

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF TERKİBİ

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 hücresinde 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 (mKRRK)

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 okzalipatin ile kapesitabin veya 5-fluorourasil/folinik asit ile kombine olarak kullanılır.

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

Metastatik Kolorektal Kanser (mKRK)

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.

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.

Karaciğer yetmezliği:

ALTUZAN'ın karaciğer bozukluğu olan hastalar üzerindeki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik 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.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gastrointestinal Perforasyonlar

Hastalar ALTUZAN ile tedavi edildiklerinde gastrointestinal perforasyon gelişme riski artabilir (bkz. bölüm 4.8). 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. Trakeoözofageal (TE) fistül veya Derece 4 herhangi bir fistülü olan hastalarda, ALTUZAN'ı kalıcı olarak kesiniz. Diğer tipte fistülleri olan hastalarda, ALTUZAN'ın kullanımına devam edilmesi ile ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır. Gastrointestinal (GI) 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 Derece 3 veya 4 kanama görülen hastalarda ALTUZAN kalıcı olarak kesilmelidir.

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 güvenilirlik 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 Derece 3 veya üzerinde yüksek oranda kanama sergilememiştir.

Hipertansiyon

ALTUZAN ile tedavi edilen hastalarda hipertansiyon insidansında bir artış gözlenmiştir. Klinik güvenilirlik 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. 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).

Geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS)

ALTUZAN tedavisi görmüş Geri Dönüşümlü Posterior Lökoensefalopati Sendromu (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome; RPLS) ile tutarlı belirti ve semptomlar gösteren hastalara ait az sayıda rapor bulunmaktadır. RPLS 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. Beyin görüntülemeleri RPLS teşhisini konfirme eder. RPLS gelişen hastalarda, ALTUZAN tedavisinin kesilmesi ve hipertansiyonun kontrolü de dahil olmak üzere spesifik semptomların tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir. RPLS 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 olaylarının görülme sıklığı daha yüksek olmuştur.

Arteriyel tromboembolik olaylar gelişen hastalarda ALTUZAN kalıcı olarak kesilmelidir.

ALTUZAN artı kemoterapi alan ve arteriyel tromboembolizm hikayesi olan ya da 65 yaş üzerindeki hastaların, ALTUZAN tedavisi sırasında arteriyel tromboembolik olay 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 olay geliştirme riski altında olabilir. Yaşamı tehdit eden (Derece 4) pulmoner embolizm yaşayan hastalarda ALTUZAN'ın tamamen kesilmesi, ≤Derece 3 hastaların da yakından takip edilmesi gerekir.

Konjestif kalp yetmezliği (bkz. bölüm 4.8)

Klinik çalışmalarda konjestif kalp yetmezliğine (KKY) uyan olgular 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

Bazı miyelotoksik kemoterapi rejimleri ile ALTUZAN tedavisi gören hastalarda tek başına kemoterapiye göre daha yüksek oranda şiddetli nötropeni, febril nötropeni veya şiddetli nötropeniyle 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).

Proteinüri (bkz. bölüm 4.8)

Klinik çalışmalarda, proteinüri görülme oranı kemoterapiyle kombinasyon halinde ALTUZAN alan hastalarda tek başına kemoterapi alanlara göre daha yüksektir. ALTUZAN alan hastalarda Derece 4 proteinüri (nefrotik sendrom) yaygın değildir. Derece 4 proteinüri durumunda, ALTUZAN tedavisi tamamen kesilmelidir. Hipersensitivite reaksiyonları, infüzyon reaksiyonları (bkz. bölüm 4.8).

Hastalar, infüzyon/aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişimi açısından risk altında olabilir. Herhangi bir hümanize monoklonal antikor 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. Sistematik 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 i.v. bifosfonat tedavisi almışlardır ve bu durum çene osteonekrozu için belirlenmiş bir risk faktörüdür. ALTUZAN ve i.v. 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 i.v. bifosfonat alan hastalarda mümkünse invaziv dental prosedürlerden kaçınılmalıdır.

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.

NP18587 çalışmasının sonuçlarında, serbest ve toplam platin ölçümüyle yapılan belirlemelere göre, kapesitabinin ve metabolitlerinin farmakokinetiği üzerine ve okzaliplatinin farmakokinetiği üzerine bevasizumabın anlamlı hiçbir etkisi ortaya çıkmamıştır.

