

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZALTRAP 200 mg/8 ml I.V. infüzyonluk konsantre çözelti içeren flakon
Steril-Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml infüzyonluk çözelti konsantresi 25 mg aflibersept içerir*.
8 ml konsantre içeren bir flakon, 200 mg aflibersept içerir.

* Aflibersept, Çin hamsteri over (CHO) K-1 memeli hücresi ekspresyon sisteminde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir.

Yardımcı maddeler:

1 ml'de 0.5774 mg sodyum fosfat monobazik monohidrat, 0.2188 mg sodyum fosfat dibazik heptahidrat, 1.4088 mg sodyum sitrat dihidrat, 5.84 mg sodyum klorür içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi (steril konsantre çözelti).
Konsantre çözelti berrak, renksiz veya soluk sarı renkte çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

ZALTRAP;

- Birinci basamak tedavide OXALIPLATIN bazlı tedavi ile kombine anti-EGFR tedavisi almış ve sonrasında progresyon göstermiş RAS wild tip metastatik kolorektal kanserleri olan hastalarda FOLFIRI tedavisi ile kombinasyon halinde progresyona kadar kullanımı endikedir.
- Birinci basamak tedavide OXALIPLATIN bazlı tedavi ile herhangi bir anti-VEGF tedavi almış ve sonrasında progresyon göstermiş RAS wild tip metastatik kolorektal kanserleri olan hastalarda kullanılamaz.
- Birinci basamak tedavide OXALIPLATIN bazlı tedavi almış ve sonrasında progresyon göstermiş RAS mutant metastatik kolorektal kanserleri olan hastalarda FOLFIRI tedavisi ile kombinasyon halinde progresyona kadar kullanımı endikedir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

ZALTRAP, antineoplastik tıbbi ürünlerin kullanımı konusunda deneyimli bir doktorun gözetimi altında uygulanmalıdır.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

1 saatlik intravenöz infüzyon olarak uygulanan ZALTRAP'ın önerilen dozu 4 mg/kg vücut ağırlığıdır, bunu FOLFIRI tedavisi takip eder. Bu, bir tedavi siklusu olarak kabul edilir.

Kullanılacak FOLFIRI tedavisi; 1. günde Y hattı kullanılarak, aynı anda 90 dakikalık 180 mg/m² irinotekan intravenöz infüzyon ve 2 saatlik 400 mg/m² folinik asit (dl rasemik) intravenöz infüzyondur. Bunu, 400 mg/m² 5-fluorourasil (5-FU) intravenöz bolus ve ardından 46 saat boyunca 2400 mg/m² 5-FU sürekli intravenöz infüzyon izler.

Tedavi siklusu her 2 haftada bir tekrarlanır.

ZALTRAP tedavisine, hastalığın progresyonuna veya kabul edilemeyecek toksisite görülene kadar devam edilmelidir.

Doz ayarlaması

ZALTRAP'ın kullanımı aşağıdaki durumlarda kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4):

- Şiddetli kanama
- Gastrointestinal (GI) perforasyon
- Fistül oluşumu
- Anti-hipertansif tedavi ile yeterli şekilde kontrol edilemeyen hipertansiyon veya hipertansif kriz veya hipertansif ensefalopati meydana gelmesi
- Arteriyel tromboembolik olaylar (ATE)
- Derece 4 venöz tromboembolik olaylar (pulmoner emboli dahil)
- Nefrotik sendrom veya trombotik mikroanjiyopati (TMA)
- Şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları (bronkospazm, dispne, anjiyoödem ve anafilaksi dahil) (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)
- Tıbbi müdahale gerektiren riskli yara iyileşmesi
- Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) (geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu olarak da bilinir (RPLS))

ZALTRAP, elektif cerrahi öncesinde en az 4 hafta süreyle geçici olarak askıya alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

ZALTRAP/FOLFIRI Tedavi erteleme veya doz modifikasyonu

Nötropeni veya trombositopeni (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8): Nötrofil sayımı $\geq 1,5 \times 10^9/L$ veya trombosit sayımı $\geq 75 \times 10^9/L$ olana kadar ZALTRAP/FOLFIRI uygulaması ertelenmelidir.

Febril nötropeni veya nötropenik sepsis: Takip eden sikluslarda irinotekan dozu %15-20 düşürülmelidir. Nüksedirse, 5-FU bolus ve infüzyon dozları takip eden sikluslarda %20 daha düşürülmelidir. İrinotekan ve 5-FU doz azaltmalarından sonra nüksetme olur ise, ZALTRAP dozunun 2 mg/kg'a düşürülmesi değerlendirilmelidir. Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanımı düşünülebilir.

ZALTRAP'a karşı hafif ila orta dereceli aşırı duyarlılık reaksiyonları (ateş basması, döküntü, ürtiker ve kaşıntı dahil) (Bkz. Bölüm 4.4): Reaksiyon çözülene kadar infüzyon geçici olarak askıya alınmalıdır. Kortikosteroidler ve/veya antihistaminlerle tedavi, klinik olarak belirtildiği şekilde kullanılabilir. Takip eden sikluslarda, kortikosteroidler ve/veya antihistaminlerle ön-tedavi düşünülebilir.

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları (bronkospazm, dispne, anjiyoödem ve anafilaksi dahil) (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4): ZALTRAP/FOLFIRI tedavisi kesilmeli ve uygun bir tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

ZALTRAP Tedavi erteleme ve doz modifikasyonu

Hipertansiyon (Bkz. Bölüm 4.4): Hipertansiyon kontrol edilene kadar ZALTRAP geçici olarak askıya alınmalıdır. Şiddetli hipertansiyon nüksetmesi durumunda, hipertansiyonun kontrolü sağlanana kadar tedavi askıya alınmalı ve takip eden siklularda doz 2 mg/kg'a düşürülmelidir.

Proteinüri (Bkz. Bölüm 4.4): Proteinüri ≥ 2 gram/24 saat olduğunda ZALTRAP askıya alınmalı ve < 2 gram/24 saat olduğunda yeniden başlatılmalıdır. Nüksetme durumunda, < 2 gram/24 saat olana kadar tedavi askıya alınmalı ve daha sonra doz 2 mg/kg'a düşürülmelidir.

ZALTRAP ile kombine olarak kullanıldığında FOLFIRI doz modifikasyonu

Şiddetli stomatit ve Palmar-Plantar Eritrodisestezi sendromu: 5-FU bolus azaltılmalı ve infüzyon dozu %20 düşürülmelidir.

Şiddetli diyare: İrinotekan dozu %15-20 düşürülmelidir. Takip eden bir siklusta şiddetli diyare nüksederse, 5-FU bolus ve infüzyon dozu da %20 düşürülmelidir. Her iki dozun düşürülmesine rağmen şiddetli diyare devam ederse, FOLFIRI kesilmelidir. Gerekliği takdirde, anti-diyareik tıbbi ilaçlarla tedavi ve rehidrasyon kullanılmalıdır.

İrinotekan, 5-FU veya folinik asit ile ilgili ilave toksisiteler için söz konusu ürünlerin, mevcut kısa ürün bilgilerine bakınız.

Uygulama şekli:

ZALTRAP yalnızca 1 saatlik intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır. ZALTRAP konsantre çözeltisinin hiperozmolalitesi (1000 mOsmol/kg) nedeniyle, seyreltilmemiş ZALTRAP konsantresi intravenöz puşe veya bolus olarak uygulanmamalıdır. ZALTRAP intravitreal enjeksiyon yoluyla uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Her bir infüzyonluk çözelti konsantresi içeren flakon, yalnızca tek kullanımlıktır (tek doz).

Seyreltilmiş ZALTRAP çözeltileri, 0,2 mikron polietersülfon filtre içeren infüzyon setleri kullanılarak uygulanmalıdır.

İnfüzyon setleri aşağıdaki materyallerden biriyle yapılmış olmalıdır:

- bis (2-etilhekzil) fitalat (DEHP) içeren polivinil klorür (PVC)
- trioktil-trimellitit (TOTM) içeren DEHP'siz PVC
- polipropilen
- polietilen kaplı PVC
- poliüretan

Poliviniliden florür (PVDF) veya naylondan yapılmış filtreler kullanılmamalıdır.

Tıbbi ürünün kullanımı ve uygulanması öncesinde önlem alınmalıdır.

