

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 25 mg aflibercepta*.

Jedna bočica s 4 ml koncentrata sadrži 100 mg aflibercepta.

Jedna bočica s 8 ml koncentrata sadrži 200 mg aflibercepta.

* Aflibercept se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA na ekspresijskom sustavu stanica sisavaca K-1 iz jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka bočica od 4 ml sadrži 0,484 mmol natrija što odgovara 11,118 mg natrija i svaka bočica od 8 ml sadrži 0,967 mmola natrija što odgovara 22,236 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Koncentrat je bistra, bezbojna do blijedožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ZALTRAP je u kombinaciji s kemoterapijom irinotekanom/5-fluorouracilom/folnom kiselinom (FOLFIRI) indiciran u liječenju odraslih osoba s metastatskim kolorektalnim karcinomom (MKRK) u kojih je bolest rezistentna na ili je napredovala nakon liječenja protokolom koji sadrži oksaliplatin.

4.2 Doziranje i način primjene

ZALTRAP se mora primjenjivati pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u primjeni antitumorskih lijekova.

Doziranje

Preporučena doza lijeka ZALTRAP, primijenjena u obliku intravenske infuzije tijekom 1 sata, iznosi 4 mg/kg tjelesne težine, a nakon nje se primjenjuje protokol FOLFIRI. To se smatra jednim ciklusom liječenja.

Protokol FOLFIRI koji se primjenjuje uključuje intravensku infuziju irinotekana u dozi od 180 mg/m² tijekom 90 minuta i intravensku infuziju folne kiseline (dl racemična) u dozi od 400 mg/m² tijekom 2 sata, koje se primjenjuju 1. dana istodobno kroz Y-liniju, nakon čega slijedi intravenska bolusna injekcija 5-fluorouracila (5-FU) u dozi od 400 mg/m², a nakon nje kontinuirana intravenska infuzija 5-FU u dozi od 2400 mg/m² tijekom 46 sati.

Ciklus liječenja ponavlja se svaka 2 tjedna.

Liječenje lijekom ZALTRAP treba nastaviti do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Prilagodba doze

Liječenje lijekom ZALTRAP mora se prekinuti u slučaju (vidjeti dio 4.4):

- teškog krvarenja
- gastrointestinalne perforacije
- stvaranja fistule
- hipertenzije koja se ne može adekvatno kontrolirati antihipertenzivima ili pojave hipertenzivne krize ili hipertenzivne encefalopatije
- zatajenja srca i smanjene ejekcijske frakcije
- arterijskih tromboembolijskih događaja (ATE)
- venskih tromboembolijskih događaja stupnja 4 (uključujući plućnu emboliju)
- nefrotskog sindroma ili trombotičke mikroangiopatije (TMA)
- teških reakcija preosjetljivosti (uključujući bronhospazam, dispneju, angioedem i anafilaksiju) (vidjeti dio 4.3 i 4.4)
- otežanog zacjeljivanja rana koje zahtijeva medicinsku intervenciju
- sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) (poznat i kao sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS))

Primjena lijeka ZALTRAP mora se privremeno prekinuti najmanje 4 tjedna prije elektivnog kirurškog zahvata (vidjeti dio 4.4).

ZALTRAP/FOLFIRI - Odgoda liječenja ili prilagodba doze	
Neutropenija ili trombocitopenija (vidjeti dio 4.4 i 4.8).	Primjenu protokola ZALTRAP/FOLFIRI treba odgoditi dok broj neutrofila ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ili broj trombocita $\geq 75 \times 10^9/l$.
Neutropenijska vrućica ili neutropenijska sepsa	U sljedećim ciklusima treba smanjiti dozu irinotekana za 15-20%. Ako se ponovno javi, doze bolusne injekcije i infuzije 5-FU u sljedećim ciklusima treba smanjiti za dodatnih 20%. Ako se ponovno javi nakon smanjenja doze irinotekana i 5-FU, treba razmotriti smanjenje doze lijeka ZALTRAP na 2 mg/kg. Može se razmotriti primjena stimulirajućeg faktora kolonije granulocita (G-CSF).
Blage do umjerene reakcije preosjetljivosti na ZALTRAP (uključujući crvenilo uz osjećaj vrućine, osip, urtikariju i pruritus) (vidjeti dio 4.4).	Infuziju treba privremeno prekinuti dok se reakcija ne povuče. Prema kliničkoj indikaciji može se primijeniti liječenje kortikosteroidima i/ili antihistaminicima. U sljedećim se ciklusima može razmotriti premedikacija kortikosteroidima i/ili antihistaminicima.
Teške reakcije preosjetljivosti (uključujući bronhospazam, dispneju, angioedem i anafilaksiju) (vidjeti dio 4.3 i 4.4).	Treba obustaviti primjenu protokola ZALTRAP/FOLFIRI i primijeniti odgovarajuće liječenje.

ZALTRAP - Odgoda liječenja i prilagodba doze	
Hipertenzija (vidjeti dio 4.4).	<p>Primjenu lijeka ZALTRAP treba privremeno prekinuti dok se hipertenzija ne stavi pod kontrolu.</p> <p>U slučaju povrata medicinski značajne ili teške hipertenzije, unatoč optimalnom liječenju, ZALTRAP treba privremeno prekinuti dok se hipertenzija ne stavi pod kontrolu, a dozu u sljedećim ciklusima smanjiti na 2 mg/kg.</p>
Proteinurija (vidjeti dio 4.4).	<p>Primjenu lijeka ZALTRAP treba privremeno prekinuti kada je proteinurija ≥ 2 grama u 24 sata i nastaviti kada proteinurija bude < 2 grama u 24 sata.</p> <p>U slučaju ponovne pojave, liječenje treba prekinuti dok proteinurija ne bude < 2 grama u 24 sata, a zatim smanjiti dozu na 2 mg/kg.</p>
Prilagodba doze protokola FOLFIRI pri primjeni u kombinaciji s lijekom ZALTRAP	
Teški stomatitis i sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	Treba smanjiti dozu bolusne injekcije i infuzije 5-FU za 20%.
Teški proljev	<p>Treba smanjiti dozu irinotekana za 15-20%.</p> <p>Ako se u sljedećem ciklusu ponovno pojavi težak proljev, dozu bolusne injekcije i infuzije 5-FU također treba smanjiti za 20%.</p> <p>Ako se težak proljev nastavi i nakon tih smanjenja, treba obustaviti primjenu protokola FOLFIRI.</p> <p>Po potrebi se mogu uvesti liječenje antidijaroicima i rehidracija.</p>

Za dodatne toksičnosti povezane s irinotekanom, 5-FU ili folnom kiselinom vidjeti važeći Sažetak opisa svojstava lijeka za svaki od navedenih lijekova.