BO17705 çalışmasının sonuçları, bevasizumabın interferon alfa-2a farmakokinetiği üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

BO17704 çalışması 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 gemsitabin'in 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 mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA) rapor edilmiştir.

MAHA eritrosit fragmantasyonu, anemi ve trombositopeni görülebilen bir hemolitik bozukluktur. İlave olarak, hastaların bazılarında hipertansiyon (hipertansif krizi içeren),

yükselmiş kreatinin ve nörolojik semptomlar gözlenmiştir. Tüm bu bulgular, bevasizumab ve sunitinib malat tedavisinin kesilmesi üzerine geri dönüşümlüdür (bkz. bölüm 4.4).

Radyoterapi

Radyoterapi ile eş zamanlı olarak ALTUZAN uygulamasının güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

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

Anjiyogenezin fetusun gelişiminde kritik bir önem taşıdığı gösterilmiştir. ALTUZAN uygulanması sonrasındaki anjiyogenez inhibisyonu gebelikte istenmeyen bir sonuç doğurabilir.

Gebe kadınlar üzerinde yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. IgG'lerin plasenta engelini aştığı bilinmektedir ve ALTUZAN fetusta anjiyogenezi inhibe edebilir. Bu nedenle ALTUZAN, gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

Fertilite üzerine etkisini incelemek için hayvanlarda spesifik çalışmalar yürütülmemiştir. Ancak, hayvanlarda yapılan tekrarlayan doz toksisitesi çalışmaları, ALTUZAN uygulanması sonrasında anjiyogenezin baskılanmasının kadınlarda fertilitayı etkileyebileceğine işaret etmektedir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerisi üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar yapılmamıştır. Bununla birlikte, ALTUZAN tedavisinin araç ve makine kullanma becerisinde veya zihinsel fonksiyonlarda bozukluğa yol açabilecek advers etkilerde bir artışa neden olacağına dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik çalışmalardan edinilen deneyimler

Klinik çalışmalar ağırlıklı olarak kemoterapiyle kombinasyon halinde, ALTUZAN ile tedavi edilen çeşitli maligniteleri olan hastalar ile yapılmıştır. 3500'den fazla hastadan oluşan klinik çalışma popülasyonundan elde edilen güvenlilik profili bu bölümde sunulmaktadır. Pazarlama sonrası deneyim için bkz. bölüm 4.8, Pazarlama sonrası deneyim. Büyük çalışmalarla ilgili, çalışma tasarımları ve büyük etkinlik sonuçları gibi ayrıntılı bilgiler için bkz. bölüm 5.1 Klinik etkinlik çalışmaları.

En ciddi advers ilaç reaksiyonları şunlar olmuştur:

- Gastrointestinal perforasyonlar (bkz. bölüm 4.4)
- Kanama (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.8)
- Arteriyel tromboembolizm (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.8)

Klinik güvenlilik verilerinin analizi, ALTUZAN tedavisi ile hipertansiyon ve proteinüri meydana gelmesinin doza bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

ALTUZAN alan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda en sık gözlenen advers ilaç reaksiyonları hipertansiyon, bitkinlik veya asteni, diyare ve karın ağrısı olmuştur.

Tablo 1'de, birden çok endikasyonda farklı kemoterapi rejimleriyle kombinasyon halinde ALTUZAN kullanımıyla ilişkili advers ilaç reaksiyonları listelenmektedir. Bu reaksiyonlar, büyük klinik çalışmaların en az birinde, kontrol koluna göre en az %2 farkla (NCI-CTC Derece 3-5 reaksiyonlar) ya da kontrol koluna göre en az %10 farkla (NCI-CTC Derece 1-5 reaksiyonlar) ortaya çıkmıştır. Bu tabloda listelenen advers ilaç reaksiyonları Çok Yaygın ($\geq 10\%$) ve Yaygın ($\geq 1\%$ - $< 10\%$) kategorilerine girmektedir. Advers ilaç reaksiyonları büyük klinik çalışmalardan herhangi birinde en yüksek görülme oranına göre aşağıdaki tabloda uygun kategoriye eklenmiştir. Her sıklık grubunda advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet düzeyine göre sunulmaktadır. Advers reaksiyonların bazıları kemoterapiyle yaygın olarak görülen reaksiyonlardır, bununla birlikte, ALTUZAN tedavisiyle alevlenme göz ardı edilemez.

