıklığı, Rekto-vajinal fistül ^{d,e} Gastrointestinal Bozukluklar, Proktalji				Gastrointestinal ülser ^a
Hepato-biliyer hastalıklar						Safra kesesi perforasyonu ^{a,b}
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yara iyileşmesine ilişkin komplikasyonlar ^{b,d} , Eksfoliyatif dermatit, Cilt kuruluğu, Cilt renk değişikliği	Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu				

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın değil	Seyrek	Çok seyrek	Sıklığı bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji, Sırt ağrısı, Miyalji	Fistül ^{b,d} , Kas güçsüzlüğü				Çene osteonekrozu ^{a,b}
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Proteinüri ^{b,d}					
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yumurtalık yetmezliği ^{b,c,d}	Pelvis ağrısı				
Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıklar						Fötal anomaliler ^{a,b}
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Halsizlik, Yorgunluk, Pireksi, Ağrı, Mukozal enflamasyon	Letarji				
Araştırmalar	Kilo kaybı					

Klinik çalışmalarda tüm dereceler ile 3-5. derece advers ilaç reaksiyonları olarak sıralanan olguların hastalarda en çok karşılaşılan sıklıkları bildirilmiştir. Veriler diferansiyel tedavi süresi için düzenlenmemiştir.

^a Daha fazla bilgi için bkz. Tablo 3, "Pazarlama sonrası bildirilen advers reaksiyonlar."

^b Sözcükler, tek bir durumu veya MedDRA'da (Ruhsatlandırma Faaliyetlerine yönelik Tıp Sözlüğü) tercih edilen bir sözcükten ziyade bir olaylar grubunu temsil etmektedir. Söz konusu tıbbi terimler grubu, altta yatan aynı patofizyolojiyle (örn. serebrovasküler kazaları, miyokard infarktüsünü, geçici iskemik atakları ve diğer arteriyel tromboembolik reaksiyonları içeren arteriyel tromboembolik reaksiyonlar) ilgili olabilir.

^c 295 hasta üzerinde sürdürülen NSABP C-08 alt çalışmasının alt grup analizine dayanmaktadır

^d Daha fazla bilgi için aşağıdaki " Belirli, ciddi advers ilaç reaksiyonlarıyla ilgili ilave bilgiler" başlıklı bölüme başvurunuz

^e Rekto-vajinal fistül, GI-vajinal fistül kategorisinde en sık rastlanan fistül türüdür

Tablo 2: Şiddetli Advers Reaksiyonlar ve Sıklıkları

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın değil	Seyrek	Çok seyrek	Sıklığı bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Sepsis, Apse ^{b,d} , Enfeksiyon, İdrar yolları enfeksiyonu				Nekrotizan fasiit ^c
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Febril nötropeni, Lökopeni, Nötropeni ^a , Trombositopeni	Anemi Lenfopeni				
Bağışıklık sistemi hastalıkları						Aşırı duyarlılık, infüzyon reaksiyonları ^{a,b,c}
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Dehidrasyon, Hiponatremi				

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın değil	Seyrek	Çok seyrek	Sıklığı bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyuşal nöropati ^a ,	Serebrovasküler kaza, Senkop, Uyku hali, Baş ağrısı				Posterior reversibl ensefalopati sendromu ^{a,b,c} , Hipertansif ensefalopati ^c
Kardiyak hastalıklar		Konjestif kalp yetmezliği ^{a,b} , Supraventriküler taşikardi				
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon ^{a,b}	Tromboembolizm arteriyel ^{a,b} , Hemoraji ^{a,b} , Tromboembolizm (venöz) ^{a,b} Derin damar trombozu				Renal trombotik mikroanjyopati ^{b,c}
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Pulmoner hemoraji / Hemoptizi ^{a,b} , Pulmoner embolizm, Epistaksis, Dispne Hipoksi,				Pulmoner hipertansiyon ^c , Nazal septum perforasyonu ^c
Gastrointestinal hastalıklar	İshal, Bulantı, Kusma, Karın ağrısı	Barsak perforasyonu, İleus, Bağırsak tıkanıklığı, Rekto-vajinal fistül ^{d,e} Gastrointestinal bozukluk Stomatit Proktalji				Gastrointestinal perforasyon ^{a,b} , Gastrointestinal Ülser ^c , Rektal hemoraji
Hepato-biliyer hastalıklar						Safra kesesi perforasyonu ^{b,c}
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Yara iyileşmesine ait komplikasyonlar ^{a,b} , Palmar-plantar Eritrodisestezi sendromu				
Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları		Fistül ^{a,b} , Miyalji, Artralji, Kas güçsüzlüğü Sırt ağrısı				Çene osteonekrozu ^{b,c}
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Proteinüri ^{a,b}				
Üreme sistemi ve meme hastalıkları						Yumurtalık yetmezliği ^{a,b}

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın değil	Seyrek	Çok seyrek	Sıklığı bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Güçsüzlük, Halsizlik,	Ağrı, Letarji, Mukoza enflamasyonu				

Tablo 2'de şiddetli advers reaksiyonların sıklığına yer verilmiştir. Şiddetli reaksiyonlar, NCI-CTCAE 3-5. derece reaksiyonları üzerinde sürdürülen klinik çalışmalardaki kontrol koluyla karşılaştırıldığında en az %2 fark bulunan advers olaylar olarak tanımlanmıştır. Tablo 2 ayrıca ruhsat sahibi tarafından klinik açıdan önemli ya da şiddetli olarak değerlendirilen advers reaksiyonları da içermektedir. Klinik öneme sahip söz konusu advers reaksiyonlar klinik çalışmalarda bildirilmiş olmakla beraber 3-5. derece reaksiyonlar, kontrol koluyla karşılaştırıldığında en az %2 fark eşiğini karşılamamıştır. Tablo 2 ayrıca sadece pazarlama sonrası ortamda gözlemlenen önemli advers reaksiyonları içermekte olup, dolayısıyla sıklık ve NCI-CTCAE derecesi bilinmemektedir. Bu nedenle klinik öneme sahip söz konusu reaksiyonlar Tablo 2'ye "Sıklığı Bilinmiyor" sütununda yer alacak şekilde dahil edilmiştir.

^a Sözcükler, tek bir durumu veya MedDRA'da (Ruhsatlandırma Faaliyetlerine yönelik Tıp Sözlüğü) tercih edilen bir sözcükten ziyade bir olaylar grubunu temsil etmektedir. Söz konusu tıbbi terimler grubu, altta yatan aynı patofizyolojiyle (örn. serebrovasküler kazaları, miyokard infarktüsünü, geçici iskemik atakları ve diğer arteriyel tromboembolik reaksiyonları içeren arteriyel tromboembolik reaksiyonlar) ilgili olabilir.

^b Daha fazla bilgi için aşağıdaki " Belirli, ciddi advers ilaç reaksiyonlarıyla ilgili ilave bilgiler" başlıklı bölüme başvurunuz.

^c Daha fazla bilgi için Tablo 3, 'Pazarlama sonrası bildirilen advers reaksiyonlar' kısmına bakınız.

^d Rekto-vajinal fistül, GI-vajinal fistül kategorisinde en sık rastlanan fistül türüdür

Belirli, ciddi advers ilaç reaksiyonlarıyla ilgili ilave bilgiler

ALTUZAN ile tedavi edilen hastalarda, NCI-CTC (yaygın toksisite kriterleri) kullanılarak rapor edilen aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları gözlenmiştir:

Gastrointestinal (GI) Perforasyon ve Fistül (bkz. bölüm 4.4)

ALTUZAN, ciddi gastrointestinal perforasyon vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Klinik çalışmalarda gastrointestinal perforasyonlar, non-skuamoz küçük hücreli dışı akciğer kanseri için tedavi alan hastalarda %1'den düşük, metastatik meme kanseri için tedavi alan hastalarda %1.3'e kadar görülme oranıyla, metastatik renal hücre kanserli, yeni teşhis koyulmuş glioblastomlu veya over kanserli hastalarda %2'ye kadar, metastatik kolorektal kanserli hastalarda ise (gastrointestinal fistüller ve apseler dahil) %2.7'ye kadar görülme oranıyla rapor edilmiştir. Gastrointestinal perforasyonlar, relaps glioblastom hastalarında da gözlemlenmiştir.

Persistan, rekürren veya metastatik serviks kanseri olan hastalarda yapılan bir klinik çalışmada (GOG-0240 çalışması) ALTUZAN uygulanan hastaların %3.2'sinde (tümü pelvik radyasyon hikayesine sahip olan) GI perforasyonları (tüm derecelerden) bildirilmiştir.

Bu reaksiyonlar, tedavisiz düzelen ve direkt abdominal röntgende görünen serbest gazdan, abdominal apse ve ölümlü sonuçlanan intestinal perforasyona kadar, farklı tip ve şiddette ortaya çıkmıştır. Bazı vakalarda, gastrik ülser hastalığı, tümör nekrozu, divertikülit veya kemoterapiyle ilişkili kolitten kaynaklanan altta yatan intraabdominal enflamasyon vardır.