Uygulama öncesinde tıbbi ürünün seyreltilmesiyle ilgili talimatlar için Bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ZALTRAP ile yapılmış resmi bir çalışma bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 5.2). Klinik veriler, hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği

olan hastalarda başlangıç dozunda değişikliğe gerek olmadığını önermektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda çok sınırlı veri bulunmaktadır, bu nedenle hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ZALTRAP ile yapılmış resmi bir çalışma bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 5.2). Klinik veriler, hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda aflibersept dozunda değişikliğe gerek olmadığını önermektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda aflibersept uygulamasına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon

Pivot MCRC çalışmasında, hastaların %28,2'si ≥ 65 ve < 75 yaşında ve hastaların %5,4'ü ≥ 75 yaşındadır. Yaşlılarda ZALTRAP doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon

Metastatik kolorektal kanser endikasyonu için pediyatrik popülasyonda ZALTRAP kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Aflibersept veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- ZALTRAP'ın hiperosmotik özellikleri nedeniyle oftalmik/intravitreal kullanımı (Bkz. Bölüm 4.4).
- FOLFIRI bileşenleri (irinotekan, 5-FU ve folinik asit) ile ilişkili kontrendikasyonlar için bu etkin maddeleri içeren ürünlere ait geçerli kısa ürün bilgilerine bakınız.
- NYHA sınıf III veya IV konjestif kalp yetmezliği olan hastalar ZALTRAP ile tedavi edilmemelidir.(Bkz. Bölüm 4.4)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kanama

Aflibersept ile tedavi edilen hastalarda, şiddetli ve bazen ölümcül hemorajik olaylar dahil olmak üzere yüksek kanama riski bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar, GI kanama ve diğer şiddetli kanamaların belirti ve semptomları için izlenmelidir. Aflibersept şiddetli kanaması olan hastalara uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

ZALTRAP/FOLFIRI tedavisi gören hastalarda trombositopeni bildirilmiştir. Her bir aflibersept siklusunun başlatılması öncesinde taban çizgisinde ve klinik olarak gerektiğinde trombosit ile birlikte tam kan sayımı (CBC) izlenmesi önerilir. ZALTRAP/FOLFIRI uygulaması, trombosit sayımı $\geq 75 \times 10^9/L$ olana kadar ertelenmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Gastrointestinal perforasyon

Aflibersept ile tedavi edilen hastalarda ölümcül GI perforasyon da dahil olmak üzere GI perforasyon bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar, GI perforasyon belirti ve semptomlarına karşı izlenmelidir. GI perforasyonla karşılaşılacak hastalarda aflibersept tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Fistül oluşumu

Aflibersept ile tedavi edilen hastalarda GI ve GI dışı bölgelerde fistül oluşumu bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Fistül gelişen hastalarda aflibersept tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Hipertansiyon

ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastalarda derece 3-4 hipertansiyon için (hipertansiyon ve bir esansiyel hipertansiyon vakası dahil) artmış bir risk gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

ZATRAP ile tedaviye başlamadan önce varsa mevcut hipertansiyon yeterli bir şekilde kontrol edilmeli, yeterli kontrol sağlanamadığında aflibersept ile tedaviye başlanmamalıdır. Her bir uygulama öncesinde veya aflibersept ile tedavi sırasında klinik olarak gerektiğinde, her iki haftada bir kan basıncının izlenmesi önerilir. Aflibersept tedavisi sırasında görülen hipertansiyon durumunda kan basıncı, uygun anti-hipertansif tedavi ile kontrol edilmeli ve kan basıncı düzenli olarak izlenmelidir. Şiddetli hipertansiyon durumunda, kontrol sağlanana kadar tedavi askıya alınmalı ve takip eden sikluslarda aflibersept dozu 2 mg/kg'a düşürülmelidir. Hipertansiyon, uygun bir anti-hipertansif tedaviyle yeterince yönetilemediğinde veya hipertansif kriz veya hipertansif ensefalopati meydana geldiği takdirde aflibersept tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Hipertansiyon, altta yatan kardiyovasküler hastalığı alevlendirebilir. Koroner arter hastalık veya konjestif kalp yetmezliği gibi klinik olarak anlamlı kardiyovasküler hastalık geçmişi olan hastaları ZALTRAP ile tedavi ederken önlem alınmalıdır. NYHA sınıf III veya IV konjestif kalp yetmezliği olan hastalar ZALTRAP ile tedavi edilmemelidir.

Trombotik ve embolik olaylar

Arteriyel tromboembolik olaylar (ATE)

Aflibersept ile tedavi edilen hastalarda, ATE (geçici iskemik atak, serebrovasküler olay, anjina pectoris, intrakardiyak trombüs, miyokard enfarktüsü, arteriyel emboli ve iskemik kolit dahil) gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

ATE görülen hastalarda aflibersept tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Venöz tromboembolik olaylar (VTE)

Aflibersept ile tedavi edilen hastalarda, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (seyrek olarak ölümcül) içeren VTE bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

ZALTRAP tedavisi yaşamı tehdit eden (Derece 4) tromboembolik olay (pulmoner emboli dahil) gelişen hastalarda kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2). Derece 3 DVT gelişen hastalar antikoagülasyon ile tedavi edilmeli ve aflibersept tedavisi sürdürülmelidir. Uygun antikoagülasyon tedavisine rağmen rekürrens gelişirse aflibersept tedavisi kesilmelidir. Daha düşük derecede tromboembolik olay gelişen hastaların yakından izlenmesi gerekir.

Proteinüri

Aflibersept ile tedavi edilen hastalarda şiddetli proteinüri, nefrotik sendrom ve trombotik mikroanjyopati (TMA) gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Proteinüri, her bir aflibersept uygulaması öncesinde proteinüri oluşumu veya kötüleşmesine karşı, idrar çubuğu analizi ve/veya idrar protein kreatinin oranı (UPCR) ile izlenmelidir. İdrar çubuğu analizi ya da UPCR >1 olan hastalar 24 saatlik idrar toplama işlemine alınmalıdır.

≥2 gram proteinüri/24 saat için aflibersept uygulaması askıya alınmalı ve proteinüri <2 gram/24 saat olduğunda yeniden başlatılmalıdır. Nüksetme var ise uygulama, proteinüri <2 gram/24 saat olana kadar askıya alınmalı ve daha sonra doz 2 mg/kg'a düşürülmelidir. Nefrotik sendrom veya TMA gelişen hastalarda aflibersept tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Nötropeni ve nötropenik komplikasyonlar

ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek bir nötropenik komplikasyon (febril nötropeni ve nötropenik enfeksiyon) insidansı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Her bir aflibersept siklusu öncesinde ve tedavi başlangıcı öncesinde diferansiyel sayım ile birlikte tam kan sayımı (CBC) izlemesi önerilir. ZALTRAP/FOLFIRI uygulaması, nötrofil sayımı $\geq 1,5 \times 10^9/L$ olana kadar ertelenmelidir (Bkz. Bölüm 4.2). Nötropeni komplikasyonları açısından yüksek riskte olabilecek hastalarda, derece ≥ 3 nötropeninin ilk ortaya çıkışında ve sekonder profilakside G-CSF'nin terapötik kullanımı değerlendirilebilir.

Diyare ve dehidrasyon

ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek bir şiddetli diyare insidansı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Gerektiği şekilde FOLFIRI tedavisi doz modifikasyonu (Bkz. Bölüm 4.2), anti-diyareik tıbbi ürünler ve rehidrasyon başlatılmalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

MCRC hastaları ile yapılan pivot çalışmada, ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastalarda şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Şiddetli bir aşırı duyarlılık reaksiyonunda (bronkospazm, dispne, anjiyoödem ve anafilaksi dahil) aflibersept tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi önlemler uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

ZALTRAP'a karşı hafif ila orta şiddette aşırı duyarlılık reaksiyonu (ateş basması, döküntü, ürtiker ve kaşıntı dahil) durumunda aflibersept tedavisi, reaksiyon çözülene kadar geçici olarak askıya alınmalıdır. Kortikosteroidler ve/veya antihistaminlerle tedavi, klinik olarak belirtildiği şekilde başlatılmalıdır. Takip eden sikluslarda kortikosteroidler ve/veya antihistaminlerle ön-tedavi düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.2). Kortikosteroidleri içeren profilaksiye rağmen, bazı hastalarda tekrarlayan aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlemlendiği için, önceden aşırı duyarlılık reaksiyonu görülen hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Riskli yara iyileşmesi

Hayvan modellerinde aflibersept, yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Aflibersept ile riskli yara iyileşmesi potansiyeli (yara açılması, anastomoz kaçağı) bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Aflibersept, elektif cerrahi öncesinde en az 4 hafta süreyle geçici olarak askıya alınmalıdır.

Majör cerrahi sonrasında en az 4 hafta boyunca ve cerrahi yara tamamen iyileşene kadar aflibersept tedavisinin başlatılmaması önerilir. Santral venöz kateter yerleştirilmesi, biyopsi ve diş çekimi gibi minör cerrahiler durumunda aflibersept tedavisi, cerrahi yara tamamen iyileşir iyileşmez başlatılabilir/yeniden başlatılabilir. Tıbbi müdahale gerektiren riskli yara iyileşmesi olan hastalarda aflibersept tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES)

MCRC hastalarının pivot faz III çalışmasında PRES bildirilmemiştir. Diğer çalışmalarda monoterapi olarak ve diğer kemoterapilerle kombine olarak aflibersept ile tedavi edilen hastalarda PRES bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

PRES; değişken mental durum, nöbet, bulantı, kusma, baş ağrısı ya da görme bozuklukları ile ortaya çıkabilir. PRES teşhisi, beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ile doğrulanır.

PRES gelişimi görülen hastalarda aflibersept tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Yaşlılar

≥65 yaş üstü yaşlı hastalarda diyare, baş dönmesi, halsizlik, kilo kaybı ve dehidrasyon riski daha yüksek olmuştur. Diyare ve dehidrasyon belirti ve semptomlarını hızlı bir şekilde tespit ve tedavi etmek ve potansiyel riski minimize etmek için dikkatli izleme önerilir. (Bkz. Bölüm 4.8).