Tablo 1: Çok Yaygın ve Yaygın Advers İlaç Reaksiyonları

Sistem Organ Sınıfı (SOC)	NCI-CTC Derece 3-5 Reaksiyonlar (en az bir klinik çalışmada çalışma kolları arasında \geq %2 fark)		Tüm Derecelerdeki Reaksiyonlar (en az bir klinik çalışmada çalışma kolları arasında \geq %10 fark)
	Çok yaygın	Yaygın	Çok Yaygın
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Sepsis Apse Enfeksiyon	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Febril nötropeni Lökopeni Nötropeni Trombositopeni	Anemi	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Dehidrasyon	Anoreksi
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyuşal nöropati	Serebrovasküler olay Senkop Somnolans Baş ağrısı	Disguzi Baş ağrısı
Göz hastalıkları			Göz bozukluğu Lakrimasyonda artış
Kardiyak hastalıklar		Konjestif kardiyak yetmezlik Supraventriküler taşikardi	
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon	Tromboembolizm (arteriyel) Derin ven trombozu Kanama	Hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Pulmoner embolizm Dispne Hipoksi Epistaksis	Dispne Epistaksis Rinit
Gastrointestinal hastalıkları	Diyare Bulantı Kusma	İntestinal perforasyon İleus İntestinal obstrüksiyon Karın ağrısı Gastrointestinal bozukluk Stomatit	Konstipasyon Stomatit Rektal kanama
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Palmar-plantar eritrodizestezi sendromu	Eksfolyatif dermatit Kuru cilt Cilt renginin deęişmesi

Sistem Organ Sınıfı (SOC)	NCI-CTC Derece 3-5 Reaksiyonlar (en az bir klinik çalışmada çalışma kolları arasında \geq %2 fark)		Tüm Derecelerdeki Reaksiyonlar (en az bir klinik çalışmada çalışma kolları arasında \geq %10 fark)
	Çok yaygın	Yaygın	Çok Yaygın
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Kas zayıflığı Miyalji	Artralji
Böbrek ve idrar hastalıkları		Proteinüri İdrar yolu enfeksiyonu	Proteinüri
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni Bitkinlik	Ağrı Letarji Mukozal iltihap	Ateş Asteni Ağrı Mukozal iltihap

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 Perforasyon (bkz. bölüm 4.4)

ALTUZAN, ciddi gastrointestinal perforasyon vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Klinik çalışmalarda, gastrointestinal perforasyonlar metastatik kolorektal kanserli hastalarda ise %2'ye kadar görülme oranıyla rapor edilmiştir.

Ciddi gastrointestinal perforasyon vakalarının yaklaşık üçte birinde ölüm rapor edilmiştir, bu da ALTUZAN ile tedavi edilen hastaların %0.2 - %1'ini temsil eder.

Bu olaylar, tedavisiz düzelen düz abdominal röntgende görünen serbest havadan, 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. İntraabdominal enflamasyon prosesi ve gastrointestinal perforasyonun ALTUZAN ile nedensel ilişkisi belirlenmemiştir.

Fistüller (bkz. bölüm 4.4)

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

ALTUZAN klinik çalışmalarında, gastrointestinal yoldaki fistüller, metastatik kolorektal kanser hastalarında %2'ye varan sıklıkta raporlanmıştır, ancak diğer tip kanserli hastalarda daha az yaygın olarak rapor edilmiştir. Ayrıca, çeşitli endikasyonlarda, gastrointestinal yoldan başka vücut alanlarını (örn. bronkoplevral, ürogenital, biliyer) kapsayan fistüllere ait yaygın olmayan (\geq %0.1 ile $<$ %1) raporlar gözlenmiştir. Fistüller pazarlama sonrası deneyimlerde de bildirilmiştir.

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

Kanama

Tüm endikasyonlara yönelik yapılan klinik çalışmalarda, NCI-CTC Derece 3-5 kanamanın genel görülme oranı ALTUZAN ile tedavi edilen hastalarda %0.4 - %5 aralığında yer almış, kemoterapi kontrol grubundaki hastalarda ise bu oran 0 - %2.9 olmuştur. ALTUZAN klinik çalışmalarında gözlenen kanama olayları daha çok tümörle ilişkili kanamalar (aşağıda verilmiştir) ve minör mükokütanöz kanamalar olmuştur (örn. epistaksis).