Ölümlü sonuçlanma, gastrointestinal perforasyonlara bağlı ciddi vakaların yaklaşık olarak üçte birinde raporlanmıştır, bu da tüm ALTUZAN hastalarının %0.2- %1'ini simgeler.

ALTUZAN klinik çalışmalarında, metastatik kolon kanseri ve over kanseri olan hastalarda gastrointestinal fistüllerin (tüm derecelerden) görülme insidansının %2'ye kadar çıkabildiği görülürken, diğer kanser tiplerindeki hastalarda yaygınlığın daha az olduğu görülmüştür.

GI – Vajinal Fistüller (GOG-0240 Çalışması)

Persistan, rekürren ve metastatik serviks kanseri hastalarıyla yapılan bir çalışmada, tümü pelvik radyasyon hikayesine sahip olan hastalarda GI-vajinal fistül görülme insidansı ALTUZAN'la tedavi edilen hastalarda %8.3 iken, kontrol grubunda %0.9 olarak ölçülmüştür. ALTUZAN+kemoterapiyle tedavi edilen hastalardan radyasyon öyküsü olanlarda GI-vajinal fistül rekürren sıklığı (%16.7), radyasyon öyküsü olmayan ve/veya tekrarlayan radyasyon öyküsü olmayanlara göre (%3.6) daha fazla olarak ölçülmüştür. Sadece kemoterapi alan kontrol grubunda ise karşılık gelen sıklıklar sırasıyla %1.1 ve %0.8'dir. GI-vajinal fistül gelişimi olan hastalar aynı zamanda bağırsak tıkanıklıkları yaşayabilir ve yönlendirici ostomiler için cerrahi müdahale gerekebilir.

Gastrointestinal olmayan fistüller (bkz. bölüm 4.4)

ALTUZAN kullanımı, ölümlü sonuçlanan reaksiyonlar dahil ciddi fistül vakalarıyla ilişkilendirilmiştir.

Persistan, rekürren veya metastatik serviks kanseri hastalarıyla yapılan bir çalışmada (GOG-240), ALTUZAN hastalarının %1.8'inde ve kontrol grubu hastaların %1.4'ünde gastrointestinal olmayan, vajinal, veziküler veya kadın genital sistemi fistülleri geliştiği rapor edilmiştir.

Platine dirençli over kanserinin incelendiği bir çalışmada (çalışma MO22224), mesaneyi ve kadın genital yolunu (rektovajinal fistüller dahil) kapsayacak şekilde %2.2'ye varan bir fistül insidansı gözlenmiştir.

Ayrıca, çeşitli endikasyonlarda, gastrointestinal yoldan başka vücut alanlarını (örn. bronkoplevral, biliyer) kapsayan fistüllere ait yaygın olmayan (\geq %0.1 ile $<$ %1) raporlar gözlenmiştir. Fistüller pazarlama sonrası deneyimlerde de bildirilmiştir.

Reaksiyonlar, tedavi sırasında ALTUZAN'a başlanmasından sonra bir hafta ile 1 yıldan uzun süre arasında değişen çeşitli zaman noktalarında rapor edilmiştir; çoğu reaksiyon tedavinin ilk 6 ayı içinde meydana gelmiştir.

Kanama

Tüm endikasyonlara yönelik yapılan klinik çalışmalarda, NCI-CTCAE v.3 3.-5. derece kanama reaksiyonlarının genel görülme oranı ALTUZAN ile tedavi edilen hastalarda %0.4 - %6.9 aralığında yer almış, kemoterapi kontrol grubundaki hastalarda ise bu oran %0 - %4.5 olmuştur.

Persistan, rekürren veya metastatik serviks kanseri hastalarıyla yapılan bir çalışmada (GOG-0240), 3.-5. derece kanama reaksiyonlarının ALTUZAN ile kombine olarak paklitaksel ve topotekan kullanılan hastalarda %8.3'e kadar görülürken, paklitaksel ve topotekan kullanılan hastalarda %4.6'ya kadar görüldüğü rapor edilmiştir.

ALTUZAN klinik çalışmalarında gözlenen kanama reaksiyonları daha çok tümörle ilişkili kanamalar (aşağıda verilmiştir) ve minör mükökütanöz kanamalar olmuştur (örn. epistaksis).

Tümörle ilişkili kanama

Özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) hastalarında yapılan çalışmalarda majör veya ağır pulmoner kanama/kan tükürme gözlemlenmiştir. Olası risk faktörleri, skuamöz hücre histolojisi, antiromatik/antiinflamatuvar ilaçlar, antikoagülan tedavisi, radyoterapi görmüş olmak, ALTUZAN tedavisi, ateroskleroz öyküsü, merkezi tümör lokasyonu ve tedavi öncesi veya

sırasında tümör kaviteyonunu içermektedir. Kanama ile belirgin bir istatistiksel korelasyon gösteren değişkenler, ALTUZAN tedavisi ve skuamöz hücre histolojisidir. Bilinen skuamöz hücre histolojisi veya karışık hücre tipinde predominant skuamöz hücre histolojisi bulunan NSCLC hastaları müteakip çalışmaların dışında bırakılırken, bilinmeyen tümör histolojisi bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Predominant skuamöz histolojinin dışarıda bırakıldığı NSCLC hastalarında, tüm derecelerdeki reaksiyonlar, kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda görülen %5'e karşılık, ALTUZAN'ın kemoterapi ile kombine tedavisinde %9.3'e varan sıklıkta görülmüştür. 3-5. derece reaksiyonlar, yalnızca kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda <%1 oranında görülmelerine karşılık, ALTUZAN artı kemoterapi tedavisinde %2.3'e varan oranlarda gözlemlenmiştir (NCI-CTCAE v.3). Majör veya ağır pulmoner kanama/kan tükürme aniden oluşabilir ve ciddi pulmoner kanamaların üçte ikisine yakını ölümle sonuçlanmıştır (bkz. bölüm 4.4).

Rektal kanama ve melena gibi gastrointestinal kanamalar kolorektal kanser hastalarında rapor edilmiş ve tümörle ilişkili kanamalar olarak değerlendirilmiştir.

Tümörle ilişkili kanamalar diğer tümör tiplerinde ve yerleşimlerinde de nadiren görülmüş, bunlar arasında SSS metastazı olan hastalarda SSS kanaması vakaları yer almıştır.

Bevasizumab tedavisi alan önceden tedavi görmemiş SSS metastazlı hastalarda, SSS kanaması insidansı prospektif olarak randomize klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Farklı tümör tiplerine sahip hastalarda yapılmış ve tamamlanmış olan 13 randomize klinik çalışmaya ait verilerin açıklayıcı retrospektif analizinde, SSS kanaması, bevasizumab ile tedavi edilen beyin metastazlı 91 hastanın 3'ünde (%3.3) (hepsi 4. derece) görülürken, bevasizumaba maruz kalmayanlarda 96 hastanın 1'inde (%1) (5. derece) görülmüştür. Tedavi edilmiş beyin metastazı olan hastalarda (yaklaşık 800 hasta) yapılan ardışık iki klinik çalışmada interim güvenlik analizleri sırasında bevasizumab ile tedavi edilmiş 83 hastada (%1.2) bir adet 2. derece SSS kanama vakası raporlanmıştır (NCI-CTCAE v.3).

Relaps glioblastoma hastalarında kafa içi kanama meydana gelebilir. AVF3708g çalışmasında, yalnızca ALTUZAN kullanan hasta kolunda (1. Derece) SSS kanaması %2.4 (2/84) oranında, ALTUZAN artı irinotekan ile tedavi edilen hastalarda (1, 2 ve 4. Derece) %3.8 (3/79) oranında raporlanmıştır.

Tüm ALTUZAN klinik çalışmaları arasında, ALTUZAN ile tedavi edilen hastalarda %50'ye varan oranda mükokütanöz kanamalar görülmüştür. Bunlar çoğunlukla NCI-CTCAE v.3 1. derece epistaksisler olmuş, 5 dakikadan kısa süren ve tıbbi müdahale gerektirmeden düzelen bu olaylar ALTUZAN tedavi rejiminde herhangi bir değişiklik de gerektirmemiştir. Klinik güvenlik verileri minör mükokütanöz kanamaların (örn. epistaksis) doza bağımlı olabileceği izlenimini vermektedir.

Başka yerleşimlerde de, dişeti kanaması veya vajinal kanama gibi daha az yaygın küçük mükokütanöz kanama reaksiyonları görülmüştür.

Hipertansiyon (bkz. bölüm 4.4)

ALTUZAN ile tedavi edilen hastalarda %42.1'e kadar yükselen bir hipertansiyon insidansı (tüm dereceler) gözlenmiş, bu oran karşılaştırma kolunda en çok %14 olmuştur. Yapılan klinik

çalışmalarda NCI-CTC 3 ve 4. derece hipertansiyonun genel görülme oranı ALTUZAN ile tedavi edilen hastalarda %0.4 - %17.9 aralığında yer almıştır. ALTUZAN ile tedavi edilen hastaların %1.0 kadarında 4. derece hipertansiyon (hipertansif kriz) ortaya çıkmış, bu oran aynı kemoterapiyi tek başına alan hastalarda en çok %0.2 olmuştur (NCI-CTCAE v.3).