Böbrek yetmezliği

Aflibersept ile tedavi edilen ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda oldukça sınırlı veri bulunmaktadır. Aflibersept için doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.8 ve 5.2).

Performans durumu ve eş zamanlı hastalıklar

ECOG performans durumu en az 2 olan ya da önemli eş zamanlı hastalıkları olan hastalar, tatminkar olmayan klinik sonuçları açısından daha fazla riske sahip olabilir ve erken klinik kötüleşme açısından dikkatle izlenmelidir.

Onaylı olmayan, endikasyon dışı intravitreal kullanım

ZALTRAP, intraoküler ortamla geçimlilik için formüle edilmemiş hiperozmotik bir çözeltidir. ZALTRAP, intravitreal enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Bu tıbbi ürün her dozunda 23 mg'dan az sodyum ihtiva eder, yani esasında sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Popülasyon farmakokinetiği analizi ve çalışmalar arası karşılaştırmalar, aflibersept ve FOLFIRI rejimi arasında farmakokinetik ilaç-ilac etkileşimi göstermemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, ZALTRAP tedavisi sırasında hamile kalmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmalı ve tedavinin fetüse potansiyel zararı konusunda bilgilendirilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ve fertil erkekler tedavi sırasında ve tedavinin son dozundan en az 6 ay sonraya kadar etkili kontrasepsiyon uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda aflibersept kullanımına dair veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme ile ilgili toksisite görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.3). Anjiyogenez, fetal gelişim için kritik olduğundan ZALTRAP uygulamasını takiben anjiyogenezin inhibisyonu hamilelikte advers etkilere yol açabilir. ZALTRAP hamilelikte yalnızca potansiyel faydası, potansiyel riskten fazla ise kullanılmalıdır. Hasta ZALTRAP kullanımı sırasında hamile kalırsa, fetüs üzerindeki potansiyel tehlike konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

ZALTRAP'ın süt üretimi üzerine etkisini, anne sütündeki varlığını veya anne sütü ile beslenen çocuk üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar yürütülmemiştir.

Afliberseptin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğanlar/bebekler üzerindeki risk göz ardı edilemez. Emzirmenin çocuk için faydası ve tedavinin anne için

faıdası dikkate alınarak, emzirmenin kesilmesi veya ZALTRAP ile tedavinin kesilmesi/kaçınılması konusunda bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneęi / Fertilité

Maymunlar üzerinde yapılan çalışmalara dayanarak, aflibersept ile tedavi sırasında erkek ve kadın fertilitésinin risk altında olması muhtemeldir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZALTRAP'ın araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Hastalar görmelerini, konsantrasyonlarını veya tepki verme yeteneklerini etkileyen semptomlar yaşıyorlarsa araç ya da makine kullanmamaları konusunda bilgilendirilmelidirler (Bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

FOLFIRI ile kombine olarak kullanılan ZALTRAP'ın güvenliliği, 611'i her iki haftada bir ZALTRAP 4 mg/kg (bir siklus) ve 605'i plasebo/FOLFIRI ile tedavi edilmiş olan, önceden metastatik kolorektal kanser tedavisi görmüş 1216 hastada, bir faz III çalışması ile değeriendirilmiştir. Hastalar, 9 siklus (medyan) ZALTRAP/FOLFIRI tedavisi almıştır.

Plasebo/FOLFIRI tedavisine kıyasla, ZALTRAP/FOLFIRI tedavisi için en az %2 daha yüksek insidansla bildirilen en yaygın advers reaksiyonlar (tüm dereceler, $\geq$ %20 insidans) azalan sıklıkla; lökopeni, diyare, nötropeni, proteinüri, yüksek aspartat aminotransferaz (AST), stomatit, yorgunluk, trombositopeni, yüksek alanin aminotransferaz (ALT), hipertansiyon, kilo kaybı, iştah azalması, burun kanaması, karın ağrısı, disfoni, serum kreatininde artış ve baş ağrısıdır (**Bkz.** Advers reaksiyonların özeti).

Plasebo/FOLFIRI tedavisi ile karşılaştırıldığında ZALTRAP/FOLFIRI tedavisi için en az %2 daha yüksek insidansla bildirilen en yaygın derece 3-4 reaksiyonlar ($\geq$ %5 insidans) azalan sıklıkla; nötropeni, diyare, hipertansiyon, lökopeni, stomatit, yorgunluk, proteinüri ve halsizliktir (Bkz. Advers reaksiyonların özeti)

ZALTRAP/FOLFIRI ile tedavi edilen hastaların $\geq$ %1'inde görülen, ilacın kalıcı olarak kesilmesine yol açan en sık advers reaksiyonlar; hipertansiyon (%2.3) dahil vasküler bozukluklar (%3.8), enfeksiyonlar (%3.4), halsizlik/yorgunluk (%1.6, %2.1), diyare (%2.3), dehidrasyon (%1), stomatit (%1.1), nötropeni (%1.1), proteinüri (%1.5) ve pulmoner embolidir (%1.1).

Advers reaksiyonların özeti

Plasebo/FOLFIRI tedavisi alan hastalarla karşılaştırıldığında, ZALTRAP/FOLFIRI ile tedavi edilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar ve laboratuvar anormallikleri Tablo 1'de MedDRA sistem organ sınıfı ve sıklık kategorilerine göre listelenmiştir. Tablo 1'deki advers reaksiyonlar; MCRC çalışmasında, bu eşiği karşılamayan fakat anti-VEGF sınıfı ile tutarlı ve aflibersept ile yapılan herhangi bir çalışmada görülmüş olanları da kapsayan, plasebo tedavi grubuna kıyasla aflibersept tedavi grubunda $\geq$ %2 daha yüksek insidansa (tüm dereceler) sahip advers klinik reaksiyonlar ya da laboratuvar anormallikleri olarak tanımlanmıştır. Advers reaksiyonların yoğunluğu NCI CTC versiyon 3.0'a (derece $\geq$ 3 = G $\geq$ 3) göre derecelendirilmiştir. Tedavide aşağıdaki advers reaksiyonlar, aşağıdaki sıklık

derecelerinde gözlenmiş ve raporlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor). Her sıklık grubu içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiye sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 1. MCRC çalışmasında ZALTRAP/FOLFIRI ile tedavi edilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyon	
Sıklık kategorisi	Tüm dereceler	Derece ≥ 3
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
Çok yaygın	Enfeksiyon (1)	Enfeksiyon (1)
Yaygın	Nötropenik enfeksiyon/sepsis (1) İdrar yolu enfeksiyonu Nazofarenjit	Nötropenik enfeksiyon/sepsis (1)
Yaygın olmayan		İdrar yolu enfeksiyonu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Çok yaygın	Lökopeni (2) Nötropeni (1),(2) Trombositopeni (2)	Lökopeni (2) Nötropeni (2)
Yaygın	Febril nötropeni	Febril nötropeni Trombositopeni (2)
Bağışıklık sistemi hastalıkları		
Yaygın	Hipersensitivite (1)	
Yaygın olmayan		Hipersensitivite (1)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
Çok yaygın	İştah azalması Kilo kaybı	
Yaygın	Dehidrasyon (1)	Dehidrasyon (1) İştah azalması Kilo kaybı
Sinir sistemi hastalıkları		
Çok yaygın	Baş ağrısı	
Yaygın		Baş ağrısı
Yaygın olmayan	PRES (1),(4)	PRES (1),(4)
Vasküler hastalıklar		
Çok yaygın	Hipertansiyon (1) Hemoraji (1)	Hipertansiyon
Yaygın	Arteriyel tromboemboli (1) Venöz tromboemboli (1)	Arteriyel tromboemboli (1) Venöz tromboemboli (1) Hemoraji (1)
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		
Çok yaygın	Dispne Epistaksis Disfoni	
Yaygın	Orofarengeal ağrı Rinore	
Yaygın olmayan		Dispne

		Epistaksis Disfoni Orofarengeal ağrı
Gastrointestinal hastalıklar		
Çok yaygın	Diyare (1) Stomatit Karın ağrısı Üst karın ağrısı	Diyare (1) Stomatit
Yaygın	Rektal kanama Fistül (1) Aftöz stomatit Hemoroid Proktalji Diş ağrısı	Karın ağrısı Üst karın ağrısı
Yaygın olmayan	GI perforasyon (1)	GI perforasyon (1) Rektal hemorajik Fistül (1) Aftöz stomatit Proktalji
Hepatobiliyer hastalıklar		
Çok yaygın	Artmış AST (2) Artmış ALT (2)	
Yaygın		Artmış AST (2) Artmış ALT (2)
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Çok yaygın	Palmar-Plantar eritrodisestezi sendromu	
Yaygın	Deride hiperpigmentasyon	Palmar-Plantar eritrodisestezi sendromu
Yaygın olmayan	Yara iyileşmesinde bozulma (1)	Yara iyileşmesinde bozulma(1)
Böbrek ve idrar hastalıkları		
Çok yaygın	Proteinüri (1) (3) Serum kreatininde artış	
Yaygın		Proteinüri (1) (3)
Yaygın olmayan	Nefrotik sendrom (1) Trombotik mikroanjyopati (1)	Nefrotik sendrom (1) Trombotik mikroanjyopati (1)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Çok yaygın	Astenik durumlar	Astenik durumlar
Not: Advers reaksiyonlar, MedDRA versiyon MEDDRA13.1 kullanılarak bildirilmiş ve NCI CTC versiyon 3.0 kullanılarak derecelendirilmiştir. (1) Bu Bölümde “Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması”na bakınız (2) Laboratuvar değerlerine dayalı (hastalar üzerinde laboratuvar değerlendirmeleri ile bulunan yüzdeler) (3) Klinik ve laboratuvar verilerinin derlenmesi (4) MCRC çalışmasında bildirilmemiştir; ancak, monoterapi olarak veya FOLFIRI dışındaki kemoterapilerle kombine aflibersept ile tedavi edilen hastalar üzerinde yapılan diğer çalışmalarda PRES bildirilmiştir.		