- Tümörle ilişkili kanama

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. Çeşitli tipte tümörü olan hastalar ile tamamlanmış 13 randomize klinik çalışma verilerinin açıklayıcı retrospektif analizinde, bevasizumab ile tedavi edildiğinde beyin metastazlı 91 hastadan 3'ü (%3.3) SSS kanaması (hepsi Derece 4) geçirirken, bevasizumab'a maruz kalmayan hastaların 96'sının 1'inde (%1) Derece 5 vaka görülmüştür. Devam etmekte olan, tedavi edilmiş beyin metastazlı hastalarda yürütülen iki çalışmada, ara güvenlilik analizleri sırasında, bevasizumab ile tedavi edilen 83 olgudan 1'inde Derece 2 SSS kanama vakası (%1.2) raporlanmıştır.

Tüm ALTUZAN klinik çalışmaları arasında, ALTUZAN ile tedavi edilen hastalarda %50'ye varan oranda mükokütanöz kanamalar görülmüştür. Bunlar çoğunlukla NCI-CTC Derece 1 epistaksisler olmuş, 5 dakikadan kısa süren ve tıbbi müdahale gerektirmeden düzelen bu olaylar ALTUZAN tedavi rejiminde herhangi bir değişiklik de gerektirmemiştir. Klinik güvenlilik 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 olayları görülmüştür.

Hipertansiyon (bkz. bölüm 4.4)

ALTUZAN ile tedavi edilen hastalarda %34'e kadar yükselen hipertansiyon görülme oranı (tüm dereceler) gözlenmiş, bu oran karşılaştırma kolunda en çok %14 olmuştur. Tüm endikasyonlara yönelik yapılan klinik çalışmalarda NCI-CTC Derece 3 ve 4. hipertansiyonun genel görülme oranı ALTUZAN ile tedavi edilen hastalarda %0.4 - %17.9 aralığında yer almıştır. ALTUZAN ile tedavi edilen hastaların %1.0 kadarında Derece 4 hipertansiyon (hipertansif kriz) ortaya çıkmış, bu oran aynı kemoterapiyi tek başına alan hastalarda en çok %0.2 olmuştur.

Hipertansiyon, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretikler ve kalsiyum kanal blokerleri gibi oral 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 bulunan hastaların başlangıç noktası özellikleri, altta yatan hastalıkları veya konkomitan tedaviyle ilişkili olmamıştır.

Tromboemboli

Arteriyel tromboemboli

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

Klinik çalışmalarda, genel görülme oranı ALTUZAN içeren kollarda %3.8'e kadar olmuş, kemoterapi kontrol kollarında bu oran en çok %1.7 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 %2.3'ünde 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 olaylar 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 olayların genel görülme oranı kemoterapi kontrol kollarındaki %3.2 - %15.6 aralığına karşın ALTUZAN içeren kollarda %2.8 - 17.3 aralığında yer almıştır. Venöz tromboembolik olaylar arasında derin ven trombozu ve pulmoner embolizm de yer almıştır.

Derece 3-5 venöz tromboembolik olaylar kemoterapi ve ALTUZAN ile tedavi edilen hastalarda %7.8'e varan oranda raporlanmasına karşın sadece kemoterapi alan hastalarda %4.9'a varan oranda raporlanmıştır. Venöz tromboembolik olay 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) o tarihe kadar çalışılan tüm kanser endikasyonlarında gözlenmiştir. Bu 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).

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.

Proteinüri (bkz. bölüm 4.4)

Klinik çalışmalarda, ALTUZAN alan hastaların %0.7 - %38'i aralığında proteinüri rapor edilmiştir. Proteinürinin şiddeti, klinik olarak asemptomatik, geçici, eser miktarda proteinüri ile nefrotik sendrom aralığında yer almıştır. Derece 3 proteinüri, tedavi edilen hastaların <%3'ünde rapor edilmiştir. Derece 4 proteinüri (nefrotik sendrom), tedavi edilen hastaların en çok %1.4'ünde rapor edilmiştir. ALTUZAN klinik çalışmalarında görülen proteinüri böbrek yetmezliği ile ilişkili olmamış ve nadiren ALTUZAN tedavisinin tamamen kesilmesini gerektirmiştir.