Hipertansiyon, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretikler ve kalsiyum kanal blokerleri gibi oral anti-hipertansiflerle genel olarak yeterince kontrol edilmiştir. Nadiren ALTUZAN tedavisinin kesilmesi veya hastaneye yatırmayla sonuçlanmıştır.

Çok nadir hipertansif ensefalopati rapor edilmiş, bunların bir kısmı ölümcül olmuştur (bkz. bölüm 4.4). ALTUZAN ile ilişkili hipertansiyon riski, hastaların başlangıç özellikleri, altta yatan hastalıkları veya konkomitan tedaviyle korele olmamıştır.

Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) (bkz. bölüm 4.4)

Nadir bir nörolojik bozukluk olan PRES ile tutarlı belirti ve semptomlar gösteren ALTUZAN ile tedavi edilmiş hastalara ait az sayıda rapor bulunmaktadır. Belirtiler aşağıdakileri içerebilir: hipertansiyon ile bağlantılı olan veya olmayan nöbet, baş ağrısı, mental durum değişikliği, görme bozukluğu veya kortikal körlük. PRES'in klinik belirtileri genellikle non-spesifiktir, bu nedenle PRES teşhisi için beyin görüntülemesi, tercihen manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) gerekir.

PRES gelişen hastalarda, ALTUZAN tedavisinin kesilmesine ek olarak, hipertansiyonun kontrolü de dahil olmak üzere (eğer kontrol altına alınamayan, ciddi hipertansiyon ise) semptomların erken tanısıyla birlikte spesifik semptomların hızlı bir şekilde tedavi edilmesi önerilmektedir. Tedavinin kesilmesinin ardından, bazı hastalarda nörolojik sekeller gözlenirse de semptomlar genellikle birkaç gün içinde geçer veya iyileşir. PRES geçiren hastalarda tekrar ALTUZAN tedavisi başlatılmasının güvenliliği bilinmemektedir.

Klinik çalışmalarda, 8 PRES vakası rapor edilmiştir. 8 vakadan 2'si MRI ile radyolojik olarak onaylanmamıştır.

Tromboemboli

Arteriyel tromboemboli

ALTUZAN ile tedavi edilen hastalarda, serebrovasküler olaylar, miyokard infarktüsü, geçici iskemik ataklar ve diğer arteriyel tromboembolik reaksiyonlar gibi arteriyel tromboembolik reaksiyonların görülme oranının arttığı gözlenmiştir.

Klinik çalışmalarda, genel görülme oranı ALTUZAN içeren kollarda % 3.8'e kadar olmuş, kemoterapi kontrol kollarında bu oran en çok %2.1 olmuştur. Kemoterapiyle kombinasyon halinde ALTUZAN alan hastaların %0.8'inde ölüm rapor edilmiş, bu oran tek başına kemoterapi alanlarda %0.5 olmuştur. Serebrovasküler olaylar (geçici iskemik ataklar dahil) kontrol grubundaki hastalarda en çok %0.5 iken, ALTUZAN ile tedavi edilen hastaların %2.7'sinde rapor edilmiştir: Miyokard infarktüsü, gözlenen kontrol grubundaki hastalardaki %0.7'ye karşın ALTUZAN ile tedavi edilenlerin %1.4'ünde rapor edilmiştir.

AVF2192g klinik çalışmasına, metastatik kolorektal kanserli olup irinotekan ile tedavi adayı olmayan hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmada, arteriyel tromboembolik reaksiyonlar kemoterapi kontrol grubundaki %5.8'e (6/104) karşın ALTUZAN alan hastaların %11'inde (11/100) gözlenmiştir.

Venöz tromboemboli

Tüm endikasyonlara yönelik yapılan klinik çalışmalarda, venöz tromboembolik reaksiyonların genel görülme oranı kemoterapi kontrol kollarındaki %3.2 - %15.6 aralığına karşın ALTUZAN içeren kollarda %2.8 - 17.3 aralığında yer almıştır. Venöz tromboembolik reaksiyonlar arasında derin ven trombozu, pulmoner embolizm ve tromboflebit de yer almıştır.

Derece 3-5 (NCI-CTCAE v.3) venöz tromboembolik reaksiyonlar kemoterapi ve ALTUZAN ile tedavi edilen hastalarda %7.8'e varan oranda raporlanmasına karşın sadece kemoterapi alan hastalarda %4.9'a varan oranda raporlanmıştır (persistan, rekürren veya metastatik serviks kanseri dışındaki endikasyonlar arasında).

Persistan, rekürren veya metastatik servikal kanseri olan hastalarda yapılan bir klinik çalışmada (GOG-0240 çalışması), ALTUZAN ile kombine halde paklitaksel ve sisplatin uygulanan hastalarda %15.6'ya karşılık, tek başına paklitaksel ve sisplatin uygulanan hastaların %7.0'ında derece 3-5 venöz tromboembolik olaylar bildirilmiştir.

Venöz tromboembolik reaksiyon yaşayan hastalarda nüksetme riski kemoterapi rejimleriyle kombinasyon halinde ALTUZAN aldıklarında tek başına kemoterapiye göre daha yüksek olabilir.

Konjestif kalp yetmezliği

ALTUZAN ile yapılan klinik çalışmalarda, konjestif kalp yetmezliği (KKY), metastatik meme kanserli hastalarda ağırlıklı olmak üzere o tarihe kadar çalışılan tüm kanser endikasyonlarında gözlenmiştir. Metastatik meme kanserli hastalarda yapılan dört adet faz III klinik çalışmada (AVF2119g, E2100, BO17708 ve AVF3694g), 3. derece veya üzerinde KKY, kemoterapi ile kombine ALTUZAN tedavisi gören hastaların en çok %3.5'inde görülürken bu oran kontrol kollarındaki hastaların en çok %0.9'unda rapor edilmiştir. AVF3694g çalışmasında bevasizumab ile birlikte antrasiklin kullanan hastalarda, 3. Derece (NCI-CTCAE v.3) veya üzerinde KKY insidansları metastatik meme kanserinde yapılan diğer çalışmaların bevasizumab ve kontrol kollarındaki insidanslar ile aynıdır: antrasiklin+bevasizumab kolunda %2.9 ve antrasiklin+plasebo kolunda %0. Buna ek olarak, AVF3694g çalışmasında, tüm derecelerdeki KKY insidansları, antrasiklin+ALTUZAN (%6.2) ve antrasiklin+plasebo (%6.0) kollarında benzerdir.

Metastatik meme kanseri çalışmaları sırasında KKY gelişen hastaların çoğu, uygun tıbbi tedavinin ardından semptomlarda ve/veya sol ventriküler fonksiyonda iyileşme göstermiştir.

ALTUZAN üzerine klinik çalışmaların çoğuna, önceden NYHA Evre II-IV KKY'si olan hastalar dahil edilmemiştir, bu nedenle bu popülasyonda KKY riskiyle ilgili bir bilgi yoktur.

Önceden antrasiklin maruziyeti ve/veya önceden göğüs duvarına radyasyon, KKY geliştirme açısından olası risk faktörleri olabilir (bkz. bölüm 4.4).

Bir klinik çalışmada, 300 mg/m² den yüksek kümülatif doksorubisin dozu ile birlikte bevasizumab kullanan difüz büyük B hücreli lenfoma hastalarında, KKY insidansında artış gözlenmiştir. Bu faz III klinik çalışma, rituksimab/siklofosfamid/doksorubisin/vinkristin /prednison (R-CHOP) artı bevasizumab ile bevasizumab olmaksızın R-CHOP tedavilerini

karşılaştırmaktadır. Her iki kolda, KKY insidansları daha önce doksorubisin tedavisi ile gözlenenin üzerinde olmakla birlikte, bu oran R-CHOP artı bevasizumab kolunda daha yüksektir. Bu sonuçlar, uygun kardiyak değerlendirmelerle elde edilmiş yakın klinik gözlemlerin, bevasizumab ile kombine olarak 300 mg/m²'den daha fazla kumulatif doksorubisine maruz kalan hastalarda göz önüne alınması gerektiğini önerir.

Yara İyileşmesi (bkz. bölüm 4.4)

ALTUZAN yara iyileşmesini olumsuz etkileyebileceğinden, ALTUZAN tedavisine başlamadan önceki 28 gün içinde büyük cerrahi müdahale geçiren hastalar Faz III çalışmalara katılımın dışında tutulmuştur.

mKRK klinik çalışmaları arasında, ALTUZAN tedavisine başlamadan önceki 28-60 gün içinde büyük cerrahi müdahale geçiren hastalarda ameliyat sonrası kanama veya yara iyileşme komplikasyonlarında yüksek risk gözlenmemiştir. Hasta büyük cerrahi müdahale geçirdiğinde ALTUZAN tedavisi almaktaysa, büyük cerrahi müdahale sonrası 60 gün içinde meydana gelen ameliyat sonrası, kanama veya yara iyileşme komplikasyonları gözlenmiştir. Görülme oranı %10 (4/40) ile %20 (3/15) arasında değişmiştir.

Bazı vakalarda ölümle sonuçlanan, anastomotik komplikasyonları da içeren ciddi yara iyileşmesi komplikasyonları bildirilmiştir.