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe

U pivotalnom ispitivanju MKRK-a 28,2% bolesnika bilo je u dobi ≥ 65 i < 75 godina, a 5,4% bolesnika bilo je u dobi ≥ 75 godina. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka ZALTRAP u starijih osoba.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena službena ispitivanja lijeka ZALTRAP u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Klinički podaci pokazuju da nije potrebna prilagodba doze aflibercepta u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Nema podataka o primjeni aflibercepta u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena službena ispitivanja lijeka ZALTRAP u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Klinički podaci pokazuju da nije potrebna prilagodba početne doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije su vrlo ograničeni; stoga te bolesnike treba liječiti s oprezom.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka ZALTRAP u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji metastatskog kolorektalnog karcinoma.

Način primjene

ZALTRAP se primjenjuje isključivo u obliku intravenske infuzije tijekom razdoblja od 1 sata. Zbog hiperosmolalnosti (1000 mOsmol/kg) ZALTRAP koncentrata, nerazrijeđeni ZALTRAP koncentrat ne

smije se primijeniti brzom niti bolusnom intravenskom injekcijom. ZALTRAP se ne smije primijeniti u obliku intravitrealne injekcije (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Jedna bočica koncentrata za otopinu za infuziju namijenjena je isključivo za jednokratnu (jednodoznu) uporabu.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene, kao i o setovima za infuziju za primjenu lijeka, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aflibercept ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Oftalmološka/intravitrealna primjena, zbog hiperosmotskih svojstava lijeka ZALTRAP (vidjeti dio 4.4).

Za kontraindikacije povezane s lijekovima protokola FOLFIRI (irinotekanom, 5-FU ili folnom kiselinom) vidjeti važeći Sažetak opisa svojstava lijeka za svaki od tih lijekova.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvarenje

U bolesnika liječenih afliberceptom prijavljen je povećan rizik od krvarenja, uključujući teške i ponekad smrtonosne događaje krvarenja (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba motriti zbog moguće pojave znakova i simptoma gastrointestinalnog krvarenja ili drugog teškog krvarenja. Aflibercept se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim krvarenjem (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI prijavljena je trombocitopenija. Preporučuje se kontrola kompletne krvne slike (KKS) i broja trombocita na početku liječenja, prije početka svakog ciklusa aflibercepta i kada je to klinički potrebno. Primjenu protokola ZALTRAP/FOLFIRI treba odgoditi dok broj trombocita ne bude $\geq 75 \times 10^9/l$ (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalna perforacija

U bolesnika liječenih afliberceptom prijavljena je gastrointestinalna perforacija, uključujući smrtonosnu gastrointestinalnu perforaciju (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba motriti zbog moguće pojave znakova i simptoma gastrointestinalne perforacije. U bolesnika u kojih dođe do gastrointestinalne perforacije treba obustaviti liječenje afliberceptom (vidjeti dio 4.2).

Stvaranje fistule

U bolesnika liječenih afliberceptom došlo je do stvaranja fistula na mjestima unutar probavnog sustava i izvan njega (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika u kojih nastane fistula treba obustaviti liječenje afliberceptom (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija

U bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI primijećen je povećan rizik od hipertenzije stupnja 3-4 (uključujući hipertenziju i jedan slučaj esencijalne hipertenzije) (vidjeti dio 4.8).

Prije početka liječenja afliberceptom postojeću hipertenziju treba adekvatno regulirati. Ako hipertenziju nije moguće adekvatno regulirati, ne smije se započinjati liječenje afliberceptom. Preporučuje se kontrolirati krvni tlak svaka dva tjedna, uključujući prije svake primjene aflibercepta ili prema kliničkoj potrebi tijekom liječenja. U slučaju razvoja hipertenzije tijekom liječenja

afliberceptom treba regulirati krvni tlak odgovarajućom antihipertenzivnom terapijom te redovito kontrolirati krvni tlak. U slučaju povrata medicinski značajne ili teške hipertenzije, unatoč optimalnom liječenju, treba privremeno prekinuti liječenje afliberceptom dok se hipertenzija ne stavi pod kontrolu, a dozu aflibercepta u sljedećim ciklusima smanjiti na 2 mg/kg. Primjenu aflibercepta treba trajno prekinuti ako se hipertenziju ne može adekvatno liječiti antihipertenzivima ili smanjenjem doze aflibercepta te u slučaju hipertenzivne krize ili hipertenzivne encefalopatije (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija može prouzročiti egzacerbaciju podležće kardiovaskularne bolesti. Potreban je pojačani oprez kad se ZALTRAP primjenjuje u bolesnika s klinički značajnom kardiovaskularnom bolešću u anamnezi, poput bolesti koronarnih arterija ili kongestivnog zatajenja srca. Bolesnike s kongestivnim zatajenjem srca NYHA stupnja III ili IV ne smije se liječiti lijekom ZALTRAP.

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene lijeka ZALTRAP potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Zatajenje srca i smanjena ejekcijska frakcija

Zatajenje srca i smanjena ejekcijska frakcija prijavljeni su u bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP. U bolesnika koji primaju lijek ZALTRAP potrebno je razmotriti procjenu funkcije lijeve klijetke na početku, te periodički tijekom liječenja. U bolesnika je potrebno pratiti moguće znakove i simptome zatajenja srca i smanjene ejekcijske frakcije. U bolesnika koji dožive zatajenje srca i smanjenu ejekcijsku frakciju potrebno je prekinuti liječenje lijekom ZALTRAP.

Trombotički i embolijski događaji

Arterijski tromboembolijski događaji (ATE)

U bolesnika liječenih afliberceptom primijećeni su arterijski tromboembolijski događaji (uključujući tranzitornu ishemijsku ataku, cerebrovaskularni incident, anginu pektorisa, intrakardijalni tromb, infarkt miokarda, arterijsku emboliju i ishemijski kolitis) (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika u kojih dođe do pojave arterijskog tromboembolijskog događaja treba obustaviti liječenje afliberceptom (vidjeti dio 4.2).

Venski tromboembolijski događaji (VTE)

U bolesnika liječenih afliberceptom prijavljeni su venski tromboembolijski događaji, uključujući duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (smrtonosna u manjem broju slučajeva) (vidjeti dio 4.8).

Primjenu lijeka ZALTRAP treba prekinuti u bolesnika s tromboembolijskim događajima opasnim po život (stupanj 4) (uključujući plućnu emboliju) (vidjeti dio 4.2). Bolesnike s dubokom venskom trombozom stupnja 3 treba liječiti antikoagulantnom terapijom prema kliničkoj indikaciji te nastaviti liječenje afliberceptom. U slučaju ponovne pojave unatoč odgovarajućoj antikoagulantnoj terapiji, liječenje afliberceptom treba prekinuti. Treba pomno nadzirati bolesnike s tromboembolijskim događajima stupnja 3 ili nižeg.

Proteinurija

U bolesnika liječenih afliberceptom primijećene su teška proteinurija, nefrotski sindrom i trombotička mikroangiopatija (TMA) (vidjeti dio 4.8).