Pivot MCRC çalışmasında, hastaların $\geq 20\%$ 'sinde anemi, bulantı, kusma, kabızlık, alopesi, artmış alkalın fosfataz ve hiperbilirubinemi meydana gelmiştir. Bunlar, gruplar arasında karşılaştırılabilir düzeydedir ve gruplar arasındaki fark ZALTRAP/FOLFIRI tedavisi için ≥ 2 insidans seviyesini aşmamıştır.

Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması

Kanama

ZALTRAP ile tedavi edilen hastalar, şiddetli ve bazen ölümcül olabilen kanama olayları da dahil olmak üzere, daha yüksek bir kanama riski altındadır. MCRC hastaları ile yapılan pivot çalışmada, plasebo/FOLFIRI ile tedavi edilen hastaların $19,0\%$ 'unda ve ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların $37,8\%$ 'inde kanama/hemoraji (tüm derecelerde) epizotları bildirilmiştir. Kanamanın en yaygın olarak bildirilen şekli, ZALTRAP/FOLFIRI ile tedavi edilen hastaların $27,7\%$ 'sinde meydana gelen minör (derece 1-2) burun kanaması olmuştur. GI kanama, hematüri ve post-prosedürel kanama da dahil derece 3-4 kanamalar; plasebo/FOLFIRI tedavisi alan hastaların $1,7\%$ 'sine kıyasla ZALTRAP/FOLFIRI tedavisi alan hastaların $2,9\%$ 'unda bildirilmiştir. Diğer çalışmalarda, ZALTRAP alan hastalarda ölümcül olayları da içeren şiddetli intrakraniyal kanama ve akciğer kanaması/hemoptizi meydana gelmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Gastrointestinal perforasyon

ZALTRAP'la tedavi edilen hastalarda, ölümcül GI perforasyonu da içeren GI perforasyon bildirilmiştir. MCRC hastaları ile yapılan pivot çalışmada, ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen 611 hastanın 3% 'ünde ($0,5\%$) ve plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen 605 hastanın 3% 'ünde ($0,5\%$) GI perforasyon (tüm dereceler) bildirilmiştir. Derece 3-4 GI perforasyon olayları ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen 3 hastanın tümünde ($0,5\%$) ve plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen 2 hastada ($0,3\%$) meydana gelmiştir. Faz III, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (kolorektal, pankreas ve akciğer kanseri popülasyonları), GI perforasyon (tüm dereceler) insidansı, ZALTRAP'la tedavi edilen hastalar için $0,8\%$ ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için $0,3\%$ olmuştur. Derece 3-4 GI perforasyon olayları ZALTRAP ile tedavi edilen hastaların $0,8\%$ 'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların $0,2\%$ 'sinde meydana gelmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Fistül oluşumu

ZALTRAP ile tedavi edilen hastalarda GI ve GI dışı bölgeleri kapsayan fistül oluşumu meydana gelmiştir. MCRC hastaları ile yapılan pivot çalışmada, ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen 611 hastanın 9% 'unda ($1,5\%$) ve plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen 605 hastanın 3% 'ünde ($0,5\%$) fistüller (anal, bağırsak-mesane, bağırsak-cilt, kolovajinal, intestinal bölgelerde) bildirilmiştir. ZALTRAP'la tedavi edilen 2 hastada ($0,3\%$) ve plasebo ile tedavi edilen 1 hastada ($0,2\%$) derece 3 GI fistül oluşumu meydana gelmiştir. Faz III, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (kolorektal, pankreas ve akciğer kanseri popülasyonları), fistül (tüm dereceler) insidansı, ZALTRAP'la tedavi edilen hastalar için $1,1\%$ ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için $0,2\%$ olmuştur. Derece 3-4 fistüller ZALTRAP ile tedavi edilen hastaların $0,2\%$ 'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların $0,1\%$ 'inde meydana gelmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Hipertansiyon

MCRC hastaları ile yapılan pivot çalışmada, ZALTRAP/FOLFIRI ile tedavi edilen hastaların %41,2'sinde ve plasebo/FOLFIRI ile tedavi edilen hastaların %10,7'sinde hipertansiyon (tüm dereceler) bildirilmiştir. ZALTRAP/FOLFIRI rejimi alan hastalarda, artmış derece 3-4 hipertansiyon (hipertansiyon ve bir esansiyel hipertansiyon vakası dahil) riski gözlenmiştir. Plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %1,5'inde ve ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %19,1'inde derece 3 hipertansiyon (birden fazla tıbbi ürün ile tedavi gerektiren) bildirilmiştir. ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen 1 (%0,2) hastada derece 4 hipertansiyon (hipertansif kriz) bildirilmiştir. ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen ve derece 3-4 hipertansiyon geliştiren bu hastaların %54'ünde hipertansiyon tedavinin ilk iki siklusunda başlamıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Trombotik ve embolik olaylar

Arteriyel tromboembolik olaylar

MCRC hastaları ile yapılan pivot çalışmada, ZALTRAP/FOLFIRI ile tedavi edilen hastaların %2,6'sında ve plasebo/FOLFIRI ile tedavi edilen hastaların %1,5'inde ATE (geçici iskemik atak, serebrovasküler olay, anjina pectoris, intrakardiyak trombüs, miyokard enfarktüsü, arteriyel emboli ve iskemik kolit dahil) bildirilmiştir. ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen 11 (%1,8) hastada ve plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen 3 (%0,5) hastada derece 3-4 olaylar meydana gelmiştir. Faz III, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (kolorektal, pankreas ve akciğer kanseri popülasyonları), ATE (tüm dereceler) insidansı, ZALTRAP'la tedavi edilen hastalar için % 2,3 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %1,7 olmuştur. Derece 3-4 ATE, ZALTRAP ile tedavi edilen hastaların %1,7'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %1,0'ında görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.4).

Venöz tromboembolik olaylar

Venöz tromboembolik olaylar (VTE), derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboliyi içermektedir. MCRC hastaları ile yapılan pivot çalışmada, ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %9,3'ünde ve plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %7,3'ünde tüm derecelerde VTE görülmüştür. Derece 3-4 VTE, ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %7,9'unda ve plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %6,3'ünde görülmüştür. ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %4,6'sında ve plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %3,5'inde pulmoner emboli meydana gelmiştir. Faz III plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (kolorektal, pankreas ve akciğer kanseri popülasyonları) VTE insidansı (tüm derecelerde) ZALTRAP ile tedavi edilen hastalarda ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda %7.1 bulunmuştur.

Proteinüri

MCRC hastaları ile yapılan pivot çalışmada, plasebo/FOLFIRI ile tedavi edilen hastaların %40,7'sine kıyasla ZALTRAP/FOLFIRI ile tedavi edilen hastaların %62,2'sinde proteinüri (klinik ve laboratuvar verilerinden derlenmiş) bildirilmiştir. Plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %1,2'sine kıyasla ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %7,9'unda derece 3-4 proteinüri oluşmuştur. Plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hiçbir hastada görülmezken, ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen 2 hastada (%0,5) nefrotik sendrom meydana gelmiştir. ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen, proteinüri ve hipertansiyon görülen bir hastaya trombotik mikroanjyopati (TMA) teşhisi konulmuştur. Faz III, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (kolorektal, pankreas ve akciğer kanseri popülasyonları), nefrotik sendrom insidansı, ZALTRAP'la tedavi edilen hastalar için %0,5 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %0,1 olmuştur (Bkz. Bölüm 4.4).

Nötropeni ve nötropenik komplikasyonlar

MCRC hastaları ile yapılan pivot çalışmada, ZALTRAP/FOLFIRI ile tedavi edilen hastaların %67,8'inde ve plasebo/FOLFIRI ile tedavi edilen hastaların %56,3'ünde nötropeni (tüm dereceler) bildirilmiştir. Plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %29,5'ine kıyasla, ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %36,7'sinde derece 3-4 nötropeni görülmüştür. En yaygın derece 3-4 nötropenik komplikasyon, plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %1,7'sine kıyasla, ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %4,3'ünde görülen febril nötropeni oluşumudur. ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %1,5'inde ve plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %1,2'sinde derece 3-4 nötropenik enfeksiyon/sepsis meydana gelmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Enfeksiyonlar

ZALTRAP/FOLFIRI rejimi alan hastalarda (%46,2, tüm dereceler; %12,3, derece 3-4), plasebo/FOLFIRI rejimi alan hastalara (%32,7, tüm dereceler; %6,9, derece 3-4) göre; idrar yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, zatürre, kateter bölgesi enfeksiyonu ve diş enfeksiyonu da dahil olmak üzere enfeksiyonlar daha yüksek sıklıkta meydana gelmiştir.