Lokal olarak tekrarlayan ve metastatik meme kanseri çalışmalarında, kontrol kolundaki hastaların %0.9'una karşılık ALTUZAN alan hastaların %1.1'inde, 3-5. derece yara iyileşmesi komplikasyonları gözlemlenmiştir (NCI-CTCAE v.3).

Over kanseri klinik çalışmalarında, kontrol kolundaki hastaların %0.1'ine karşılık bevasizumab kolundaki hastaların en çok %1.2'sinde 3-5. derece yara iyileşmesi komplikasyonları gözlemlenmiştir (NCI-CTCAE v.3).

Proteinüri (bkz. bölüm 4.4)

Klinik çalışmalarda, ALTUZAN alan hastaların %0.7 - % 54.7'si aralığında proteinüri rapor edilmiştir. Proteinürinin şiddeti, büyük çoğunluğu 1. Derece proteinüri olmak üzere, klinik olarak asemptomatik, geçici, eser miktarda proteinüri ile nefrotik sendrom aralığında yer almıştır (NCI-CTCAE v.3). 3. Derece proteinüri, tedavi edilen hastaların <%10.9'unda rapor edilmiştir. 4. Derece proteinüri (nefrotik sendrom), tedavi edilen hastaların en çok %1.4'ünde rapor edilmiştir.

Hipertansiyon hikayesi olan hastaların, ALTUZAN ile tedavi edildiklerinde proteinüri geliştirme riski yüksek olabilir. 1. Derece proteinürininin ALTUZAN dozuyla ilgili olabileceğini düşündüren kanıtlar vardır. ALTUZAN tedavisine başlamadan önce proteinüri testi yapılması önerilir. Çoğu klinik çalışmada ≥ 2 g/24 saatlik idrar protein düzeyleri < 2 g/24 saat olacak şekilde düzelene kadar ALTUZAN'ın durdurulmasına neden olmuştur.

Hipersensitivite reaksiyonları, infüzyon reaksiyonları (bkz. bölüm 4.4 ve Pazarlama sonrası deneyim)

Bazı klinik çalışmalarda, kemoterapi ile kombine olarak ALTUZAN alan hastalarda anafilaktik ve anafilaktoid-türdeki reaksiyonların, sadece kemoterapi alan hastalardan daha sık görüldüğü

raporlanmıştır. ALTUZAN klinik çalışmalarında bu reaksiyonların insidansı yaygındır (bevasizumab ile tedavi edilen hastaların %5'ine kadar).

Enfeksiyonlar

Persistan, rekürren veya metastatik servikal kanseri olan hastalarda yapılan bir klinik çalışmada (GOG-0240 çalışması), ALTUZAN ile kombine halde paklitaksel ve topotekan uygulanan hastalarda %24'e karşılık, tek başına paklitaksel ve topotekan uygulanan hastaların %13'ünde derece 3-5 enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Over Yetmezliği/Fertilite (bkz. 4.4 ve 4.6)

Kolon kanseri hastalarının adjuvan tedavisinde ALTUZAN'ın kullanıldığı NSABP C-08 faz III çalışmasında, 295 adet premenopozal kadın hasta, 3 ay veya daha uzun süren amenore, FSH seviyesinin ≥ 30 mIU/mL olması ve serum β -HCG gebelik testinin negatif olması olarak tanımlanan yeni over yetmezliği vaka insidansı açısından değerlendirilmiştir. Yeni over yetmezliği vakası, mFOLFOX-6 + bevasizumab alan hastalarda % 39 iken, mFOLFOX-6 grubunda % 2.6 olarak raporlanmıştır. Bevasizumab tedavisinin sonlandırılmasından sonra, kadınların çoğunda over fonksiyonları düzelmiştir. ALTUZAN tedavisinin fertilite üzerine uzun süreli etkileri bilinmemektedir.

Laboratuvar Anormallikleri

Düşük nötrofil sayımı, düşük lökosit sayımı ve idrarda protein varlığı ALTUZAN tedavisiyle ilişkilendirilebilir.

Klinik çalışmalarda, kontrol grubundaki hastalara kıyasla ALTUZAN ile tedavi edilen hastalarda yüksek görülme oranıyla (≥ 2) aşağıdaki 3. ve 4. derece (NCI-CTCAE v.3) laboratuvar anormallikleri görülmüştür: Hiperglisemi, düşük hemoglobin, hipokalemi, hiponatremi, düşük lökosit sayımı, uzamış protrombin zamanı, uluslararası normalize edilmiş oran (INR).

Klinik çalışmalarda, ALTUZAN kullanımıyla bağıntılı olarak serum kreatinin düzeylerinde proteinüriyle birlikte/birlikte olmayan kısa süreli artışlar (taban limitin 1.5-1.9 katı arasında seyreden) gözlemlenmiştir. Serum kreatinin düzeylerinde gözlemlenen artış, hastalarda ALTUZAN tedavisine bağlı ortaya çıkan renal bozukluğun klinik göstergesi olarak ilişkilendirilmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyim

Tablo 3: Pazarlama sonrası bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Reaksiyonlar (sıklık*)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Genellikle yara iyileşmesi komplikasyonlarına, gastrointestinal perforasyona ve fistül oluşmasına (seyrek) sekonder olarak, nekrotizan fasiit (bkz. bölüm 4.4).
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite, infüzyon reaksiyonları (sıklık bilinmiyor) Birlikte görülmesi olası belirtiler: dispne/nefes almada güçlük, sıcak basması (flushing)/kızarıklık/döküntü, hipotansiyon veya hipertansiyon, oksijen desatürasyonu, göğüs ağrısı, rigor, ve bulantı/kusma. (ayrıca bkz. bölüm 4.4 ve Hipersensitivite reaksiyonları, infüzyon reaksiyonları).
Sinir sistemi bozuklukları	Hipertansif ensefalopati (çok seyrek)

	(bkz. bölüm 4.4. ve bölüm 4.8.) Posterior Geri Dönüşümlü Ensefalopati Sendromu (PRES) (seyrek) (bkz. bölüm 4.4.)
Vasküler bozukluklar	Renal Trombotik Mikroanjyopati, beraberinde sunitinib kullanımı olsun veya olmasın klinik olarak proteinüri şeklinde kendini belli etmektedir (sıklığı bilinmiyor). Proteinüri ile ilgili daha fazla bilgi için bölüm 4.4 ve bölüm 4.8'deki Proteinüri kısmına bakınız
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Nazal septum perforasyonu (sıklık bilinmiyor) Pulmoner hipertansiyon (sıklık bilinmiyor) Disfoni (yaygın)
Gastrointestinal hastalıkları	Gastrointestinal ülser (sıklık bilinmiyor)
Hepato-bilier hastalıkları	Safra kesesi perforasyonu (sıklık bilinmiyor)
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	ALTUZAN ile tedavi edilen kanser hastalarında çene osteonekrozu vakaları bildirilmiştir; vakaların çoğu daha önceden veya eşzamanlı olarak intravenöz bifosfonat tedavisi almışlardır ve/veya invaziv dental işlemler gerektiren dental hastalık hikayesine sahiptir ve bu durumlar çene osteonekrozu için belirlenmiş risk faktörleridir (ayrıca bölüm 4.4'e bakınız). ALTUZAN ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda mandibular olmayan osteonekrozlar gözlenmiştir. (bkz. bölüm 4.8)
Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıklar	Bevasizumabın tek başına veya embriyotoksik olduğu bilinen bir kemoterapötikle kombine halde uygulandığı kadınlarda fetal anormaller görülmüştür. (bkz. bölüm 4.6)

*Eğer belirtilmişse, sıklık klinik çalışma verilerinden elde edilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

Randomize klinik çalışmalarda, >65 yaş olan hastalar, ALTUZAN ile tedavi edildiğinde, ≤65 yaş olanlara kıyasla serebrovasküler olaylar, geçici iskemik ataklar ve miyokard infarktüsü gibi arteriyel tromboembolik reaksiyonlar geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.8.). 65 yaş üzeri hastalarda yüksek sıklıkta görülen diğer reaksiyonlar; 3-4. derece lökopeni ve trombositopeni (NCI-CTCAE v.3), tüm derecelerde nötropeni, diyare, bulantı, baş ağrısı ve bitkinliktir. Bir klinik çalışmada, ≥ 3. derece hipertansiyon insidansı, genç yaştaki gruba (<65 yaş) kıyasla >65 yaş hastalarda iki kat daha fazla olmuştur. Ayrıca platine dirençli rekürren over kanseri görülen hastalarla yapılan bir çalışmada alopesi, mukozal enflamasyon, periferik duyusal nöropati, proteinüri ve hipertansiyon bildirilmiş ve bunlar bevasizumab uygulanan 65 yaşın altındaki hastalarla karşılaştırıldığında 65 yaş veya üzerinde bevasizumab uygulanan hastalar için KT+BV kolunda en az %5 daha yüksek oranda meydana gelmiştir.