Proteinuriju treba kontrolirati tako da se prije svake primjene aflibercepta provjeri mogući razvoj ili pogoršanje proteinurije analizom urina pomoću test trakica i/ili određivanjem omjera proteina i kreatinina u mokraći. U bolesnika s rezultatima analize pomoću test trakica $\geq 2+$ za proteine ili s omjerom proteina i kreatinina u mokraći > 1 ili s omjerom proteina i kreatinina > 100 mg/mmol treba izvršiti 24-satno prikupljanje mokraće.

Primjenu aflibercepta treba prekinuti kada je proteinurija u 24 sata ≥ 2 grama i ponovno uvesti kada proteinurija u 24 sata bude < 2 grama. U slučaju ponovne pojave, primjenu treba prekinuti dok

proteinurija ne bude < 2 grama u 24 sata, a zatim smanjiti dozu na 2 mg/kg. U bolesnika u kojih dođe do razvoja nefrotskog sindroma ili trombotičke mikroangiopatije treba obustaviti liječenje afliberceptom (vidjeti dio 4.2).

Neutropenija i neutropenijske komplikacije

U bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI primijećena je povišena incidencija neutropenijskih komplikacija (neutropenijske vrućice i neutropenijske infekcije) (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se kontrola kompletne krvne slike (KKS) i diferencijalne krvne slike na početku liječenja i prije početka svakog ciklusa aflibercepta. Primjenu protokola ZALTRAP/FOLFIRI treba odgoditi dok broj neutrofila ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (vidjeti dio 4.2). Može se razmotriti terapijska primjena G-CSF kod prve pojave neutropenije stupnja ≥ 3 i sekundarna profilaksa u bolesnika u kojih postoji povećan rizik od neutropenijskih komplikacija.

Proljev i dehidracija

U bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI primijećena je povećana incidencija teškog proljeva (vidjeti dio 4.8).

Prema potrebi treba prilagoditi doze protokola FOLFIRI (vidjeti dio 4.2) i uvesti liječenje antidijaroičima te rehidraciju.

Reakcije preosjetljivosti

U pivotalnom ispitivanju bolesnika s MKRK-om prijavljene su teške reakcije preosjetljivosti u bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI (vidjeti dio 4.8).

U slučaju teške reakcije preosjetljivosti (uključujući bronhospazam, dispneju, angioedem i anafilaksiju) treba obustaviti liječenje afliberceptom i primijeniti odgovarajuće mjere liječenja (vidjeti dio 4.2).

U slučaju blage do umjerene reakcije preosjetljivosti na ZALTRAP (uključujući crvenilo praćeno osjećajem vrućine, osip i pruritus) treba privremeno prekinuti primjenu aflibercepta dok se reakcija ne povuče. Može se započeti liječenje kortikosteroidima i/ili antihistaminicima ako je klinički indicirano. U sljedećim se ciklusima može razmotriti premedikacija kortikosteroidima i/ili antihistaminicima (vidjeti dio 4.2). Potreban je oprez kod ponovnog liječenja bolesnika u kojih su se prethodno javljale reakcije preosjetljivosti jer je u nekih bolesnika opažena ponovna pojava reakcija preosjetljivosti unatoč provedenoj profilaksi, uključujući i primjenu kortikosteroida.

Otežano zacjeljivanje rana

Aflibercept je u životinjskim modelima otežao zacjeljivanje rana (vidjeti dio 5.3).

Kod primjene aflibercepta prijavljena je mogućnost otežanog zacjeljivanja rane (dehiscijencija rane, iscjedak iz anastomoze) (vidjeti dio 4.8).

Primjena aflibercepta mora se privremeno prekinuti najmanje 4 tjedna prije elektivnog kirurškog zahvata.

Preporučuje se ne započinjati liječenje afliberceptom barem 4 tjedna nakon većeg kirurškog zahvata i dok kirurška rana u potpunosti ne zacijeli. Za manje kirurške zahvate, poput uvođenja centralnog venskog katetera, biopsije i vađenja zuba, aflibercept se može (ponovno) početi primjenjivati nakon što kirurška rana u potpunosti zacijeli. Treba prekinuti primjenu aflibercepta u bolesnika s otežanim zacjeljivanjem rana koje zahtijevaju medicinsku intervenciju (vidjeti dio 4.8).

Osteonekroza čeljusti

U bolesnika s karcinomom koji su liječeni lijekom Zaltrap prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti, pri čemu je nekoliko bolesnika prethodno ili istodobno liječeno intravenskim bisfosfonatima, za koje je osteonekroza čeljusti identificiran rizik. Potreban je oprez kod istodobne ili uzastopne primjene lijeka Zaltrap i intravenskih bisfosfonata.

Invazivni stomatološki zahvati također su identificirani faktor rizika. Prije početka liječenja lijekom Zaltrap treba razmotriti provođenje stomatološkog pregleda i primjerenih preventivnih stomatoloških mjera. U bolesnika koji su primali ili primaju intravenske bisfosfonate treba, ako je moguće, izbjegavati invazivne stomatološke zahvate (vidjeti dio 4.8).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

PRES nije prijavljen u pivotalnom ispitivanju faze III u bolesnika s MKRK-om. U drugim je ispitivanjima PRES prijavljen u bolesnika liječenih afliberceptom u monoterapiji i u kombinaciji s drugim kemoterapijama (vidjeti dio 4.8).

PRES se može manifestirati promjenom mentalnog statusa, napadajem, mučninom, povraćanjem, glavoboljom ili smetnjama vida. Dijagnoza PRES-a potvrđuje se magnetskom rezonancijom (MR) mozga.

U bolesnika u kojih se razvije PRES treba obustaviti liječenje afliberceptom (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

U starijih osoba u dobi od ≥ 65 godina postoji povećan rizik od proljeva, omaglice, astenije, gubitka tjelesne težine i dehidracije. Preporučuje se pažljivo praćenje kako bi se brzo mogli otkriti i liječiti znakovi i simptomi proljeva i dehidracije te kako bi se umanjio mogući rizik (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje bubrežne funkcije

Podaci o primjeni aflibercepta u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije su vrlo ograničeni. Nije potrebno prilagođavati dozu aflibercepta (vidjeti dio 4.2, 4.8 i 5.2).

Opće stanje i popratne bolesti

U bolesnika s ECOG statusom ≥ 2 ili značajnim popratnim bolestima može postojati povećan rizik od lošeg kliničkog ishoda, pa te bolesnike treba pažljivo motriti zbog moguće pojave ranih znakova kliničkog pogoršanja.

Neodobrena intravitrealna primjena

ZALTRAP je hiperosmotska otopina čija formulacija nije kompatibilna s intraokularnim okruženjem. ZALTRAP se ne smije primijeniti u obliku intravitrealne injekcije (vidjeti dio 4.3).