Hipertansiyon hikayesi olan hastaların, ALTUZAN ile tedavi edildiklerinde proteinüri geliştirme riski yüksek olabilir. Derece 1 proteinürinin 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 düzeline kadar ALTUZAN'ın durdurulmasına neden olmuştur.

Hipersensitivite reaksiyonları, infüzyon reaksiyonları (bkz. bölüm 4.8)

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).

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 Derece 3 ve 4 laboratuvar anormallikleri görülmüştür: Hiperglisemi, düşük hemoglobin, hipokalemi, hiponatremi, düşük lökosit sayımı, uzamış protrombin zamanı, uluslararası normalize edilmiş oran (INR).

Pazarlama sonrası deneyim

Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Reaksiyonlar (sıklık*)
Sinir sistemi bozuklukları	Hipertansif ensefalopati (çok seyrek) (bkz. bölüm 4.4. ve bölüm 4.8.) Geri Dönüşümlü Posterior Lökoensefalopati Sendromu (seyrek) (bkz. bölüm 4.4.)
Vasküler bozukluklar	Renal Trombotik Mikroanjiyopati, klinik olarak proteinüri şeklinde kendini belli etmektedir (sıklığı bilinmiyor). (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.8'de (klinik çalışmalardan edinilen deneyimler) proteinüri
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Nazal septum perforasyonu (sıklık bilinmiyor) Pulmoner hipertansiyon (sıklık bilinmiyor) Disfoni (yaygın)
Gastrointestinal hastalıkları	Gastrointestinal ülser (sıklık bilinmiyor)
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.
Çene osteonekrozu	ALTUZAN ile tedavi edilen kanser hastalarında çene osteonekrozu vakaları bildirilmiştir; vakaların çoğu daha önceden veya eşzamanlı olarak i.v. 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).

*Eğer belirtilmişse, sıklık klinik çalışma verilerinden elde edilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik 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 olaylar geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.8.). 65 yaş üzeri hastalarda yüksek frekanslı diğer reaksiyonlar; derece 3-4 lökopeni ve trombositopeni, tüm derecelerde nötropeni, diyare, bulantı, baş ağrısı ve bitkinliktir.

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

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 ajanlar, monoklonal antikör
ATC kodu: L01XC07

Etki mekanizması

ALTUZAN (bevasizumab), insan vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) spesifik olarak bağlanan ve biyolojik aktivitesini nötralize eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikördür. Bevasizumab, hümanize mürin antikörünün antijen bağlayan bölgeleri VEGF'ye bağlanan, insan antikörü temel bölgelerini içermektedir. Bevasizumab, gentamisin antibiyotiği içeren besi ortamındaki Çin Hamsterinin over memeli hücresi ekspresyon sisteminde rekombinant DNA teknolojisi ile oluşturulur ve spesifik viral inaktivasyon ve çıkarılma aşamalarından oluşan bir süreç ile saflaştırılır. Nihai üründeki tespit edilebilir gentamisin miktarı ≤ 0.35 ppm'dir. Bevasizumab 214 amino asitten oluşmaktadır ve molekül ağırlığı yaklaşık 149.000 daltondur.

ALTUZAN, VEGF'nin, endotelial hücreleri yüzeyindeki Flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder. VEGF'nin biyolojik aktivitesini nötralize ederek tümörlerin damarlanmalarını ve dolayısı ile büyümelerini yavaşlatır. Bevasizumab veya bevasizumabın parenteral murin antikörlerinin 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 etkinlik çalışmaları

Metastatik kolorektal kanser (mKRR)

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, floropirimidin 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-florourasil/lökovorin (IFL rejimi) programı
- AVF0780g: Her biri 8 haftalık siklusun toplam 6 haftası için haftada bir bolus 5-florourasil/lökovorin (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-florourasil/lökovorin (5-FU/LV) (Roswell Park rejimi) programı

FOLFOX-4 (5FU/LV/ Okzaliptatin) ve XELOX (Kapesitabin/ Okzaliptatin) ile kombinasyon halinde aşağıdaki dozlama rejimlerinde uygulanan Altuzan'la, metastatik kolon veya rektum karsinomunun birinci (NO16966) ve ikinci basamak (E3200) tedavisinde iki ek çalışma yürütülmüştür.