ALTUZAN ile tedavi edilen 65 yaş üzeri hastalarda gastrointestinal perforasyon, yara iyileşme komplikasyonları, proteinüri, konjestif kalp yetmezliği ve kanama gibi diğer reaksiyonların görülme oranında, ALTUZAN ile tedavi edilen ≤65 yaşındakilere kıyasla hiçbir artış gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

ALTUZAN'ın 18 yaş altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkinliği saptanmamıştır.

Metastatik rabdomiyosarkomanın ve rabdomiyosarkoma dışı yumuşak doku sarkomasında standart ALTUZAN tedavisinin uygulandığı BO20924 kodlu çalışmada, ALTUZAN'ın çocuklardaki güvenlik profile, yetişkinlerdeki ile karşılaştırılabilir olarak gözlemlenmiştir.

ALTUZAN 18 yaşın altındaki hastalarda kullanım için onaylı değildir. Yayınlanmış literatür raporlarında, ALTUZAN'la tedavi edilmiş 18 yaş altındaki hastalarda mandibular olmayan osteonekroz vakaları gözlemlendiği bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda test edilmiş olan en yüksek dozun (iki haftada bir 20 mg/kg vücut ağırlığı, intravenöz) birkaç hastada görülen şiddetli migren ile ilgisi olmuştur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ve immünomodulator ajanlar, antineoplastik ajanlar, diğer antineoplastik ajanlar, monoklonal antikor

ATC kodu: L01XC07

Etki mekanizması

ALTUZAN (bevasizumab), vaskülojenezin ve anjiogenezin temel etkeni olan insan vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) olarak bağlanır ve VEGF'nin, endotelial hücreleri yüzeyindeki Flt-1(VEGFR-1) ve KDR (VEGFR-2) reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder. VEGF'nin biyolojik aktivitesini nötralize ederek tümör damarlanmalarını geri döndürür, normalleştirir ve yeni damarlanmaların oluşumunu önler, dolaylı olarak tümör büyümesini engeller.

Farmakodinamik etkiler

Bevasizumab veya bevasizumabın parenteral murin antikorlarının immün sistemi baskılanmış fare ksenotransplant kanser modellerine uygulanması, kolon, meme, pankreas ve prostat kanserleri dahil olmak üzere insan kanserlerinde yaygın bir anti-tümör aktiviteyi meydana

getirmiştir. Metastatik hastalığın ilerlemesi inhibe edilmiş ve mikrovasküler geçirgenlik azaltılmıştır.

Klinik etkililik çalışmaları

Metastatik kolorektal kanser (mKRK)

Önerilen ALTUZAN (5 mg/kg vücut ağırlığı, iki haftada bir) dozunun güvenliliği ve etkililiği metastatik kolon veya rektum karsinomları üzerinde yapılan üç randomize, aktif-kontrollü klinik çalışmada, fluoropirimidin bazlı birinci basamak tedavisi ile kombine olarak incelenmiştir. ALTUZAN iki kemoterapi rejimi ile kombine edilmiştir:

- AVF2107g: Her bir 6 haftalık siklusun toplam dört haftası için haftada bir irinotekan/bolus 5-fluorourasil/lökoverin (IFL rejimi) programı
- AVF0780g: Her biri 8 haftalık siklusun toplam 6 haftası için haftada bir bolus 5-fluorourasil/lökoverin (5-FU/LV) (Roswell Park rejimi) programı
- AVF2192g: Birinci basamak irinotekan tedavisi için uygun adaylar olmayan hastalarda, her biri 8 haftalık siklusun toplam 6 haftası için haftada bir bolus 5-fluorourasil/lökoverin (5-FU/LV) (Roswell Park rejimi) programı

FOLFOX-4 (5FU/LV/Oksaliplatin), XELOX (Kapesitabin/Oksaliplatin) ve floropirimidin/irinotekan ve floropirimidin/oksaliplatin ile kombinasyon halinde aşağıdaki dozlama rejimlerinde uygulanan ALTUZAN'la, metastatik kolon veya rektum karsinomunun birinci basamak (NO16966), daha önce bevasizumab kullanmamış ikinci basamak (E3200) ve birinci basamakta bevasizumab kullanımını takiben hastalık ilerlemesi göstermiş ikinci basamak tedavide üç ek çalışma yürütülmüştür:

- NO16966: Oral kapesitabin ve intravenöz oksaliplatin (XELOX) ile kombinasyon halinde 3 haftada bir ALTUZAN 7.5 mg/kg vücut ağırlığı veya lökoverin artı 5-fluorourasil bolus ve ardından intravenöz oksaliplatinli 5-fluorourasil infüzyonu (FOLFOX-4) ile kombinasyon halinde 2 haftada bir ALTUZAN 5 mg/kg.
- E3200: Lökoverin ve 5-fluorourasil bolus ve ardından intravenöz oksaliplatinli 5-fluorourasil infüzyonu (FOLFOX-4) ile kombinasyon halinde 2 haftada bir ALTUZAN 10 mg/kg vücut ağırlığı.
- ML181147: Birinci basamak bevasizumab tedavisinden sonra hastalığında ilerleme görülmüş hastalarda, floropirimidin/irinotekan veya floropirimidin/oksaliplatinle kombinasyon halinde 2 haftada bir 5.0 mg/kg vücut ağırlığı veya 3 haftada bir 7.5 mg/kg ALTUZAN. İrinotekan- veya oksaliplatin- içeren tedavi rejimi birinci basamaktaki oksaliplatin veya irinotekan kullanımına göre değiştirilmiştir.

AVF2107g

Metastatik kolon veya rektum kanserlerinin birinci basamak tedavisinde ALTUZAN-IFL kombinasyonunun değerlendirildiği randomize, çift kör, aktif kontrollü bir faz III çalışmadır. 813 hasta, IFL+plasebo (Kol 1) veya IFL+ALTUZAN (5 mg/kg, her iki haftada bir, Kol 2) alanlar olmak üzere randomize edilmiştir. 110 hastanın yer aldığı 3'üncü bir gruba bolus 5-FU/LV+ALTUZAN (Kol 3) verilmiştir. Önceden belirlenmiş olan ALTUZAN'ın IFL rejimi ile birlikteki güvenliliği saptanıp, kabul edilebilir bulunduğu Kol 3'e hasta alımı durdurulmuştur. Çalışmanın öncelikli etkililik parametresi genel sağkalım olmuştur. ALTUZAN'ın IFL'ye eklenmesi genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve genel yanıt oranında istatistiksel açıdan anlamlı bir artışla sonuçlanmıştır (ayrıntılar için bkz. Tablo 4). ALTUZAN'ın klinik faydası, sağkalım ile ölçüldüğü gibi, yaş, cinsiyet, performans durumu, primer tümörün yeri, tutulan

organ sayısı ve metastatik hastalığın süresi ile tanımlananlar dahil, önceden belirtilen tüm hasta alt gruplarında görülmüştür.

Tablo 4 AVF2107g Çalışmasına Yönelik Etkililik Sonuçları

	AVF2107g	
	Kol 1 IFL+Plasebo	Kol 2 IFL+ALTUZAN ^a
Hasta Sayısı	411	402
<u>Genel Sağkalım</u>		
Medyan (ay)	15.6	20.3
%95 güven aralığı	14.29-16.99	18.46-24.18
Risk oranı ^b	0.660 (p değeri= 0.00004)	
<u>Progresyonsuz Sağkalım</u>		
Medyan (ay)	6.2	10.6
Risk oranı	0.54 (p-değeri <0.00001)	
<u>Genel Yanıt Oranı</u>		
Oran (yüzde)	34.8 (p-değeri =0.0036)	44.8

^a Her iki haftada bir 5 mg/kg

^b Kontrol koluna kıyasla

Kol 3'ün sonlandırılmasından önce bu kola (5-FU/LV + ALTUZAN) randomize edilen 110 hasta arasında, medyan genel sağkalım 18.3 ay ve medyan progresyonsuz sağkalım 8.8 ay olmuştur.

AVF2192g

Birinci basamak irinotekan tedavisi için uygun aday olmayan hastalarda, metastatik kolorektal kanserin birinci basamak tedavisinde 5-FU/lökoverin ile ALTUZAN kombinasyonunun değerlendirildiği randomize, çift kör, aktif kontrollü, bir faz II çalışmadır. 105 hasta 5-FU/LV+plasebo koluna ve 104 hasta 5-FU/LV+ALTUZAN (her iki haftada bir 5 mg/kg) koluna randomize edilmiştir. Tüm tedavilere altta yatan hastalığın ilerlemesine kadar devam edilmiştir. 5-FU/LV'ye her iki haftada bir 5 mg/kg ALTUZAN ilave edilmesi, yalnızca 5-FU/LV kemoterapisine kıyasla daha yüksek objektif yanıt oranı, belirgin olarak daha uzun progresyonsuz sağkalım ve daha uzun sağkalım eğilimi ile sonuçlanmıştır.