Zaltrap sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži do 22 mg natrija po bočici, što odgovara 1,1% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Populacijska farmakokinetička analiza i usporedbe između ispitivanja nisu otkrile nikakve farmakokinetičke interakcije između aflibercepta i protokola FOLFIRI.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Ženama reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da izbjegavaju trudnoću za vrijeme liječenja lijekom ZALTRAP te ih je potrebno upoznati s mogućim rizicima za plod. Žene reproduktivne dobi liječene lijekom ZALTRAP moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon posljednje doze liječenja.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni aflibercepta u trudnica. Istraživanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Budući da je angiogeneza ključna za razvoj ploda, inhibicija angiogeneze nakon primjene lijeka ZALTRAP može štetno utjecati na trudnoću. ZALTRAP se smije primjenjivati samo ako moguća korist liječenja opravdava mogući rizik tijekom trudnoće. Ako bolesnica zatrudni dok uzima ZALTRAP, mora biti upoznata s mogućim rizicima za plod.

Dojenje

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak lijeka ZALTRAP na stvaranje majčinog mlijeka, njegova prisutnost u majčinu mlijeku ni njegovi učinci na dojenče.

Nije poznato izlučuje li se aflibercept u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojeno dijete. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za majku, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili privremeno ili trajno prekinuti liječenje lijekom ZALTRAP.

Plodnost

Na temelju rezultata istraživanja na majmunima, postoji vjerojatnost štetnog utjecaja liječenja afliberceptom na plodnost u muškaraca i žena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ZALTRAP ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rukuju strojevima ako primijete simptome koji im utječu na vid, koncentraciju ili sposobnost reagiranja (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene lijeka ZALTRAP u kombinaciji s protokolom FOLFIRI ocijenjena je u ispitivanju faze III u kojem je sudjelovalo 1216 bolesnika prethodno liječenih zbog metastatskog kolorektalnog karcinoma, od kojih je njih 611 primalo ZALTRAP u dozi od 4 mg/kg svaka dva tjedna (jedan ciklus), a 605 protokol placebo/FOLFIRI. Bolesnici su primili medijan od 9 ciklusa liječenja protokolom ZALTRAP/FOLFIRI.

Najčešće nuspojave (svih stupnjeva, incidencija $\geq 20\%$) čija je prijavljena incidencija u skupini koja je primala protokol ZALTRAP/FOLFIRI bila najmanje 2% veća od one u skupini koja je primala protokol placebo/FOLFIRI, navedene prema učestalosti u padajućem nizu, bile su leukopenija, proljev, neutropenija, proteinurija, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), stomatitis, umor, trombocitopenija, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT), hipertenzija, gubitak tjelesne težine, smanjen tek, epistaksa, bol u abdomenu, disfoniya, povišene vrijednosti kreatinina u serumu i glavobolja (vidjeti Tablicu 1).

Najčešće prijavljene reakcije stupnja 3-4 (incidencija $\geq 5\%$) za koje je prijavljena incidencija u skupini koja je primala protokol ZALTRAP/FOLFIRI bila najmanje 2% veća od one u skupini koja je primala protokol placebo/FOLFIRI, navedene prema učestalosti u padajućem nizu, bile su neutropenija, proljev, hipertenzija, leukopenija, stomatitis, umor, proteinurija i astenija (vidjeti Tablicu 1).

Najčešće nuspojave koje su dovele do trajnog prekida liječenja u $\geq 1\%$ bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI bili su vaskularni poremećaji (3,8%), uključujući hipertenziju (2,3%), infekcije (3,4%), astenija/umor (1,6%, 2,1%), proljev (2,3%), dehidracija (1%), stomatitis (1,1%), neutropenija (1,1%), proteinurija (1,5%) i plućna embolija (1,1%).

Tablični zbirni prikaz nuspojava

Nuspojave i laboratorijska odstupanja prijavljena u bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI u usporedbi s bolesnicima koji su primali protokol placebo/FOLFIRI navedeni su u Tablici 1 prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Nuspojave u Tablici 1 definirane su kao bilo koja klinička nuspojava ili laboratorijsko odstupanje za koje je u

ispitivanju MKRK-a incidencija (svih stupnjeva) bila $\geq 2\%$ veća u skupini liječenoj afliberceptom u usporedbi s incidencijom u skupini koja je primala placebo, uključujući nuspojave koje nisu dosegle ovu graničnu vrijednost, ali su odgovarale anti-VEGF razredu i primijećene su u bilo kojem ispitivanju aflibercepta. Intenzitet nuspojava stupnjevan je prema verziji 3.0 Općih kriterija toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (NCI CTC) (stupanj $\geq 3 = G \geq 3$). U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost pojavljivanja temelji se na svim stupnjevima, a definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 - Nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI u ispitivanju MKRK-a

Organski sustav	Nuspojava	
	Svi stupnjevi	Stupnjevi ≥ 3
Učestalost		
Infekcije i infestacije		
vrlo često	infekcija (1)	infekcija (1)
često	neutropenijska infekcija/sepsa (1) infekcija mokraćnih putova nazofaringitis	neutropenijska infekcija/sepsa (1)
manje često		infekcija mokraćnih putova
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
vrlo često	leukopenija (2) neutropenija (1),(2) trombocitopenija (2)	leukopenija (2) neutropenija (2)
često	neutropenijska vrućica	neutropenijska vrućica trombocitopenija (2)
Poremećaji imunološkog sustava		
često	preosjetljivost (1)	
manje često		preosjetljivost (1)
Poremećaji metabolizma i prehrane		
vrlo često	smanjen tek gubitak tjelesne težine	
često	dehidracija (1)	dehidracija (1) smanjen tek gubitak tjelesne težine
Srčani poremećaji		
manje često	zatajenje srca	
rijetko	smanjena ejekcijska frakcija	
Poremećaji živčanog sustava		
vrlo često	Glavobolja	
često		glavobolja
manje često	PRES (1),(4)	PRES (1),(4)
Krvožilni poremećaji		
vrlo često	hipertenzija (1) krvarenje (1)	hipertenzija
često	arterijska tromboembolija (1) venska tromboembolija (1)	arterijska tromboembolija (1) venska tromboembolija (1) krvarenje (1)
nepoznato	aneurizme i disekcije arterije	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
vrlo često	dispneja epistaksa disfonija	