- NO16966: Oral kapesitabin ve intravenöz okzaliplatin (XELOX) ile kombinasyon halinde 3 haftada bir Altuzan 7.5 mg/kg vücut ağırlığı veya lökovorin artı 5-florourasil bolus ve ardından intravenöz okzaliplatinli 5-florourasil infüzyonu (FOLFOX-4) ile kombinasyon halinde 2 haftada bir Altuzan 5 mg/kg.
- E3200: Lökovorin ve 5-florourasil bolus ve ardından intravenöz okzaliplatinli 5-florourasil infüzyonu (FOLFOX-4) ile kombinasyon halinde 2 haftada bir Altuzan 10 mg/kg vücut ağırlığı.

AVF2107g

Metastatik kolon veya rektum kanserlerinin ilk 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 etkinlik 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 2). ALTUZAN'ın klinik faydası, sağkalım ile ölçüldüğü gibi, yaş, cinsiyet, performans durumu, birincil tümörün yeri, tutulan organ sayısı ve metastatik hastalığın süresi ile tanımlananlar dahil, önceden belirtilen tüm hasta alt gruplarında görülmüştür.

Tablo 2 AVF2107g Çalışmasına Yönelik Etkinlik 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	44.8 (p-değeri =0.0036)

^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 adaylar olmayan hastalarda, metastatik kolorektal kanserin birinci basamak tedavisinde 5-FU/lökovorin 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. okzaliptinle (XELOX) kombinasyon halinde Altuzan 7.5 mg/kg veya 2 haftada bir planına göre uygulanan, 5-florourasil boluslu lökovorin ve ardından iv okzaliptinli 5-florourasil 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 3 NO16966 Çalışmasındaki (mKRK) Tedavi Rejimleri

	Tedavi	Başlangıç Dozu	Plan
FOLFOX-4 veya FOLFOX-4 + Altuzan	Okzaliptin	85 mg/m ² IV 2 sa	1. günde okzaliptin
	Lökovorin	200 mg/m ² IV 2 sa	1. ve 2. günde lökovorin
	5- Florourasil	400 mg/m ² IV bolus, 600 mg/ m ² IV 22 sa	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	Okzaliptin	130 mg/m ² IV 2 sa	1. günde okzaliptin
	Kapesitabin	1000 mg/m ² oral bid	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-Florourasil: Lökovorinden hemen sonra IV bolus enjeksiyonu			

Çalışmanın birincil etkinlik parametresi progresyonsuz sağkalım süresi olmuştur. Bu çalışmada, iki birincil 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 birincil amaç da karşılanmıştır:

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

Bağımsız İnceleme Komitesi (IRC) cevap değerlendirmeleri ve ‘tedavi sırasındaki’ cevap 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 4’te gösterilen alt grup analizleri).

Tablo 4 Üstünlük analizine yönelik önemli etkinlik sonuçları (ITT popülasyonu, NO16966 Çalışması)

	Araştırmacı değerlendirmesi*			Bağımsız inceleme değerlendirmesi		
	Medyan Progresyonsuz Sağkalım (ay)	Risk Oranı	p değeri	Medyan Progresyonsuz Sağkalım (ay)	Risk Oranı	p değeri
Okzaliptatin bazlı kemoterapi + plaseboya karşılık okzaliptatin bazlı kemoterapi + Altuzan*	8.0’a karşılık 9.4	0.83	0.002 3	8.5’e karşılık 11.0	0.70	<0.000 1
Alt grup analizleri	Araştırmacı değerlendirmesi*			Bağımsız inceleme değerlendirmesi		
	Medyan Progresyonsuz Sağkalım (ay)	Risk Oranı	p değeri	Medyan Sağkalım (ay)	Risk Oranı	p değeri
FOLOX + plaseboya karşılık FOLFOX + Altuzan	8.6’ya karşılık 9.4	0.89	0.18 71	9.5’e karşılık 11.5	0.73	0.0071
XELOX + plaseboya karşılık XELOX + Altuzan	7.4’e karşılık 9.3	0.77	0.00 26	7.8’e karşılık 10.2	0.66	0.0002

*Protokolün tanımladığı birincil analiz

Genel cevap oranı kemoterapi artı Altuzan kolunda (%46.5) ve tek başına kemoterapi kolunda (%49.2) benzer olmuş; bağımsız incelemeye göre ise sırasıyla %37.4 ve %37.5 olmuştur. Alt gruplardaki (XELOX ve FOLFOX) genel cevap oranı karşılaştırmaları benzer sonuçlar vermiştir.