NO16966

Bu, 3 haftada bir planına göre uygulanan, oral kapesitabin ve i.v. oksaliptinle (XELOX) kombinasyon halinde ALTUZAN 7.5 mg/kg veya 2 haftada bir planına göre uygulanan, 5-fluorourasil boluslu lökoverin ve ardından iv oksaliptinli 5-fluorourasil infüzyonu (FOLFOX-4) ile kombinasyon halinde ALTUZAN 5 mg/kg'nin incelendiği randomize, çift kör (bevasizumab için) bir faz III klinik çalışmadır. Çalışma iki bölümden oluşmuştur: Hastaların iki farklı tedavi grubuna (XELOX ve FOLFOX-4) randomize edildiği başlangıçtaki bir körleştirilmemiş 2 kollu bölüm (I. bölüm) ve hastaların dört tedavi grubuna (XELOX+plasebo, FOLFOX-4+plasebo, XELOX+ALTUZAN, FOLFOX-4+ALTUZAN) randomize edildiği, sonraki 2 x 2 faktöriyelli 4 kollu bölüm (II. bölüm). II. bölümde, tedavi ataması ALTUZAN açısından çift kör olmuştur.

Çalışmanın II. bölümündeki 4 çalışma kolunun her birine yaklaşık 350 hasta randomize edilmiştir.

Tablo 5 N016966 Çalışmasındaki (mKRR) Tedavi Rejimleri

	Tedavi	Başlangıç Dozu	Plan
FOLFOX-4 veya FOLFOX-4 + ALTUZAN	Oksaliptatin Lökoverin 5- Fluorourasil	85 mg/m ² IV 2 sa 200 mg/m ² IV 2 sa 400 mg/m ² IV bolus, 600 mg/ m ² IV 22 sa	1. günde oksaliptatin 1. ve 2. günde lökoverin 1. ve 2. günün her birinde 5-florourasil IV bolus/infüzyon
	Plasebo veya ALTUZAN	5 mg/kg IV 30-90 dak.	2 haftada bir, 1. gün, FOLFOX-4'ten önce
XELOX veya XELOX+ ALTUZAN	Oksaliptatin Kapesitabin	130 mg/m ² IV 2 sa 1000 mg/m ² oral bid	1. günde oksaliptatin 2 hafta oral kapesitabin bid (ardından tedavisiz 1 hafta)
	Plasebo veya ALTUZAN	7.5 mg/kg IV 30-90 dak.	3 haftada bir, 1. gün, XELOX'tan önce
5-Fluorourasil: Lökoverinden hemen sonra IV bolus enjeksiyonu			

Çalışmanın primer etkililik parametresi progresyonsuz sağkalım süresi olmuştur. Bu çalışmada, iki primer amaç bulunmaktadır: XELOX'un FOLFOX-4'ten aşağı olmadığını göstermek ve FOLFOX-4 veya XELOX kemoterapisiyle kombinasyon halinde ALTUZAN'ın tek başına kemoterapiden üstün olduğunu göstermek. Her iki eş primer amaç da karşılanmıştır:

- i) Genel karşılaştırmada FOLFOX-4 içeren kollara kıyasla XELOX içeren kolların aşağı olmadığı, protokole uygun seçilebilir popülasyonda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından gösterilmiştir.
- ii) Genel karşılaştırmada tek başına kemoterapi kollarına karşılık ALTUZAN içeren kolların üstünlüğü, ITT popülasyonunda progresyonsuz sağkalım açısından gösterilmiştir (Tablo 5).

Bağımsız İnceleme Komitesi (IRC) yanıt değerlendirmeleri ve 'tedavi sırasındaki' yanıt değerlendirmelerine dayanan ikincil progresyonsuz sağkalım analizleri, ALTUZAN'la tedavi edilen hastalara yönelik anlamlı oranda üstün ve toplu analizde gözlenen istatistiksel açıdan anlamlı faydayla tutarlı klinik faydayı doğrulamıştır (Tablo 5'te gösterilen alt grup analizleri).

Tablo 6 Üstünlük analizine yönelik önemli etkililik sonuçları (ITT popülasyonu, NO16966 Çalışması)

Sonlanım noktası (ay)	FOLFOX-4 veya XELOX + Plasebo (n=701)	FOLFOX-4 veya XELOX + Bevasizumab (n=699)	P Değeri
Primer sonlanım noktası			
Medyan Progresyonsuz Sağkalım**	8.0	9.4	0.0023
Risk oranı (%97.5 Güven Aralığı) ^a	0.83 (0.72–0.95)		
İkincil sonlanım noktası			
Medyan Progresyonsuz Sağkalım (tedavi sırasında)**	7.9	10.4	<0.0001
Risk oranı (97.5% Güven Aralığı)	0.63 (0.52-0.75)		
Medyan Progresyonsuz Sağkalım (Bağımsız Değerlendirme)**	8.5	11.0	<0.0001
Risk oranı (97.5% Güven Aralığı)	0.70 (0.58-0.83)		
Genel yanıt oranı (Araştırmacı değerlendirmesi)**	%49.2	%46.5	
Genel yanıt oranı (Bağımsız Değerlendirme)**	%37.5	%37.5	
Medyan genel sağkalım*	19.9	21.2	0.0769
Risk oranı (% 97.5 Güven Aralığı)	0.89 (0.76-1.03)		

* 31 Ocak 2007 veri kesim tarihindeki genel sağkalım analizi

** 31 Ocak 2006 veri kesim tarihindeki primer analiz

^a Kontrol koluna kıyasla

ECOG E3200

Bu, önceden tedavi edilen ileri evre kolorektal kanser hastalarında (ikinci basamak) 2 haftada bir planına göre uygulanan, 5-fluorourasil-lökooverin bolus ve ardından iv oksaliplatinli 5-fluorourasil infüzyonu (FOLFOX-4) ile kombinasyon halinde ALTUZAN 10 mg/kg'nin incelendiği randomize, etkin madde kontrollü, açık etiketli bir faz III çalışmasıdır. Kemoterapi kollarındaki FOLFOX-4 rejiminde, NO16966 Çalışmasına yönelik Tablo 5'te gösterilenlerle aynı dozlar ve plan kullanılmıştır.

Çalışmanın primer etkililik parametresi, randomizasyondan herhangi bir nedenden ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanan genel sağkalımdır. Sekiz yüz yirmi dokuz hasta randomize edilmiştir (292 FOLFOX-4, 293 ALTUZAN + FOLFOX-4 ve 244 ALTUZAN monoterapisi). ALTUZAN'ın FOLFOX-4'e eklenmesi sağkalımın istatistiksel açıdan anlamlı uzamasıyla sonuçlanmıştır. Progresyonsuz sağkalım ve objektif yanıt oranında istatistiksel açıdan anlamlı iyileşmeler de gözlenmiştir (bkz. Tablo 7).

Tablo 7 E3200 Çalışmasına yönelik Etkililik Sonuçları

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4+ALTUZAN ^a
Hasta Sayısı	292	293
<u>Genel Sağkalım</u>		
Medyan (ay)	10.8	13.0
%95 güven aralığı	10.12 – 11.86	12.09 – 14.03
Risk oranı ^b	0.751 (p değeri= 0.0012)	
<u>Progresyonsuz Sağkalım</u>		
Medyan (ay)	4.5	7.5
Risk oranı	0.518 (p değeri<0.0001)	
<u>Objektif Yanıt Oranı</u>		
Oran	%8.6 (p değeri<0.0001)	%22.2

^a 2 haftada bir 10 mg/kg

^b Kontrol koluna kıyasla

FOLFOX-4 ile tedavi edilen hastalara kıyasla ALTUZAN monoterapisi alan hastalar arasında genel sağkalım süresinde anlamlı fark gözlenmemiştir. FOLFOX-4 koluna kıyasla ALTUZAN monoterapisi kolunda progresyonsuz sağkalım ve objektif yanıt oranı daha düşüktür.

ML181147

Bu çalışma birinci basamakta bevasizumab içeren tedavi alan ve daha sonra hastalığında ilerleme görülen metastatik kolorektal kanser (mKRRK) hastalarında ALTUZAN'ın 2 haftada bir 5.0 mg/kg veya 3 haftada bir 7.5 mg/kg dozda floropirimidin bazlı kemoterapiyle kombine halde veya floropirimidin bazlı kemoterapinin tek başına kullanıldığı; faz III, randomize, kontrollü, açık-etiketli bir çalışmadır.

Bevasizumab ile birlikte veya bevasizumab olmaksızın, birinci basamakta floropirimidin/oksaliplatin veya floropirimidin/irinotekan bazlı kemoterapi alan ve tedavinin son 3 ay içinde sonlandığı, histolojik olarak metastatik kolorektal kanser olduğu kanıtlanmış ve hastalığında ilerleme görülmüş hastalar randomize (1:1) edilmiştir. Hastalığın ilerlemesine veya kabul edilemez toksisiteye kadar tedavi uygulanmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası genel sağkalım yani randomizasyondan sonra herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen süre olarak belirlenmiştir.