često	orofaringealna bol rinoreja	
manje često		dispneja epistaksa disfonija orofaringealna bol
Poremećaji probavnog sustava		
vrlo često	proljev (1) stomatitis bol u abdomenu bol u gornjem dijelu abdomena	proljev (1) stomatitis
često	rektalno krvarenje fistula (1) aftozni stomatitis hemoroidi proktalgija zubobolja	bol u abdomenu bol u gornjem dijelu abdomena
manje često	gastrointestinalna perforacija (1)	gastrointestinalna perforacija (1) rektalno krvarenje fistula (1) aftozni stomatitis proktalgija
Poremećaji jetre i žuči		
vrlo često	povišene vrijednosti AST-a (2) povišene vrijednosti ALT-a (2)	
često		povišene vrijednosti AST-a (2) povišene vrijednosti ALT-a (2)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
vrlo često	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	
često	hiperpigmentacija kože	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske
manje često	otežano zacjeljivanje rana (1)	otežano zacjeljivanje rana (1)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
manje često	osteonekroza čeljusti	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
vrlo često	proteinurija (1),(3) povišene vrijednosti kreatinina u serumu	
često		proteinurija (1),(3)
manje često	nefrotski sindrom (1) trombotička mikroangiopatija (1)	nefrotski sindrom (1) trombotička mikroangiopatija (1)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
vrlo često	astenična stanja	astenična stanja
<p>Napomena: Nuspojave se prijavljuju prema verziji MEDDRA13.1 Medicinskog rječnika za regulatorne poslove, a stupnjuju prema verziji 3.0 NCI CTC-a.</p> <p>(1) Vidjeti "Opis odabranih nuspojava" u ovome dijelu</p> <p>(2) Na temelju laboratorijskih vrijednosti (postoci u bolesnika u kojih su provedene laboratorijske procjene)</p> <p>(3) Skup kliničkih i laboratorijskih podataka</p> <p>(4) Nije prijavljeno u ispitivanju MKRK-a; međutim, PRES je prijavljen u bolesnika iz drugih ispitivanja koji su liječeni afliberceptom u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim kemoterapijama, osim protokola FOLFIRI</p>		

U pivotalnom ispitivanju MKRK-a u $\geq 20\%$ bolesnika pojavili su se anemija, mučnina, povraćanje, konstipacija, alopecija, povišene vrijednosti alkalne fosfataze i hiperbilirubinemija. Te su nuspojave bile slične u obje skupine, a njihova incidencija u skupini liječenoj protokolom ZALTRAP/FOLFIRI nije bila $\geq 2\%$ veća od incidencije u skupini koja je primala placebo.

Opis odabranih nuspojava

Krvarenje

U bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP postoji povećan rizik od krvarenja, uključujući teške i ponekad smrtonosne događaje krvarenja. U pivotalnom ispitivanju u bolesnika s MKRK-om epizode krvarenja (svih stupnjeva) bile su prijavljene u 37,8% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 19,0% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Najčešće prijavljen oblik krvarenja bila je blaga epistaksa (stupnja 1-2), koja se javila u 27,7% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI. Krvarenje stupnja 3-4, uključujući gastrointestinalno krvarenje, hematuriju i postproceduralno krvarenje, prijavljeno je u 2,9% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI te 1,7% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. U drugim je ispitivanjima u bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP primijećeno teško intrakranijalno krvarenje i plućno krvarenje/hemoptiza, uključujući smrtno slučajeve (vidjeti dio 4.4).

Gastrointestinalna perforacija

U bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP prijavljena je gastrointestinalna perforacija, uključujući smrtonosnu gastrointestinalnu perforaciju. U pivotalnom ispitivanju u bolesnika s MKRK-om gastrointestinalna perforacija (svih stupnjeva) bila je prijavljena u 3 od 611 bolesnika (0,5%) liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 3 od 605 bolesnika (0,5%) koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Gastrointestinalne perforacije stupnja 3-4 javile su se u sva 3 bolesnika (0,5%) liječena protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 2 bolesnika (0,3%) koja su primala protokol placebo/FOLFIRI. U tri placebo kontrolirana klinička ispitivanja faze III (populacije s kolorektalnim karcinomom, karcinomom gušterače i karcinomom pluća) incidencija gastrointestinalnih perforacija (svih stupnjeva) iznosila je 0,8% u bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP i 0,3% u bolesnika koji su primali placebo. Gastrointestinalne perforacije stupnja 3-4 javile su se u 0,8% bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP te u 0,2% bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

Stvaranje fistula

U bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP došlo je do stvaranja fistula na mjestima unutar probavnog sustava i izvan njega. U pivotalnom ispitivanju u bolesnika s MKRK-om fistule (analne, enterovezikalne, enterokutane, kolovaginalne i crijevne) su prijavljene u 9 od 611 bolesnika (1,5%) liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 3 od 605 bolesnika (0,5%) koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Do stvaranja gastrointestinalnih fistula stupnja 3 došlo je u 2 bolesnika liječena lijekom ZALTRAP (0,3%) te u 1 bolesnika koji je primao placebo (0,2%). U tri placebo kontrolirana klinička ispitivanja faze III (populacije s kolorektalnim karcinomom, karcinomom gušterače i karcinomom pluća) incidencija fistula (svih stupnjeva) iznosila je 1,1% u bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP i 0,2% u bolesnika koji su primali placebo. Fistule stupnja 3-4 nastale su u 0,2% bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP te u 0,1% bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

Hipertenzija

U pivotalnom ispitivanju u bolesnika s MKRK-om hipertenzija (svih stupnjeva) je prijavljena u 41,2% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 10,7% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. U bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI primijećen je povećan rizik od hipertenzije stupnja 3-4 (uključujući hipertenziju i jedan slučaj esencijalne hipertenzije). Hipertenzija stupnja 3 (koja zahtijeva prilagođavanje postojeće antihipertenzivne terapije ili liječenje više nego jednim lijekom) prijavljena je u 1,5% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI te u 19,1% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI. Hipertenzija stupnja 4 (hipertenzivna kriza) prijavljena je u 1 bolesnika (0,2%) liječenog protokolom ZALTRAP/FOLFIRI. Među bolesnicima liječenima protokolom ZALTRAP/FOLFIRI u kojih se razvila hipertenzija stupnja 3-4, u njih 54% je ona nastupila tijekom prva dva ciklusa liječenja (vidjeti dio 4.4).

Trombotički i embolijski događaji

Arterijski tromboembolijski događaji

U pivotalnom ispitivanju u bolesnika s MKRK-om arterijski tromboembolijski događaji (uključujući tranzitornu ishemijsku ataku, cerebrovaskularni incident, anginu pektoris, intrakardijalni tromb, infarkt miokarda, arterijsku emboliju i ishemijski kolitis) prijavljeni su u 2,6% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 1,5% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Događaji stupnja 3-4 javili su se u 11 bolesnika (1,8%) liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 3 bolesnika (0,5%) koja su primala protokol placebo/FOLFIRI. U tri placebo kontrolirana klinička ispitivanja faze III (populacije s kolorektalnim karcinomom, karcinomom gušterače i karcinomom pluća) incidencija arterijskih tromboembolijskih događaja (svih stupnjeva) iznosila je 2,3% u bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP i 1,7% u bolesnika koji su primali placebo. Arterijski tromboembolijski događaji stupnja 3-4 javili su se u 1,7% bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP te u 1,0% bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

Venski tromboembolijski događaji

VTE uključuju duboku vensku trombozu i plućnu emboliju. U pivotalnom ispitivanju u bolesnika s MKRK-om venski tromboembolijski događaji svih stupnjeva javili su se u 9,3% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 7,3% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Venski tromboembolijski događaji stupnja 3-4 javili su se u 7,9% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 6,3% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Plućna embolija javila se u 4,6% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 3,5% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. U tri placebo kontrolirana klinička ispitivanja faze III (populacije s kolorektalnim karcinomom, karcinomom gušterače i karcinomom pluća) incidencija venskih tromboembolijskih događaja (svih stupnjeva) iznosila je 7,1% u bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP i 7,1% u bolesnika koji su primali placebo.