ECOG E3200

Bu, önceden tedavi edilen ileri evre kolorektal kanser hastalarında (ikinci basamak) 2 haftada bir planına göre uygulanan, 5-florourasil lökovorin bolus ve ardından iv okzaliptatinli 5-florourasil 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 3’te gösterilenlerle aynı dozlar ve plan kullanılmıştır.

Çalışmanın birincil etkinlik 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 cevap oranında istatistiksel açıdan anlamlı iyileşmeler de gözlenmiştir (bkz. Tablo 5).

Tablo 5 E3200 Çalışmasına yönelik Etkinlik Sonuçları

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4+Altuzan ^a
Hasta Sayısı	292	293
Genel Sağkalım		
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)	
Progresyonsuz Sağkalım		
Medyan (ay)	4.5	7.5
Risk oranı	0.518 (p değeri<0.0001)	
Objektif Cevap Oranı		
Oran	%8.6	%22.2 (p değeri<0.0001)

^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 cevap oranı daha aşağıdır.

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 antikorlarla 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 antikorlar 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. 125 I-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 önemli organlar olmadığından, ALTUZAN'ın böbrek bozukluğu olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer, bevasizumab metabolizması ve atılımı için önemli 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 yetişkinlerdekiyle 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

Karsinogenisite

ALTUZAN'ın karsinogenik potansiyelini değerlendirmeye yönelik çalışma yürütülmemiştir.

Mutajenisite

ALTUZAN'ın mutajenik potansiyelini değerlendirmeye yönelik çalışma yürütülmemiştir.

Üreme bozukluğu

ALTUZAN'ın üreme toksisitesini değerlendirmeye yönelik hayvanlarda spesifik çalışmalar yapılmamıştır. Sinomolgus maymunları üzerinde tekrarlı dozlarla yapılan toksisite çalışmalarında erkek üreme organları üzerinde herhangi bir aşırı etki gözlenmemiştir.

13-26 hafta süresince ALTUZAN ile tedavi edilen sinomolgus maymunlarında ovaryum ve/veya uterus ağırlığı ve korpus luteumun azalması, endometrium proliferasyonunun gerilemesi ve foliküler olgunlaşmanın baskılanması ile kendini gösteren ovaryum fonksiyonu inhibisyonu gözlenmiştir. Bu etki ile ilişkili dozlar insan terapötik dozlarının en az 4 kat üzerindedir ya da dişi maymunlardaki ortalama serum konsantrasyonları bakımından insanda beklenen maruziyetin en az 2 kat üzerindedir. Tavşanlarda 50 mg/kg ALTUZAN uygulaması, ovaryum ağırlığında ve korpus luteumda anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Maymunlar ve tavşanlarda elde edilen bu sonuçlar, tedavinin kesilmesi ile geri döndürülebilir olan sonuçlardır. ALTUZAN uygulaması sonrasında anjiyogenezin baskılanması, dişi fertilitesi üzerinde aşırı bir etki ile sonuçlanabilmektedir.

Teratojenite

Tavşanlara uygulandığında ALTUZAN'ın embriyotoksik ve teratojenik olduğu gösterilmiştir. Gözlenen etkiler maternal ve fetal ağırlıkta azalma, fetal rezorpsiyon sayısında artış ve spesifik göze batan ve iskeletle ilgili fetal değişiklikler olaylarında artışı içermektedir. Advers fetal sonuçlar 10-100 mg/kg dozlarda yapılan tüm testlerde gözlenmiştir.

Diğerleri

Epifizyal gelişimi

Sinomolgus maymunları üzerinde 26 hafta süre ile yapılan çalışmalarda ALTUZAN epifizyal displazi ile ilişkilendirilmiştir. Epifizyal displazi, başlıca büyüme plağı kıkırdak dokusunun kalınlaşması, subkondral kemik plağı oluşumu ve büyüme plağının damarsal invazyonunun inhibisyonu ile karakterize edilir. Bu etki insandaki terapötik dozlarının ≥ 0.8 katı dozlarda kendini gösterir ve ortalama serum konsantrasyonları baz alındığında, beklenen klinik insan maruz kalmalarının biraz altında ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, epifizyal displazinin büyüme plakları açık olan aktif olarak büyüme çağındaki hayvanlarda görülmüş olduğu göz önünde tutulmalıdır. ALTUZAN çok büyük olasılıkla büyüme plakları kapanmış olan erişkin

kişilere uygulanacağından epifizyal displazinin klinik popülasyonda ortaya çıkması beklenmemektedir.