Diyare ve dehidrasyon

MCRC hastaları ile yapılan pivot çalışmada, ZALTRAP/FOLFIRI ile tedavi edilen hastaların %69,2'sinde ve plasebo/FOLFIRI ile tedavi edilen hastaların %56,5'inde diyare (tüm dereceler) gözlenmiştir. ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %9,0'ında ve plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %3,0'ında dehidrasyon gözlenmiştir. Plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %7,8'ine kıyasla, ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %19,3'ünde derece 3-4 diyare bildirilmiştir. Plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %1,3'üne kıyasla, ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %4,3'ünde derece 3-4 dehidrasyon bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

MCRC hastaları ile yapılan pivot çalışmada, ZALTRAP/FOLFIRI ile tedavi edilen hastaların %0,3'ünde ve plasebo/FOLFIRI ile tedavi edilen hastaların %0,5'inde şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Yara iyileşmesinde bozulma

ZALTRAP tedavisi, yara iyileşmesinde bozulma (yara açılması, anastomoz kaçağı) potansiyeli ile ilişkilidir. MCRC hastaları ile yapılan pivot çalışmada, ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen 3 (%0,5) hastada ve plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen 5 (%0,8) hastada yara iyileşmesinde bozulma bildirilmiştir. Plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hiçbir hastada bildirilmezken, ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen 2 (%0,3) hastada derece 3 yara iyileşmesinde bozulma bildirilmiştir. Faz III, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (kolorektal, pankreas ve akciğer kanseri popülasyonları), yara iyileşmesinde bozulma (tüm dereceler) insidansı, ZALTRAP'la tedavi edilen hastalar için %0,5 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %0,4 olmuştur. Derece 3-4 yara iyileşmesinde bozulma ZALTRAP ile tedavi edilen hastaların %0,2'sinde meydana gelmiş ve plasebo ile tedavi edilen hastaların hiçbirinde görülmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES)

MCRC hastaları ile yapılan pivot Faz III çalışmasında PRES bildirilmemiştir. Diğer çalışmalarda, ZALTRAP monoterapisi ile (%0,5) ve diğer kemoterapilerle kombine olarak tedavi edilen hastalarda PRES bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Plasebo/FOLFIRI rejimine karşı ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastalarda $\geq$ %5 farkla (tüm dereceler) bildirilen ilave advers reaksiyonlar ve laboratuvar anormallikleri
Aşağıdaki advers reaksiyonlar ve laboratuvar anormallikleri, plasebo/FOLFIRI rejimine karşı ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastalarda $\geq$ %5 farkla (tüm dereceler) bildirilmiştir (azalan sıklık sıralaması ile): lökopeni (%72,4'e karşı %78,3 tüm dereceler; %12,2'ye karşı %15,6 Derece 3-4), artmış AST (%50,2'ye karşı %57,5 tüm dereceler; %1,7'ye karşı %3,1 Derece 3-4), stomatit (%32,9'a karşı %50,1 tüm dereceler; %4,6'ya karşı %12,8 Derece 3-4), yorgunluk (%39,0'a karşı %47,8 tüm dereceler; %7,8'e karşı %12,6 Derece 3-4), trombositopeni (%33,8'e karşı %47,4 tüm dereceler; %1,7'ye karşı %3,3 Derece 3-4), artmış ALT (%37,1'e karşı %47,3 tüm dereceler; %2,2'ye karşı %2,7 Derece 3-4), iştah azalması (%23,8'e karşı %31,9 tüm dereceler; %1,8'e karşı %3,4 Derece 3-4), kilo kaybı (%14,4'e karşı %31,9 tüm dereceler; %0,8'e karşı %2,6 Derece 3-4), disfoni (%3,3'e karşı %25,4 tüm dereceler; 0'a karşı %0,5 Derece 3-4), baş ağrısı (%8,8'e karşı %22,3 tüm dereceler; %0,3'e karşı %1,6 Derece 3-4), halsizlik (%13,2'ye karşı %18,3 tüm dereceler; %3,0'a karşı %5,1 Derece 3-4), Palmar-Plantar Eritrodisestezi sendromu (%4,3'e karşı %11,0 tüm dereceler; %0,5'e karşı %2,8 Derece 3-4) ve cilt hiperpigmentasyonu (%2,8'e karşı %8,2 tüm dereceler; 0'a karşı 0 Derece 3-4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

ZALTRAP alan hastalarda, üç Faz III plasebo kontrollü klinik çalışmada, eşik değerde hafif böbrek yetmezliği olan hastalardaki (N=352) advers reaksiyonlar, böbrek yetmezliği olmayan hastalarla (N=642) karşılaştırılabilir bulunmuştur. Tedavi öncesi orta/şiddetli böbrek yetmezliği olan sınırlı sayıda hasta (N=49) ZALTRAP ile tedavi edilmiştir. Böbreklerle ilgili olmayan olaylar genellikle böbrek yetmezliği olan ve olmayan hastalar arasında, dehidrasyonda (tüm dereceler için) $>$ %10 daha yüksek bir insidans dışında, karşılaştırılabilir bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda güvenlik kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon

MCRC hastaları ile yürütülen pivot çalışmada ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen 611 hastanın 172'si (%28,2) ≥ 65 ve < 75 yaş aralığında ve 33'ü (%5,4) ≥ 75 yaşında idi. Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) advers reaksiyon görülme olasılığı daha yüksek olabilir. Genç hastalara kıyasla yaşlı hastalarda diyare, baş dönmesi, halsizlik, kilo azalması ve dehidrasyon insidansı $\geq$ %5 oranında daha yüksektir. Yaşlı hastalar, diyare ve potansiyel dehidrasyon gelişimine karşı yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerle olduğu gibi, ZALTRAP kullanımı ile de immünojenisite potansiyeli vardır.

Tüm klinik onkoloji çalışmalarında, hem plasebo hem de ZALTRAP ile tedavi edilen hastalarda anti-ilac antikor (ADA) tayininde, düşük titrasyonlu ADA yanıtları (baz değeri sonrası) insidansı benzer bulunmuştur (sırasıyla, %3,3 ve %3,8). Hiçbir hastada aflibersepte karşı yüksek titrasyonlu antikor yanıtı tespit edilmemiştir. ZALTRAP ile tedavi edilen on

yedi (17) hasta (%1,6) ve plasebo ile tedavi edilen iki (2) hasta da (%0,2) nötralize edici antikor tayininde pozitif sonuç vermiştir. MCRC hastaları ile yapılan pivot çalışmada, plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastalarda ADA tayinindeki pozitif yanıtların [18/526 (%3,4)], ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastalardakinden [8/521 (%1,5)] daha yüksek düzeylerde olduğu gözlenmiştir. MCRC pivot çalışmasında nötralize edici antikor tayinindeki pozitif sonuçlar da, plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastalarda [2/526 (%0,38)], ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastalardakinden [1/521 (%0,19)] daha yüksek olmuştur. İmmünojenisite tayininde pozitif sonuç veren hastalarda afliberseptin farmakokinetik profil üzerine etkisi gözlenmemiştir.

Plasebo ya da ZALTRAP ile tedavi edilen hastalarda benzer ADA tayini sonuçları dikkate alındığında, bu analizler esas alındığında ZALTRAP ile immünojenisite gerçek insidansı muhtemelen fazla tahmin edilmiştir.

İmmünojenisite verileri, tayinin hassasiyetine ve spesifikliğine yüksek oranda bağlıdır. Ayrıca, bir tayinde gözlemlenen antikor pozitifliği insidansı; numune alma, numune toplama zamanlaması, eş zamanlı tıbbi ürünler ve altta yatan hastalıklar gibi birçok faktörden etkilenebilir. Bu nedenlerle, ZALTRAP'a karşı antikor insidansı ile diğer ilaçlara karşı antikor insidansının karşılaştırılması yanıltıcı olabilir.

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 bildirilmesi 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

Her 2 haftada bir 7 mg/kg veya her 3 haftada bir 9 mg/kg'ı aşan dozlarda verilen afliberseptin güvenliliği üzerine bilgi bulunmamaktadır. Bu dozlarda en yaygın olarak gözlemlenen advers reaksiyonlar, terapötik dozlarda gözlemlenenlerle benzerdir.