Proteinurija

U pivotalnom ispitivanju u bolesnika s MKRK-om proteinurija (prikupljeno iz kliničkih i laboratorijskih podataka) je prijavljena u 62,2% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 40,7% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Proteinurija stupnja 3-4 javila se u 7,9% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 1,2% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Nefrotski sindrom je nastupio u 2 bolesnika (0,5%) liječena protokolom ZALTRAP/FOLFIRI, no ni u jednog bolesnika koji je primao protokol placebo/FOLFIRI. Jednom je bolesniku s proteinurijom i hipertenzijom liječenom protokolom ZALTRAP/FOLFIRI dijagnosticirana trombotička mikroangiopatija (TMA). U tri placebo kontrolirana klinička ispitivanja faze III (populacije s kolorektalnim karcinomom, karcinomom gušterače i karcinomom pluća) incidencija nefrotskog sindroma iznosila je 0,5% u bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP i 0,1% u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

Neutropenija i neutropenijske komplikacije

U pivotalnom ispitivanju u bolesnika s MKRK-om neutropenija (svih stupnjeva) je prijavljena u 67,8% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 56,3% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Neutropenija stupnja 3-4 primijećena je u 36,7% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 29,5% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Najčešća neutropenijska komplikacija stupnja 3-4 bila je neutropenijska vrućica, koja se javila u 4,3% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 1,7% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Neutropenijska infekcija/sepsa stupnja 3-4 javila se u 1,5% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 1,2% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI (vidjeti dio 4.4).

Infekcije

Infekcije su se češće javljale u bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI (svi stupnjevi: 46,2%; stupanj 3-4: 12,3%) nego u bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI (svi stupnjevi: 32,7%; stupanj 3-4: 6,9%), uključujući infekciju mokraćnih putova, nazofaringitis, infekciju gornjih dišnih putova, upalu pluća, infekciju na mjestu katetera i infekciju zuba.

Proljev i dehidracija

U pivotalnom ispitivanju u bolesnika s MKRK-om proljev (svih stupnjeva) je primijećen u 69,2% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 56,5% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Dehidracija (svih stupnjeva) je primijećena u 9,0% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 3,0% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Proljev stupnja 3-4 prijavljen je u 19,3% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 7,8% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Dehidracija stupnja 3-4 prijavljena je u 4,3% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 1,3% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI (vidjeti dio 4.4).

Reakcije preosjetljivosti

U pivotalnom ispitivanju u bolesnika s MKRK-om teške reakcije preosjetljivosti prijavljene su u 0,3% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 0,5% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI (vidjeti dio 4.4).

Otežano zacjeljivanje rana

Liječenje lijekom ZALTRAP može otežati zacjeljivanje rana (dehiscijencija rane, iscjedak iz anastomoze). U pivotalnom ispitivanju u bolesnika s MKRK-om otežano zacjeljivanje rana bilo je prijavljeno u 3 bolesnika (0,5%) liječena protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 5 bolesnika (0,8%) koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Otežano zacjeljivanje rana stupnja 3 prijavljeno je u 2 bolesnika (0,3%) liječena protokolom ZALTRAP/FOLFIRI, no ni u jednog bolesnika koji je primao protokol placebo/FOLFIRI. U tri placebo kontrolirana klinička ispitivanja faze III (populacije s kolorektalnim karcinomom, karcinomom gušterače i karcinomom pluća) incidencija otežanog zacjeljivanja rana (svih stupnjeva) iznosila je 0,5% u bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP i 0,4% u bolesnika koji su primali placebo. Otežano zacjeljivanje rana stupnja 3-4 javilo se u 0,2% bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP, no ni u jednog bolesnika koji je primao placebo (vidjeti dio 4.4).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

PRES nije prijavljen u pivotalnom ispitivanju faze III u kojem su sudjelovali bolesnici s MKRK-om. U drugim je ispitivanjima PRES prijavljen u bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP u monoterapiji (0,5%) te u kombinaciji s drugim kemoterapijama (vidjeti dio 4.4).

Dodatne nuspojave i laboratorijska odstupanja (svih stupnjeva) prijavljena u $\geq 5\%$ više bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI u odnosu na bolesnike koji su primali protokol placebo/FOLFIRI

Sljedeće nuspojave i laboratorijska odstupanja (svih stupnjeva) prijavljena su u $\geq 5\%$ više bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI u odnosu na bolesnike koji su primali protokol placebo/FOLFIRI (navedene prema učestalosti u padajućem nizu): leukopenija (svi stupnjevi: 78,3% naspram 72,4%; stupanj 3-4: 15,6% naspram 12,2%), povišene vrijednosti AST-a (svi stupnjevi: 57,5% naspram 50,2%; stupanj 3-4: 3,1% naspram 1,7%), stomatitis (svi stupnjevi: 50,1% naspram 32,9%; stupanj 3-4: 12,8% naspram 4,6%), umor (svi stupnjevi: 47,8% naspram 39,0%; stupanj 3-4: 12,6% naspram 7,8%), trombocitopenija (svi stupnjevi: 47,4% naspram 33,8%; stupanj 3-4: 3,3% naspram 1,7%), povišene vrijednosti ALT-a (svi stupnjevi: 47,3% naspram 37,1%; stupanj 3-4: 2,7% naspram 2,2%), smanjen tek (svi stupnjevi: 31,9% naspram 23,8%; stupanj 3-4: 3,4% naspram 1,8%), gubitak tjelesne težine (svi stupnjevi: 31,9% naspram 14,4%; stupanj 3-4: 2,6% naspram 0,8%), disfonija (svi stupnjevi: 25,4% naspram 3,3%; stupanj 3-4: 0,5% naspram 0), glavobolja (svi stupnjevi: 22,3% naspram 8,8%; stupanj 3-4: 1,6% naspram 0,3%), astenija (svi stupnjevi: 18,3% naspram 13,2%; stupanj 3-4: 5,1% naspram 3,0%), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (svi stupnjevi: 11,0% naspram 4,3%; stupanj 3-4: 2,8% naspram 0,5%) hiperpigmentacija kože (svi stupnjevi: 8,2% naspram 2,8%; stupanj 3-4: 0 naspram 0).