Toplamda 820 hasta randomize edilmiştir. Floropirimidin-bazlı kemoterapiye bevasizumabın eklenmesi, ilk basamakta bevasizumab-içeren tedavi alan ve ilerleme görülen metastatik kolorektal kanser hastalarında sağkalım süresini klinik olarak anlamlı bir şekilde uzatmıştır. (Intention-to-treat = Tedavi amaçlı analiz:819) (bkz. Tablo 8)

Tablo 8 ML18147 Çalışmasına Yönelik Etkililik Sonuçları (TAA popülasyonu)

	ML18147	
	Floropirimidin/irinot ekan veya floropirimidin/oksali platin bazlı kemoterapi	Floropirimidin/irinot ekan veya floropirimidin/oksali platin bazlı kemoterapi + ALTUZAN ^a
Hasta Sayısı	410	409
<u>Genel Sağkalım</u>		
Medyan (ay)	9.8	11.2
Risk oranı (%95 güven aralığı)	0.81 (0.69,0.94) (p-değeri = 0.0062)	
<u>Progresyonsuz Sağkalım</u>		
Medyan (ay)	4.1	5.7
Risk oranı (%95 güven aralığı)	0.68 (0.59, 0.78) (p-değeri < 0.0001)	
<u>Genel Yanıt Oranı</u>		
Analiz edilen hasta sayısı	406	404
Oran (yüzde)	3.9 (p-değeri =0.3113)	5.4

^a Her 2 haftada 5.0 mg/kg veya her 3 haftada 7.5 mg/kg

Progresyonsuz sağkalım sonuçlarında da klinik olarak anlamlı değişiklikler gözlenmiştir. Genel yanıt oranı iki tedavi kolunda da düşüktür ve farklılık anlamlı değildir.

E3200 çalışmasında 5 mg/kg/haftaya denk dozda bevasizumab, daha önce bevasizumab kullanmamış hastalarda kullanılırken, ML18147 çalışmasında 2.5mg/kg/haftaya denk dozda bevasizumabla önceden tedavi edilmiş hasta grubunda kullanılmıştır.

5 mg/kg/hafta ve 2.5 mg/kg/hafta bevasizumab ekivalan dozları Genel sağkalım (risk oranı E3200: 0.751 ve ML18147:0.81) ve Progresyonsuz sağkalım (risk oranı E3200:0.581 ve ML18147: 0.68) değerlerinde klinik olarak anlamlı fayda sağlamıştır. Güvenlilik açısından bakıldığında, Derece 3-5 advers etkilerin görülme insidansı E3200 çalışmasında ML18147 çalışmasına kıyasla daha fazladır.

Adjuvan Kolon Kanseri (aKK)

BO17920

Bu çalışma yüksek riskli evre II ve evre III kolon kanserli 3451 hastada ALTUZAN'ın 2.5 mg/kg/hafta doza eşdeğer dozda adjuvan kemoterapi olarak etkililik ve güvenliliğinin değerlendirildiği, faz III, randomize, açık-etiketli, 3 kollu, FOLFOX4 ile kombine olarak 2 haftada bir ya da XELOX ile kombine olarak 3 haftada bir uygulanmasına karşılık yalnızca FOLFOX4'ün kullanıldığı bir çalışmadır.

Kontrol kolu ile kıyaslandığında, her iki ALTUZAN kolunda da hastalığın progresyonuna bağlı olarak daha fazla relaps ve ölüm gözlenmiştir. Primer amacı Evre III kolon kanserli hastalarda

(n= 2867) ALTUZAN'ın kemoterapi rejimine eklenmesi ile hastalıksız sağ kalımın (DFS) uzaması olan çalışmanın amacı karşılanamamıştır. DFS için risk oranları FOLFOX4+ALTUZAN kolunda 1.17 (%95 güven aralığı: 0.98-1.39) ve XELOX+ALTUZAN kolunda 1.07'dir (%95 güven aralığı: 0.90-1.28).

Malign Glioma (DSÖ Evre IV) – Glioblastoma

AVF3708g

Glioblastoma hastalarının tedavisinde ALTUZAN'ın etkililiği ve güvenliliğini değerlendirmek üzere, açık etiketli, çok merkezli, randomize, karşılaştırmalı olmayan bir çalışma (AVF3708g) yürütülmüştür.

Önceden radyoterapi (ALTUZAN almadan önce en az 8 haftayı tamamlamış) ve temozolomid tedavisi uygulandıktan sonra, birinci veya ikinci kez nüks görülen hastalar, ALTUZAN (her iki haftada bir 10 mg/kg IV infüzyon) veya ALTUZAN ile irinotekan (her iki haftada bir 125 mg/m² IV veya enzim indükleyici epilepsiye karşı ilaç kullananlarda 340 mg/m² IV) tedavilerine hastalığın ilerlemesine veya kabul edilemez toksisiteye kadar randomize (1:1) edilmiştir.

Çalışmanın primer sonlanım noktaları, bağımsız denetleme kurulunca değerlendirilen, 6 aylık progresyonsuz sağkalım ve objektif yanıt oranıdır. Diğer sonlanım noktaları ise progresyonsuz sağkalım, yanıt süresi ve genel sağkalımdır.

Çalışmanın sonuçları Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9 AVF3708g Çalışması Etkililik Sonuçları

	ALTUZAN	ALTUZAN+İrinotekan
Hasta sayısı	85	82
Primer sonlanım noktaları		
6 aylık progresyonsuz sağkalım (%97.5 güven aralığı)	%42.6 (%29.6, %55.5)	%50.3 (%36.8, %63.9)
Objektif yanıt oranı (%97.5 güven aralığı)	%28.2 (%18.5, %40.3)	%37.8 (%26.5, %50.8)
Sekonder sonlanım noktaları		
Progresyonsuz sağkalım (ay) Medyan (%97.5 güven aralığı)	4.2 (2.9, 5.8)	5.6 (4.4, 6.2)
Objektif yanıt süresi (ay) Medyan (%97.5 güven aralığı)	5.6 (3.0, 5.8)	4.3 (4.2, *)
Genel sağkalım (ay) Medyan (%97.5 güven aralığı)	9.3 (8.2, *)	8.8 (7.8, *)

Objektif yanıt oranı modifiye MacDonald kriteri kullanılarak belirlenmiştir.

*Güven aralığının üst limiti elde edilememiştir.

Serviks Kanseri

GOG-0240

Randomize, dört kollu, çok merkezli bir faz III çalışma olan GOG-0240 çalışmasında; sürekli, tekrarlayan veya metastatik serviks karsinomunun tedavisi için kemoterapi (paklitaksel ve sisleptin veya paklitaksel ve topotekan) ile kombinasyon halinde ALTUZAN'ın etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir.

Toplam 452 hasta, aşağıdaki tedavilerden birini almak üzere randomize edilmiştir:

- 3 haftada bir (q3w) 1. Günde 24 saatte IV 135 mg/m² paklitaksel ve 2. Günde IV 50 mg/m² sisleptin veya
1. Günde 3 saatte IV 175 mg/m² paklitaksel ve 2. Günde IV 50 mg/m² sisleptin (q3w) veya 1. Günde 3 saatte IV 175 mg/m² paklitaksel ve 1. Günde IV 50 mg/m² sisleptin (q3w)
- 1. Günde 24 saatte IV 135 mg/m² paklitaksel ve 2. Günde IV 50 mg/m² sisleptin artı 2. Günde IV 15 mg/kg bevasizumab (q3w) veya
1. Günde 3 saatte IV 175 mg/m² paklitaksel ve 2. Günde IV 50 mg/m² sisleptin artı 2. Günde IV 15 mg/kg bevasizumab (q3w) veya
1. Günde 3 saatte IV 175 mg/m² paklitaksel ve 1. Günde IV 50 mg/m² sisleptin artı 1. Günde IV 15 mg/kg bevasizumab (q3w)
- 1. Günde 3 saatte 175 mg/m² paklitaksel ve 1-3. Günde 30 dakikada 0.75 mg/m² topotekan (q3w)
- 1. Günde 3 saatte 175 mg/m² paklitaksel ve 1-3. Günde 30 dakikada 0.75 mg/m² topotekan artı 1. Günde IV 15 mg/kg bevasizumab (q3w)

Cerrahi ve/veya radyasyon tedavisi ile kúratif tedavinin uygun olmadığı, serviksin persistan, rekúrran veya metastatik skuamöz hücreli karsinomu, adenoskuamöz karsinomu veya adenokarsinomu olan hastalar çalışmaya uygun bulunmuştur.

Primer etkililik sonlanım noktası genel sağkalım olmuştur. Sekonder etkililik sonlanım noktaları progresyonsuz sağkalımı ve objektif yanıt oranını iğerlemiştir. Bulgular Tablo 10'da sunulmaktadır.