ZALTRAP doz aşımına karşı spesifik bir antidot yoktur. Doz aşımı vakaları, özellikle hipertansiyon ve proteinürinin izlenmesi ve tedavisine ilişkin uygun destekleyici ölçümlerle yönetilmelidir. Hasta, gelişebilecek advers reaksiyonları izlemek için yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8)

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar, diğer antineoplastik ajanlar
ATC kodu: L01XX44

Etki mekanizması

Vasküler endotelial büyüme faktörü A ve B (VEGF-A, VEGF-B) ve plasental büyüme faktörü (PIGF); endotel hücreler için güçlü mitojenik, kemotaktik ve vasküler permeabilite faktörleri olarak etki edebilen anjiyogenik faktörlerin VEGF ailesinin üyeleridir. VEGF-A, endotel hücrelerin yüzeyinde bulunan iki tirozin kinaz reseptörü VEGFR-1 ve VEGFR-2 aracılığıyla etki eder. PIGF ve VEGF-B yalnızca, lökositlerin yüzeyinde de bulunan VEGFR-1'e bağlanır. Bu reseptörlerin VEGF-A tarafından aşırı aktivasyonu, patolojik neovaskülarizasyon ve aşırı vasküler permeabilite ile sonuçlanabilir. PIGF de patolojik neovaskülarizasyon ve enflamatuvar hücrelerin tümörlerin içine toplanmasıyla bağlantılıdır.

Bilimsel literatürde VEGF TRAP olarak da bilinen aflibersept, insan IgG1'in Fc porsiyonunda birleşmiş insan VEGF reseptörleri 1 ve 2'nin hücre dışı bölgelerinde VEGF-bağlayıcı porsiyonlardan oluşan bir rekombinant füzyon proteindir. Aflibersept, Çin hamsteri over (CHO) K-1 memeli hücresi ekspresyon sisteminde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir. Aflibersept, 97 kilo dalton (kDa) protein molekül ağırlığına sahip ve toplam moleküler kütlenin ilave %15'ini oluşturarak toplam 115 kDa moleküler ağırlık sağlayan glikozilasyon içeren dimerik bir glikoproteindir.

Aflibersept, doğal reseptörlerine göre daha yüksek bir afiniteyle, ilgili ligandlar PIGF ve VEGF-B'ye ek olarak, VEGF-A'ya da bağlanan, çözünür bir tuzak reseptör olarak etki eder. Aflibersept, ligand tuzak olarak davranarak, endojen ligandların aynı türden reseptörlere bağlanmasını önler ve böylece reseptör aracılı sinyali bloke eder.

Aflibersept VEGF reseptörlerinin aktivasyonunu ve endotelial hücrelerin proliferasyonunu bloke eder, böylece tümörlere oksijen ve besin sağlayan yeni damarların büyümesini inhibe eder.

Aflibersept; tayin edilebilir biyolojik aktivitesi olmayan, stabil, inert bir kompleks oluşturmak üzere, insan VEGF-A (denge ayrışma sabiti K_D ; VEGF-A₁₆₅ için 0,5 pM ve VEGF-A₁₂₁ için 0,36 pM), insan PIGF (PIGF-2 için K_D 39 pM) ve insan VEGF-B'ye (K_D 1,92 pM) bağlanır.

Farmakodinamik etkiler

Ksenotransplant veya allotransplant tümörler taşıyan farelere aflibersept uygulaması, çeşitli kanser tiplerinin büyümesini inhibe etmiştir.

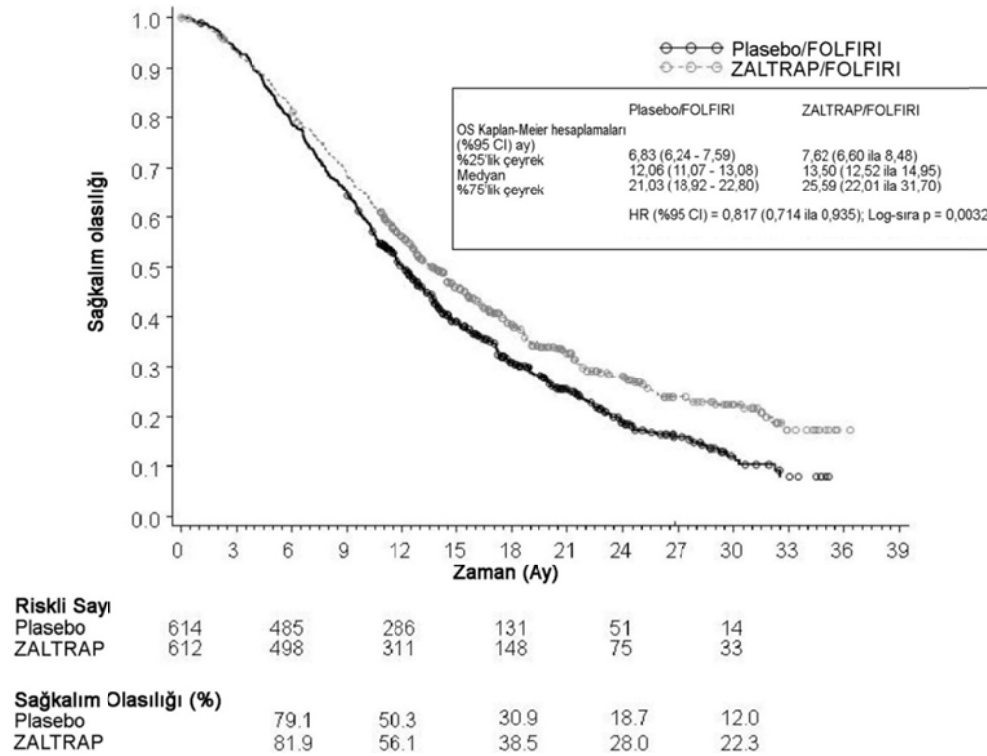
Klinik etkililik ve güvenlilik

ZALTRAP'ın etkililiği ve güvenliliği, önceden bevasizumab içeren veya içermeyen okzaliptatin bazlı tedavi görmüş metastatik kolorektal kanserli hastalarda yapılan, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Toplam 1226 hasta, 5-fluorourasil artı irinotekan (FOLFIRI) ile kombine olarak ZALTRAP (N=612; 1. günde 1 saatlik intravenöz infüzyon ile 4 mg/kg) veya plasebo (N=614) almak üzere randomize edilmiştir (1:1) [FOLFIRI: 1. günde Y hattı kullanılarak, aynı anda 90 dakikalık 180 mg/m² irinotekan intravenöz infüzyon ve 2 saatlik 400 mg/m² folinik asit (dl rasemik) intravenöz infüzyondur. Bunu, 400 mg/m² 5-FU intravenöz bolus ve ardından 46 saat boyunca 2400 mg/m² 5-FU sürekli intravenöz infüzyon izler]. Her iki kolda tedavi siklusları 2 haftada bir tekrarlanır. Hastalar, hastalığın progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar tedavi edilmiştir. Primer etkililik sonlanım noktası tüm sağkalımdır. Tedavi ataması, ECOG performans durumuyla (0, 1, 2) ve önceden bevasizumab ile tedavi olup olmamasına göre (evet veya hayır) derecelendirilmiştir.

Tedavi kolları arasında demografi iyi dengelenmiştir (yaş, ırk, ECOG performans durumu ve önceki bevasizumab durumu). Çalışmada randomize edilen 1226 hastanın medyan yaşları 61'dir; %58,6'sı erkektir; %97,8'inin eşik değer ECOG performans durumu (PS) 0 veya 1'dir ve %2,2'sinin baz değer ECOG performans durumu (PS) 2'dir. 1226 randomize hasta arasında, plasebo/FOLFIRI ve ZALTRAP/FOLFIRI rejimleriyle tedavi edilen hastaların sırasıyla %89,4'ü ve %90,2'si metastatik/ileri evrede, önceden okzaliptatin bazlı kombinasyon kemoterapisi almışlardır. Hastaların yaklaşık %10'u (sırasıyla plasebo/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %10,4'ü ve ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi edilen hastaların %9,8'i) önceden okzaliptatin bazlı adjuvan kemoterapi almış

olup, bu hastalarda adjuvan kemoterapi sırasında veya adjuvan kemoterapinin tamamlanmasından sonraki 6 ay içinde progresyon görülmüştür. Okzaliptatin bazlı rejimler 373 hastada (%30,4) bevasizumab ile kombine olarak uygulanmıştır. Plasebo/FOLFIRI rejimine karşı ZALTRAP/FOLFIRI rejimi için tüm etkililik sonuçları Şekil 1 ve Tablo 1’de özetlenmiştir.