Yara iyileşmesi

ALTUZAN'ın dairesel yaralar üzerindeki etkileri tavşanlarda araştırılmıştır. Tavşanlarda yaranın yeniden epitelize olma süreci, 2-50 mg/kg doz aralığında 2 haftalık bir süre içinde beş doz ALTUZAN uygulaması sonrasında uzamıştır. Elde edilen sonuçlarda doza bağlı bir ilişki eğilimi gözlenmiştir. Yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin derecesi kortikosteroid uygulaması ile benzer bulunmuştur. 2-10 mg/kg ALTUZAN ile tedavinin kesilmesi ile yaralar tamamı ile kapanmıştır. 2 mg/kg'lık daha az uygulanan doz yaklaşık olarak önerilen klinik dozlara eşittir. Tavşanlar üzerinde ise daha duyarlı bir lineer yara iyileşmesi modeli çalışılmıştır. 0.5 mg/kg ile 2 mg/kg arasındaki üç ALTUZAN dozu doza bağımlı olarak ve istatistiksel açıdan anlamlı biçimde yaraların gerilme gücünü azaltmış ve bunun sonucu olarak yara iyileşmesi gecikmiştir. 0.5 mg/kg'lık düşük doz önerilen klinik dozların 5 kat altındadır.

Önerilen klinik dozların altında olan dozlardaki yara iyileşmesi üzerindeki etkileri tavşanlarda gözlenmiş olduğundan, ALTUZAN'ın insanlarda yara iyileşmesi üzerindeki advers etki kapasitesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Sinomolgus maymunlarında ALTUZAN'ın lineer bir kesimin iyileşmesi üzerindeki etkileri oldukça değişkendir ve doza bağımlı bir ilişki saptanmamıştır.

Böbrek fonksiyonu

ALTUZAN, 26 hafta boyunca haftada bir ya da iki kez ALTUZAN ile tedavi edilen normal sinomolgus maymunlarında böbrek işlevi üzerinde ölçülebilir bir etki oluşturmamış ve 100 mg/kg'a kadar olan iki dozun verilmesi sonrasında tavşanların böbreklerinde birikme yapmamıştır (belirtilen klinik dozların yaklaşık 80 katı).

Böbrek bozukluğu modeli kullanılarak tavşanlarda yapılan toksisite çalışması, ALTUZAN'ın sıgır serum albümininden kaynaklanan renal glomerül hasarını artırmadığını göstermiştir.

Albümin

ALTUZAN'ın, erkek sinomolgus maymunlarına, haftada iki kez 10 mg/kg yada haftada bir kez 50 mg/kg olmak üzere toplam 26 hafta boyunca uygulanması, istatistiksel olarak anlamlı olarak, albüminde ve albümin/globulin oranında düşüş ve globulinde yükseliş ile birlikte göstermiştir.

Bunlar tedavinin kesilmesi ile geri dönebilir olan etkilerdir. Bu son noktaların değerleri normal referans aralıkları içinde kaldığı için klinik bakımdan önemli olarak kabul edilmemişlerdir.

Hipertansiyon

Sinomolgus maymunlarında, haftada iki kez 50 mg/kg'a kadar ALTUZAN verilmesi kan basıncı üzerine bir etki göstermemiştir.

Homeostaz

Sinomolgus maymunları üzerinde yapılan 26 haftaya kadar süren klinik-dışı toksikoloji çalışmalarında, trombosit sayısı protrombin ve aktive edilmiş kısmi tromboplastin süreleri dahil olmak üzere hematoloji ve koagülasyon parametrelerinde değişiklik bulunmamıştır. ALTUZAN'ın tromboz oluşumu üzerindeki etkilerinin tavşanlarda incelendiği bir homeostaz modeli, pıhtı oluşumu ya da herhangi bir hematolojik parametrenin oranında, ALTUZAN taşıyıcısına göre, bir değişiklik göstermemiştir.

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.

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,
Eski Büyükdere Asfaltı No: 17/A 34398 Maslak / İstanbul
Tel: (0212) 366 90 00 Faks: (0 212) 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI

118/94

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22 Aralık 2005
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB’ÜN REVİZYON TARİHİ