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena sigurnost primjene u pedijatrijskoj populaciji.

Druge posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Od 611 bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI u pivotalnom ispitivanju u bolesnika s MKRK-om, njih 172 (28,2%) bila su u dobi ≥ 65 i < 75 godina, a 33 bolesnika (5,4%) bila su u dobi

od ≥ 75 godina. U starijih osoba (≥ 65 godina) može postojati veća vjerojatnost nuspojava. Incidencija proljeva, omaglice, astenije, smanjenja tjelesne težine i dehidracije bila je $\geq 5\%$ veća u starijih nego u mlađih bolesnika. Starije osobe treba pažljivo motriti zbog razvoja proljeva i moguće dehidracije (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

U tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja faze III nuspojave u bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP koji su na početku liječenja imali blago oštećenje bubrežne funkcije (N=352) bile su usporedive s nuspojavama primijećenima u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (N=642). Liječnikom ZALTRAP liječen je mali broj bolesnika koji su na početku liječenja imali umjereno/teško oštećenje bubrežne funkcije (N=49). U tih su bolesnika događaji nevezani uz bubrege u načelu bili usporedivi između bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i onih s normalnom bubrežnom funkcijom, izuzevši $> 10\%$ veću incidenciju dehidracije (svih stupnjeva) (vidjeti dio 4.4).

Imunogenost

Kao i svi terapijski proteini, ZALTRAP može imati imunogeno djelovanje.

Ukupno je u svim onkološkim kliničkim ispitivanjima u testu protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibody*, ADA) primijećena podjednaka incidencija odgovora s niskim titrom protutijela na lijek (nakon početka ispitivanja) i u bolesnika koji su primali placebo i u bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP (3,3% naspram 3,8%). Odgovor s visokim titrom protutijela na aflibercept nije utvrđen ni u jednoga bolesnika. Sedamnaest (17) bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP (1,6%) i dva (2) bolesnika koja su primala placebo također su imali pozitivan nalaz testa na neutralizirajuća protutijela. U pivotalnom ispitivanju u bolesnika s MKRK-om pozitivni odgovori u ADA testu primijećeni su u većem broju u bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI [18/526 (3,4%)] nego u onih liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI [8/521 (1,5%)]. U pivotalnom ispitivanju u bolesnika s MKRK-om pozitivni nalazi testa na neutralizirajuća protutijela također su primijećeni u većem broju u bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI [2/526 (0,38%)] nego u onih liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI [1/521 (0,19%)]. Nije primijećen učinak na farmakokinetički profil aflibercepta u bolesnika s pozitivnim nalazima testa imunogenosti.

S obzirom na slične rezultate ADA testa u bolesnika koji primaju placebo ili ZALTRAP, stvarna incidencija imunogenosti kod primjene lijeka ZALTRAP utemeljena na tim testovima vjerojatno je precijenjena.

Podaci o imunogenosti uvelike ovise o osjetljivosti i specifičnosti testa. Osim toga, na primijećenu incidenciju pozitivnih nalaza testa na protutijela može utjecati nekoliko čimbenika, uključujući rukovanje uzorkom, vrijeme prikupljanja uzorka, istodobno primijenjene lijekove i osnovnu bolest. Iz tog razloga usporedba incidencije protutijela na ZALTRAP s incidencijom protutijela na druge lijekove može navesti na krivi trag.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema podataka o sigurnosti aflibercepta primijenjenog u dozama višima od 7 mg/kg svaka 2 tjedna ili 9 mg/kg svaka 3 tjedna. Najčešće prijavljene nuspojave pri tim dozama slične su nuspojavama primijećenima kod primjene terapijske doze.

Ne postoji specifičan protulijek za predoziranje lijekom ZALTRAP. Slučajeve predoziranja treba zbrinuti uvođenjem odgovarajućih suportivnih mjera, osobito kad je u pitanju praćenje i liječenje hipertenzije i proteinurije. Bolesnik mora ostati pod strogim liječničkim nadzorom kako bi se uočile moguće nuspojave (vidjeti dio 4.8).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX44

Mehanizam djelovanja

Vaskularni endotelni faktor rasta A i B (engl. *vascular endothelial growth factor A and B*, VEGF-A, VEGF-B) i placentarni faktor rasta (engl. *placental growth factor*, PlGF) članovi su VEGF obitelji angiogenih faktora koji mogu djelovati kao snažni mitogeni, kemotaktični i faktori vaskularne propusnosti za endotelne stanice. VEGF-A djeluje putem dviju receptorskih tirozin kinaza, VEGFR-1 i VEGFR-2, koje se nalaze na površini endotelnih stanica. PlGF i VEGF-B vežu se samo za VEGFR-1, koji se nalazi i na površini leukocita. Ako VEGF-A previše aktivira te receptore, može doći do patološke neovaskularizacije i prekomjerne vaskularne propusnosti. PlGF se također povezuje s patološkom neovaskularizacijom i uključivanjem upalnih stanica u tumore.

Aflibercept, u znanstvenoj literaturi poznat i kao VEGF TRAP, je rekombinantni fuzijski protein koji se sastoji od dijelova izvanstaničnih domena humanih VEGF receptora 1 i 2 spojenih za dio Fc humanog IgG1 koji na sebe vezuju VEGF. Aflibercept se proizvodi rekombinantnom DNA tehnologijom na ekspresijskom sustavu stanica sisavaca K-1 iz jajnika kineskog hrčka (CHO). Aflibercept je dimerički glikoprotein proteinske molekularne težine 97 kilodaltona (kDa), a sadrži glikozilaciju koja čini dodatnih 15% ukupne molekularne mase, pa ukupna molekularna težina iznosi 115 kDa.

Aflibercept djeluje kao topljivi lažni receptor koji se veže za VEGF-A većim afinitetom nego njegovi prirodni receptori, a veže se i za povezane ligande PlGF i VEGF-B. Djelujući kao zamka za ligande, aflibercept sprečava vezanje endogenih liganada za njima srodne receptore i tako blokira signalizaciju posredovanu receptorima.

Aflibercept blokira aktivaciju VEGF receptora i proliferaciju endotelnih stanica te tako inhibira rast novih krvnih žila koje tumore opskrbljuju kisikom i hranjivim tvarima.

Aflibercept se veže za humani VEGF-A (konstanta ravnoteže disocijacije K_D od 0,5 pM za VEGF-A₁₆₅ i 0,36 pM za VEGF-A₁₂₁), humani PlGF (K_D od 39 pM za PlGF-2) i humani VEGF-B (K_D od 1,92 pM) i tako stvara stabilan, inertan kompleks koji nema mjerljivu biološku aktivnost.

Farmakodinamički učinci

Primjena aflibercepta u miševa s ksenotransplantacijskim i alotransplantacijskim tumorima inhibirala je rast različitih vrsta raka.