Şekil 1 – Toplam sağkalım (ay) – Tedavi Grubu Kaplan-Meier eğrileri– ITT popülasyonu



Tablo 2 - Ana Etkililik Sonlanım Noktaları^a – ITT popülasyonu

	Plasebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Toplam Sağkalım (OS)		
Ölüm olaylarının sayısı, n (%)	460 (%74,9)	403 (%65,8)
Medyan toplam sağkalım (%95 CI) (ay)	12,06 (11,07 ila 13,08)	13,50 (12,52 ila 14,95)
Katmanlı risk oranı (%95 CI)	0,817 (0,714 ila 0,935)	
Sınıflandırılmış log-sıra testi p-değeri	0,0032	
Progresyonsuz Sağkalım (PFS) ^b		
Olay sayısı, n (%)	454 (%73,9)	393 (%64,2)
Medyan PFS (%95 CI) (ay)	4,67 (4,21 ila 5,36)	6,90 (6,51 ila 7,20)
Katmanlı risk oranı (%95 CI)	0,758 (0,661 ila 0,869)	

	Plasebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Katmanlı log-sıra testi p-değeri	0,00007	
Toplam Yanıt Oranı (CR+PR) (%95 CI) (%) ^c	11.1 (8,5 ila 13,8)	19,8 (16,4 ila 23,2)
Katmanlı Cochran-Mantel-Haenszel testi p-değeri	0,0001	
^a ECOG performans durumuna (0, 1, 2) ve önceki bevasizumab tedavisine (evet, hayır) göre sınıflandırılmış.		
^b PFS (IRC ile tümör değerlendirmeye dayalı): Anlamlılık eşiği 0,0001'e ayarlanmıştır.		
^c IRC ile tüm objektif yanıt oranı		

Toplam Sağkalım (OS) ve Progresyonsuz Sağkalım (PFS) için analizler, katmanlama faktörleri ile gerçekleştirilmiştir. Önceden bevasizumab tedavisi alan hastalarda, önceden bevasizumaba maruz kalmayanlara kıyasla, ZALTRAP/FOLFIRI rejimi ile tedavi etkisinde heterojenlik belirtisi olmaksızın (anlamlı olmayan etkileşim testi) OS üzerine sayısal olarak daha düşük tedavi etkisi bildirilmiştir.

Önceden bevasizumab maruziyeti olan hastalarda elde edilen sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 3 – Önceden bevasizumab maruziyeti ile OS ve PFS ^a – ITT popülasyonu

	Plasebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Toplam Sağkalım		
Önceden bevasizumab alan hastalar (n (%))	187 (%30,5)	186 (%30,4)
Medyan OS (%95 CI) (ay)	11,7 (9,96 ila 13,77)	12,5 (10,78 ila 15,47)
Risk oranı (%95 CI)	0,862 (0,676 ila 1,100)	
Önceden bevasizumab almamış olan hastalar (n (%))	427 (%69,5)	426 (%69,6)
Medyan OS (%95 CI) (ay)	12,4 (11,17 ila 13,54)	13,9 (12,72 ila 15,64)
Risk oranı (%95 CI)	0,788 (0,671 ila 0,925)	
Progresyonsuz Sağkalım		
Önceden bevasizumab alan hastalar (n (%))	187 (%30,5)	186 (%30,4)
Medyan PFS (%95 CI) (ay)	3,9 (3,02 ila 4,30)	6,7 (5,75 ila 8,21)
Risk oranı (%95 CI)	0,661 (0,512 ila 0,852)	
Önceden bevasizumab almamış olan hastalar (n (%))	427 (%69,5)	426 (%69,6)
Medyan PFS (%95 CI) (ay)	5,4 (4,53 ila 5,68)	6,9 (6,37 ila 7,20)
Risk oranı (%95 CI)	0,797 (0,679 ila 0,936)	
^a IVRS başına tayin edildiği gibi		

OS ve PFS için ECOG PS ile de analizler yürütülmüştür. Toplam sağkalımın risk oranı (%95 CI) ECOG performans durumu 0 için 0,77 (0,64 ila 0,93) ve ECOG performans durumu 1 için 0,87 (0,71 ila 1,06) olmuştur. Progresyonsuz sağkalımın tehlike oranı (%95

CI) ECOG performans durumu 0 için 0,76 (0,63 ila 0,91) ve ECOG performans durumu 1 için 0,75 (0,61 ila 0,92) olmuştur.

Önceden bevasizumab tedavisi alan veya almayan hastalarda, adjuvan tedavi sırasında veya tedavinin 6 ayı içinde ilerleme gösteren hastalar hariç, post-hoc analizleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 4 – Adjuvan hastalar hariç post-hoc analizleri^{a,b}

	Plasebo/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
Yalnızca adjuvan hariç önceden bevasizumab alan hastalar (n (%))	179 (%32,5)	177 (%32,1)
Medyan toplam sağkalım (%95 CI) (ay)	11,7 (9,66 ila 13,27)	13,8 (11,01 ila 15,87)
Risk oranı (%95 CI)	0,812 (0,634 ila 1,042)	
Medyan PFS (%95 CI) (ay)	3,9 (3,02 ila 4,30)	6,7 (5,72 ila 8,21)
Risk oranı (%95 CI)	0,645 (0,498 ila 0,835)	
Yalnızca adjuvan hariç önceden bevasizumab almayan hastalar (n (%))	371 (%67,5)	375 (%67,9)
Medyan toplam sağkalım (%95 CI) (ay)	12,4 (11,17 ila 13,54)	13,7 (12,71 ila 16,03)
Risk oranı (%95 CI)	0,766 (0,645 ila 0,908)	
Medyan PFS (%95 CI) (ay)	5,3 (4,50 ila 5,55)	6,9 (6,24 ila 7,20)
Risk oranı (%95 CI)	0,777 (0,655 ila 0,921)	
^a IVRS başına tayin edildiği gibi		
^b ITT popülasyonunda adjuvan tedavi sırasında veya tedavinin 6 ayı içerisinde progresyon gösteren hastalar hariç tüm sağkalım, 0,78 (0,68 ila 0,90) düzeyinde bir Hazard Ratio (HR) (% 95 CI) ortaya koymuştur [medyan OS (%95 CI); plasebo/FOLFIRI ile 11,9 ay (10,88 ila 13,01) ve ZALTRAP/FOLFIRI ile 13,8 ay (12,68 ila 15,44)]		

Toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım için; yaş (<65; ≥65), cinsiyet, yalnızca karaciğer metastazı varlığı, önceden görülen hipertansiyon ve etkilenen organ sayısı gibi faktörlere göre yapılmış olan diğer alt grup analizleri, plasebo/FOLFIRI rejimine göre ZALTRAP/FOLFIRI rejimi lehinde bir tedavi etkisi ortaya koymuştur.

Toplam sağkalım alt grup analizlerinde, ZALTRAP/FOLFIRI tedavisi alan <65 ve ≥65 yaş hastalarda tüm popülasyonla tutarlı bir fayda gözlemlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, kolon ve rektum adenokarsinomunda pediyatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde ZALTRAP ile çalışma yürütülmesi zorunluluğuna muafiyet getirmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için Bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Aşağıda tanımlanan farmakokinetik özellikler büyük oranda, çeşitli tiplerde ilerlemiş maligniteye sahip 1507 hastadan alınan verilerle yapılmış bir popülasyon farmakokinetiği analizinden alınmıştır.

Emilim

Klinik öncesi tümör modellerinde, biyolojik olarak aktif aflibersept dozları, VEGF-bağlı afliberseptten fazla dolaşıma giren serbest aflibersept konsantrasyonlarını oluşturmak için gerekli dozlarla ilişkili bulunmuştur. VEGF-bağlı afliberseptinin dolaşımdaki konsantrasyonları, en uygun VEGF bağlanana kadar, aflibersept dozu ile birlikte artar. Aflibersept dozunda ilave artışlar, dolaşımdaki serbest aflibersept konsantrasyonlarında dozla ilişkili artışlara yol açmıştır, ancak VEGF-bağlı aflibersept konsantrasyonunda yalnızca çok küçük ilave artışlar olmuştur.

Hastalarda ZALTRAP, VEGF-bağlı afliberseptle karşılaştırıldığında dolaşımdaki serbest afliberseptte fazlalık olan, iki haftada bir intravenöz 4 mg/kg dozunda uygulanır.

Önerilen iki haftada bir 4 mg/kg'lık doz rejiminde, serbest aflibersept konsantrasyonu temelde birikim olmaksızın, ikinci tedavi siklusunda kararlı durum düzeylerine yakın bulunmuştur (ilk uygulamaya kıyasla kararlı durumda birikim oranı 1,2'dir).

Dağılım

Kararlı durumda serbest afliberseptin dağılım hacmi yaklaşık 8 litredir.

Biyotransformasyon

Bir protein olduğundan aflibersept ile metabolizma çalışmaları yürütülmemiştir. Afliberseptin küçük peptitlere ve bireysel amino asitlere bozunması beklenir.

Eliminasyon

Serbest aflibersept esas olarak stabil, inaktif bir kompleks oluşturmak için endojen VEGF'ye bağlanarak atılır. Diğer büyük proteinlerde olduğu gibi, hem serbest hem de bağlı afliberseptin proteolitik katabolizma gibi diğer biyolojik mekanizmalarla daha yavaş bir şekilde atılması beklenmektedir.

2 mg/kg'dan daha yüksek dozlarda, serbest aflibersept klerensi 6 günlük terminal yarılanma ömrü ile yaklaşık 1,0 L/gün'dür.

Yüksek molekül ağırlıklı proteinler böbrekler yoluyla atılmaz, bu nedenle afliberseptin böbrekler yoluyla eliminasyonunun minimum olması beklenir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Hedef aracılı ilaç dispozisyonu ile tutarlı olarak, serbest aflibersept 2 mg/kg'ın altındaki dozlarda, muhtemelen afliberseptin endojen VEGF'ye yüksek afiniteli bağlanmasına bağlı olarak, daha hızlı bir klerens (doğrusal olmayan) sergiler. 2 ila 9 mg/kg doz aralığında gözlemlenen doğrusal klerens, muhtemelen protein katabolizması gibi doyurulabilir olmayan biyolojik mekanizmalar yoluyla gerçekleşmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar

Serbest afliberseptin farmakokinetiği üzerinde yaşın etkisi bulunmamaktadır.