Tablo 10 GOG-0240 çalışmasından etkililik bulguları

	Kemoterapi (n=225)	Kemoterapi + Avastin (n=227)
Primer Sonlanım Noktası		
Genel Sağkalım		
Medyan (ay) ¹	12.9	16.8
Risk oranı [%95 GA]	0.74 [0.58, 0.94] (p-değeri ⁵ =0.0132)	
Sekonder Sonlanım Noktaları		
Progresyonsuz Sağkalım		
Medyan (ay) ¹	6.0	8.3
Risk oranı [%95 GA]	0.66 [0.54, 0.81] (p-değeri ⁵ <0.0001)	
En İyi Genel Yanıt		

Yanıt oranı ²	76 (%33.8)	103 (%45.4)
Yanıt Oranları için %95 GA ³	[27.6, 40.4]	[38.8, 52.1]
Yanıt Oranlarındaki Fark	11.60	
Yanıt Oranlarındaki Fark için %95 GA ⁴	[2.4, 20.8]	
p-değeri (Ki Kare Testi)	0.0117	

¹ Kaplan-Meier tahminleri

² Doğrulanmış CR veya PR şeklinde en iyi genel yanıt olan hastalar

³ Tek örnek binomu için Pearson-Clopper yöntemi kullanılan %95 GA

⁴ İki oranın farkı için Hauck-Anderson yöntemi kullanılan yaklaşık %95 GA

⁵ log-sıra testi (tabakalandırılmış)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Bevasizumabın farmakokinetiği, çeşitli tipte solid tümörleri bulunan hastalarda karakterize edilmiştir. Test edilen dozlar, faz I'de haftada bir 0.1-10 mg/kg; faz II'de iki haftada bir (q2w) veya üç haftada bir (q3w) 3-20 mg/kg; faz III'te 5 mg/kg (q2w) veya 15 mg/kg (q3w) olmuştur. Tüm klinik çalışmalarda, bevasizumab IV infüzyon olarak uygulanmıştır.

Diğer antikörlerle gözlendiği gibi, bevasizumabın farmakokinetiği iki bölümlü bir modelle iyice açıklanmaktadır. Genelde, tüm klinik çalışmalarda, bevasizumabın dispozisyonu düşük klerens, sınırlı hacimde santral bölme (V_c) ve uzun eliminasyon yarı ömrü ile karakterize edilmiştir. Bu durum, hedef terapötik bevasizumab plazma düzeylerinin bir dizi uygulama planıyla (2 veya 3 haftada bir kez bir uygulama gibi) korunmasını sağlar.

Popülasyonun farmakokinetik analizinde, yaşa göre bevasizumabın farmakokinetiğinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir (bevasizumab klerensi ve hasta yaşı arasında korelasyon yoktur [37 ve 76 yaş olan 5. ve 95. persentillerle medyan yaş 59 olmuştur]).

Düşük albümin düzeyi ve yüksek tümör yükü genellikle hastalık şiddetinin göstergesidir. Bevasizumab klerensi, albümin düzeyi ve tümör yükü ortalama değerlerde olan tipik bir hasta ile karşılaştırıldığında, düşük serum albümin düzeyi olan hastalarda yaklaşık olarak %30 daha hızlı ve daha yüksek tümör yükü olan hastalarda yaklaşık olarak %7 daha hızlı olmuştur.

Emilim:

Geçerli değil.

Dağılım:

Santral hacim (V_c) için tipik değer, IgG'ler ve diğer monoklonal antikörler için tanımlanan aralık içinde, kadın ve erkek denekler için sırasıyla, 2.73 L ve 3.28 L olmuştur. Periferik hacim (V_p) için tipik değer, bevasizumab antineoplastik ajanlar ile birlikte uygulandığında, kadınlar ve erkekler için sırasıyla, 1.69 L ve 2.35 L olmuştur. Vücut ağırlığını düzelttikten sonra, erkek denekler kadınlardan daha geniş (+%20) bir V_c elde etmiştir.

Biyotransformasyon:

Tavşanlardaki bevasizumab metabolizmasının tek bir I.V. ¹²⁵I-bevasizumab dozu uygulanması sonrasındaki değerlendirilmesi, bevasizumabın metabolik profilinin VEGF'ye bağlanmayan doğal IgG molekülü için beklenenle aynı olduğunu göstermiştir. Bevasizumabın metabolizması

ve eliminasyonu endojen IgG'ye benzerdir, yani endotelial hücreler dahil olmak üzere vücudun her yerinde, öncelikli olarak proteolitik katabolizma yoluyla ve esas olarak böbrek ve karaciğer eliminasyonuna bağlı değildir. IgG'nin FcRn reseptörüne bağlanması hücrel metabolizmadan korunması ve uzun terminal yarı-ömür ile sonuçlanır.

Eliminasyon:

Klerens değeri, kadın ve erkek hastalarda ortalama olarak sırasıyla 0.188 ve 0.220 L/gün'e eşittir. Vücut ağırlığını düzelttikten sonra, erkek denekler kadınlardan daha yüksek bir bevasizumab klerensi (+%17) elde etmiştir. İki bölmeli modele göre, eliminasyon yarı ömrü tipik bir kadın hasta için 18, tipik bir erkek hasta için ise 20 gündür.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Bevasizumabın farmakokinetiği 1.5 - 10 mg/kg/hafta arasında değişen dozlarda doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrekler bevasizumab metabolizması ve atılımı için majör organlar olmadığından, ALTUZAN'ın böbrek bozukluğu olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer, bevasizumab metabolizması ve atılımı için majör bir organ olmadığından, ALTUZAN'ın karaciğer bozukluğu olan hastalar üzerindeki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Bevasizumab farmakokinetiği sınırlı sayıda pediyatrik hastada çalışılmıştır. Ortaya çıkan farmakokinetik veriler, bevasizumabın dağılım hacmi ve klerensinin solid tümörlü yetişkinlerdekilerle karşılaştırılabilir olduğu fikrini vermektedir.

Diğer özel popülasyonlar:

Demografik özelliklerin etkilerini değerlendirmek için popülasyon farmakokinetikleri analiz edilmiştir. Sonuçlar bevasizumab farmakokinetiğinde yaşa bağlı olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sinomolgus maymunlarında yapılan 26 hafta süreli çalışmalarda, insanlarda beklenen ortalama terapötik serum konsantrasyonlarının altındaki ortalama bevasizumab serum konsantrasyonlarında büyüme plakları açık genç hayvanlarda fizyal displazi gözlenmiştir. Tavşanlarda bevasizumabın, önerilen klinik dozun altındaki dozlarda yara iyileşmesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin tamamen geri döndürülebilir olduğu ortaya konulmuştur.

ALTUZAN'ın mutajenik ve karsinojenik potansiyelini değerlendiren çalışmalar yapılmamıştır. Fertilite üzerindeki etkisini değerlendirmek için hayvanlarda yapılmış spesifik çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak hayvanlarla yapılan tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında ovaryum folikülü matürasyonunun inhibisyonu ve korpus luteumda azalma/korpus luteum yokluğu ile

ovaryum ve uterus ağırlığında azalmanın yanı sıra menstrüel döngülerin sayısında bir azalma olduğu gösterildiğinden dişi fertilitesi üzerinde advers bir etki beklenebilir.

ALTUZAN'ın, tavşanlara uygulandığında embriyotoksik ve teratojenik olduğu gösterilmiştir. Gözlenen etkiler arasında maternal ve fetal vücut ağırlığında azalma, fetal rezorpsiyon sayısında artış ve spesifik göze batan ve iskeletle ilişkili fetal malformasyonların insidansında artış yer almıştır.

Advers fetal sonuçlar, test edilen tüm dozlarda gözlenmiş olup bu dozların en düşüğü, 2 haftada bir 5 mg/kg alan insanlardakinden yaklaşık 3 kat daha fazla ortalama serum konsantrasyonu ile sonuçlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Trehaloz dihidrat
Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat
Susuz disodyum fosfat
Polisorbat 20
Steril enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

ALTUZAN ile polivinil klorür yada poliolefin torbaları arasında bir geçimsizlik gözlenmemiştir. ALTUZAN, %5 dekstroz çözeltisi ile seyreltildiğinde konsantrasyona bağlı degradasyon profili gözlenmiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonları 2-8°C'de buzdolabında saklayınız.
Flakonları ışıktan korumak için dış ambalajında saklayınız.
DONDURMAYIN. ÇALKALAMAYIN.
Hazırlandıktan hemen sonra kullanılmalıdır.
Hazırlandıktan sonra hemen kullanılmadığı durumda, hazırlanan ilaç 2-8°C'de saklanmalı ve 24 saat içinde kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

16 mL konsantre infüzyon çözeltisi için 400 mg bevasizumab içeren, bütül kauçuk tıpalı tek kullanımlık, Tip I cam flakon

Bir kutuda 16 mL içeren 1 flakon

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

ALTUZAN infüzyonları dekstroz ya da glukoz çözeltileriyle uygulanmamalı ya da bunlarla karıştırılmamalıdır.

İntravenöz enjeksiyon veya bolus olarak uygulamayınız.

ALTUZAN uzman bir sağlık görevlisi tarafından ve aseptik teknikler kullanılarak hazırlanmalıdır. Yeterli miktar bevasizumab çekilir ve gereken uygulama hacmine %0.9'luk enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi ile tamamlanır. Nihai bevasizumab çözeltisi konsantrasyonu 1.4 - 16.5 mg/mL aralığı dahilinde tutulmalıdır.

Flakonun içinde kalan kullanılmamış kısmı, ürün koruyucu içermediği için atınız. Parenteral ilaç ürünleri uygulanmadan önce partikül ve renk değişikliği bakımından gözle kontrol edilmelidirler.

ALTUZAN intravitreal kullanım için formüle edilmemiştir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No:4, D/101
Maslak 34396, Sarıyer – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

118/94

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22 Aralık 2005

Ruhsat yenileme tarihi: 21.12.2012

10. KÜB'ÜN REVİZYON TARİHİ