İrk

Popülasyon analizinde ırk etkisi tanımlanmamıştır.

Cinsiyet

Kadınlara göre erkeklerde %15,5 daha yüksek klerens ve %20,6 daha yüksek dağılım hacmi ile serbest afliberseptin klerens ve hacminin bireyler arası değişkenliğinin açıklanmasında cinsiyet en önemli eş değişkendir. Bu farklılıklar kilo bazlı dozlamaya bağlı maruziyeti etkilemez ve cinsiyete dayalı doz modifikasyonu gerektirmez.

Ağırlık

Ağırlığın serbest afliberseptin klerensi ve dağılım hacmi üzerinde, ≥ 100 kg üzerindeki hastalarda aflibersept maruziyetinde %29 artış ile sonuçlanan bir etkisi olmuştur.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ZALTRAP ile yapılmış resmi çalışma bulunmamaktadır. Çeşitli tiplerde ilerlemiş malignitesi olan, kemoterapili veya kemoterapisiz, ZALTRAP alan 1507 hastadan alınan verilerle yapılan bir popülasyon farmakokinetiği analizinde, hafif karaciğer yetmezliği olan 63 hasta (total bilirubin $>1-1,5$ x ULN (normalin üst limiti) ve herhangi bir AST) ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan 5 hasta (total bilirubin $>1,53$ x ULN (normalin üst limiti) ve herhangi bir AST) ZALTRAP ile tedavi edilmiştir. Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan bu hastalarda, aflibersept klerensi üzerinde bir etki görülmemiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için (total bilirubin >3 x ULN (normalin üst limiti) ve herhangi bir AST) veri bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ZALTRAP ile yapılmış resmi çalışma bulunmamaktadır. Çeşitli tiplerde ilerlemiş malignitesi olan, kemoterapili veya kemoterapisiz, ZALTRAP alan 1507 hastadan alınan verilerle bir popülasyon farmakokinetiği analizi yapılmıştır. Bu popülasyon; hafif böbrek yetmezliği olan 549 hasta (CL_{CR} 50-80 ml/dakika), orta dereceli böbrek yetmezliği olan 96 hasta (CL_{CR} 30-50 ml/dakika) ve şiddetli böbrek yetmezliği olan 5 hastayı ($CL_{CR} <30$ ml/dakika) içermektedir. Bu popülasyon farmakokinetiği analizi, 4 mg/kg ZALTRAP dozunda, çalışılan tüm popülasyonla karşılaştırıldığında, orta dereceli ve hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda, serbest afliberseptin klerensinde veya sistemik maruziyette (EAA) klinik olarak anlamlı farklılıklar ortaya koymamıştır. Mevcut verilerin çok sınırlı olması nedeniyle, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için bir sonuca varılamamaktadır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan az sayıdaki hastada ilaç maruziyeti, böbrek fonksiyonu normal olan hastalardaki ile benzer bulunmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvan toksikolojisi ve farmakolojisi

Sinomolgus maymunlarına 6 aya kadar haftada bir/iki haftada bir intravenöz aflibersept uygulaması; kemik (büyüme plağı ve aksiyel ve apendiküler iskelet üzerindeki etkiler), burun boşluğu, böbrek, yumurtalık ve böbreküstü bezinde değişimlere yol açmıştır. Aflibersept ile ilişkili bulguların çoğu, terapötik dozlardaki hastalarınkine yakın plazma maruziyetlerine uygun olarak test edilen en düşük dozda belirtilmiştir. Aflibersept ile oluşan etkilerin çoğu, iskelet ve burun boşluğu bulguları hariç olmak üzere, 5 aylık ilaçsız dönemden sonra tersine çevrilebilir olmuştur. Bulguların çoğunun, afliberseptin farmakolojik etkinliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Aflibersept uygulaması, tavşanlarda yara iyileşmesinde gecikme ile sonuçlanmıştır. Tam kalınlıklı eksizyonel ve insizyonel cilt yarası modellerinde aflibersept uygulaması; fibröz yanıtı, neovaskülarizasyonu, epidermal hiperplazi/re-epitelizasyonu ve gerilme dayanımını düşürmüştür. Aflibersept, normotansif kemirgenlerde kan basıncını yükseltmiştir.

Karsinojenez ve mutajenez

Afliberseptin karsinojenitesi ve mutajenitesini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

Fertilite bozukluğu

Hayvanlarda afliberseptin fertilite üzerine etkisini değerlendiren spesifik çalışmalar bulunmamaktadır.

Ancak yürütülen bir tekrarlı doz çalışmasından elde edilen sonuçlar, afliberseptin üreme fonksiyonu ve fertiliteyi etkileme potansiyeline sahip olduğunu ileri sürmektedir. Cinsel olgunluğa erişmiş dişi sinomolgus maymunlarında, over fonksiyonu ve foliküler gelişimin inhibisyonu kanıtlanmıştır. Bu hayvanlar ayrıca normal menstrüel sikluslarını da kaybetmişlerdir. Cinsel olgunluğa erişmiş erkek sinomolgus maymunlarında, sperm motilitesinde azalma ve spermatozoa morfolojik anormali insidansında artış gözlenmiştir. Bu etkilerle ilişkili olarak hastalar için maruziyet sınırı bulunmamıştır. Bu etkiler son enjeksiyondan sonraki 8-18 hafta içinde tamamen geri dönmüştür.

Üreme ve gelişimsel toksikoloji

Hamile tavşanlara organogenez periyodu sırasında (gebeliğin 6 ila 18. günlerinde) her 3 günde bir intravenöz olarak, her iki haftada bir insanlara uygulanan doz olan 4 mg/kg'ın yaklaşık 1 ila 15 katı dozlarda uygulandığında, afliberseptin embriyotoksik ve teratojenik olduğu gösterilmiştir. Gözlemlenen etkiler; maternal vücut ağırlığında düşüş, fetal rezorpsiyon sayısında artış ve eksternal, visceral ve iskeletle ilgili fetal malformasyon insidansında artıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz
Sodyum klorür
Sodyum sitrat dihidrat
Sitrik asit monohidrat
Polisorbat 20
Sodyum fosfat dibazik heptahidrat
Sodyum fosfat monobazik monohidrat
Sodyum hidroksit ve/veya hidroklorik asit (pH ayarlaması için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışması bulunmadığı için, bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında tıbbi ürün veya çözücülerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon

36 ay

İnfüzyon torbasında seyreltildikten sonra

Ürünün kimyasal ve fiziksel saklama süresi ve koşulları, 2°C ila 8°C'de 24 saat ve 25°C'de 8 saat için kanıtlanmıştır.

Mikrobiyolojik açıdan, infüzyon çözeltisi derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacaksa, saklama süresi ve şartları kullanıcının sorumluluğunda olup, seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik şartlarda yapıldığında, 2°-8°C'de 24 saatten uzun olamaz.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C – 8°C).

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Ürünün seyreltme sonrası saklama koşulları için Bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

- Flanşlı tıpa ve flip-off kapakla kapatılmış ve kaplı sızdırmazlık diski yerleştirilmiş 10 ml şeffaf borosilikat cam flakonda (tip I) 8 ml konsantre çözelti. Ambalaj büyüklüğü; 1 flakon.

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

ZALTRAP; steril, koruyucu içermeyen ve pirojenik olmayan konsantre bir çözeltidir. Bu nedenle infüzyonluk çözelti, bir sağlık çalışanı tarafından, güvenlik prosedürleri ve aseptik teknik kullanılarak hazırlanmalıdır.

Koruyucu araçların, personel koruyucu ekipmanların (eldivenler vs.) kullanımı ve hazırlama prosedürleri dikkate alınarak ZALTRAP'ın kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması

- Kullanım öncesinde ZALTRAP flakonu görsel olarak incelenmelidir. Konsantre çözelti berrak olmalı ve partikül içermemelidir.
- Hasta için gereken doza göre, flakondan gerekli hacimde ZALTRAP konsantre çözeltisi çekilir. İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması için birden fazla flakona ihtiyaç duyulabilir.
- Çekilen ürün, gerekli uygulama hacmine, infüzyon için 9 mg/ml (% 0,9) sodyum klorür çözeltisi veya %5 glukoz çözeltisi ile seyreltilir. İntravenöz infüzyon için final ZALTRAP konsantrasyonu 0,6 mg/ml – 8 mg/ml aflibersept aralığında tutulmalıdır.
- PVC içeren DEHP infüzyon torbaları veya poliolefin infüzyon torbaları kullanılmalıdır.
- Seyreltilmiş çözelti kullanım öncesinde partikül maddeleri ve renk kaybı için görsel olarak incelenmelidir. Herhangi bir renk kaybı veya parçacıklı madde gözlemlenirse, hazırlanan çözelti atılmalıdır.
- ZALTRAP, tek kullanımlık bir flakondur. İlk delinmesinden sonra flakona tekrar giriş yapmayınız. Kullanılmayan konsantre çözelti atılmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No:193 Levent
34394 Şişli-İstanbul
Tel: 0 212 339 10 00
Faks: 0 212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

2016/239

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

06.04.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

06.04.2016