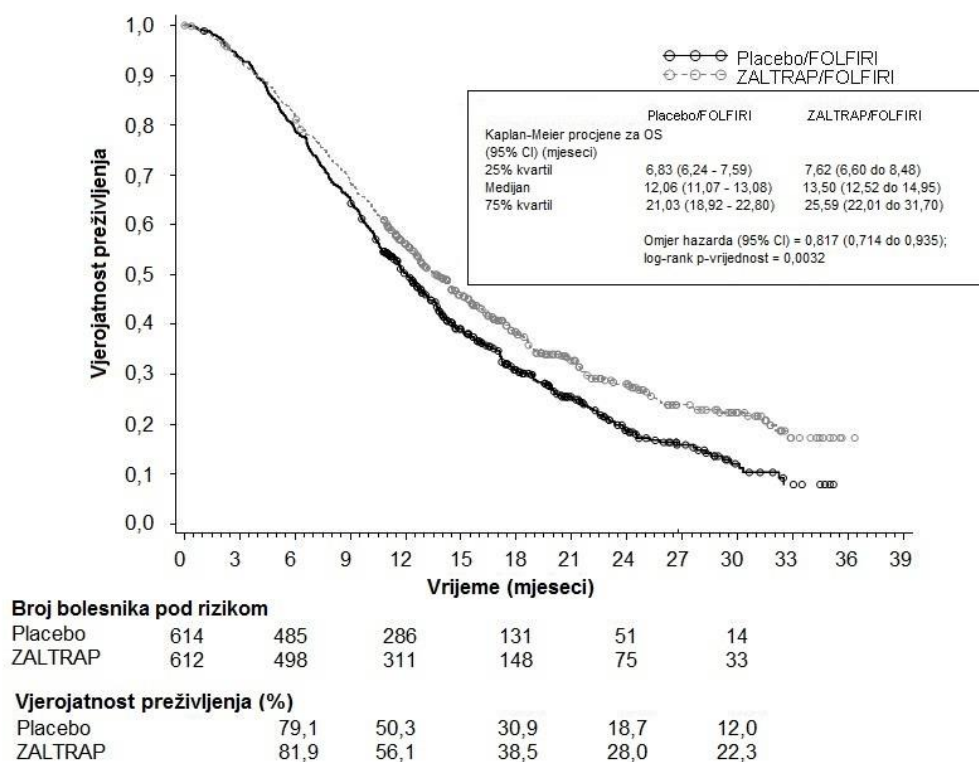
Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka ZALTRAP ocijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su prethodno bili liječeni terapijom na bazi oksaliplatina, uz prethodnu primjenu bevacizumaba ili bez nje. Ukupno je 1226 bolesnika randomizirano (1:1) da primaju ili ZALTRAP (N=612; 4 mg/kg u obliku jednosatne intravenske infuzije primijenjene 1. dana) ili placebo (N=614) u kombinaciji s 5-fluorouracilom i irinotekanom [FOLFIRI: intravenska infuzija irinotekana u dozi od 180 mg/m² tijekom 90 minuta i intravenska infuzija folne kiseline (dl racemična) u dozi od 400 mg/m² tijekom 2 sata, koje se primjenjuju istodobno kroz Y-liniju 1. dana, nakon čega slijedi intravenska bolusna injekcija 5-FU u dozi od 400 mg/m², a zatim kontinuirana intravenska infuzija 5-FU u dozi od 2400 mg/m² tijekom 46 sati]. Ciklusi liječenja su u obje skupine ponavljani svaka 2 tjedna. Bolesnici su liječeni do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje. Liječenje je dodijeljeno prema stratifikaciji na temelju ECOG statusa (0 naspram 1 naspram 2) i prethodnog liječenja bevacizumabom (da ili ne).

Bolesnici su bili ravnomjerno raspoređeni u skupine s obzirom na demografske karakteristike (dob, rasa, ECOG status i status prethodnog liječenja bevacizumabom). Medijan dobi 1226 bolesnika randomiziranih u ispitivanju iznosio je 61 godinu, 58,6% ispitanika bili su muškarci, u 97,8% bolesnika je početni ECOG funkcionalni status bio 0 ili 1, a u 2,2% bolesnika je početni ECOG status bio 2. Od 1226 randomiziranih bolesnika, njih 89,4% koji su primali protokol placebo/FOLFIRI i 90,2% liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI prethodno je primalo kombiniranu kemoterapiju na bazi oksaliplatinu za metastatsku/uznapredovalu bolest. Približno je 10% bolesnika (10,4% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI i 9,8% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI) prethodno primalo adjuvantnu kemoterapiju na bazi oksaliplatinu, a bolest im je progredirala tijekom ili unutar 6 mjeseci nakon završetka adjuvantne kemoterapije. Protokoli na bazi oksaliplatinu primijenjeni su u kombinaciji s bevacizumabom u 373 bolesnika (30,4%).

Ukupni rezultati djelotvornosti za protokol ZALTRAP/FOLFIRI u usporedbi s protokolom placebo/FOLFIRI sažeti su na Slici 1 i u Tablici 2.

Slika 1 – Ukupno preživljenje (mjeseci) – Kaplan-Meierove krivulje prema ispitanjivoj skupini – ITT populacija (populacija svih uključenih bolesnika)



Tablica 2 - Glavne mjere ishoda za djelotvornost^a – ITT populacija

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Ukupno preživljenje (OS)		
Broj smrtnih događaja, n(%)	460 (74,9%)	403 (65,8%)
Medijan ukupnog preživljenja (95% CI) (mjeseci)	12,06 (11,07 do 13,08)	13,50 (12,52 do 14,95)
Stratificirani omjer hazarda (95% CI)	0,817 (0,714 do 0,935)	
p-vrijednost stratificiranog log-rang testa	0,0032	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) ^b		
Broj događaja, n(%)	454 (73,9%)	393 (64,2%)
Medijan PFS-a (95% CI) (mjeseci)	4,67 (4,21 do 5,36)	6,90 (6,51 do 7,20)
Stratificirani omjer hazarda (95% CI)	0,758 (0,661 do 0,869)	
p-vrijednost stratificiranog log-rang testa	0,00007	
Stopa ukupnog odgovora (CR+PR) (95% CI) (%) ^c	11,1 (8,5 do 13,8)	19,8 (16,4 do 23,2)
p-vrijednost stratificiranog Cochran-Mantel- Haenszelovog testa	0,0001	

^a Stratificirano na temelju ECOG statusa (0 naspram 1 naspram 2) i prethodnog liječenja bevacizumabom (da naspram ne).

^b PFS (na temelju procjene tumora od strane neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva): prag značajnosti iznosi 0,0001

^c Ukupna stopa objektivnog odgovora prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva

Provedene su analize OS i PFS prema faktorima stratifikacije. U bolesnika koji su prethodno liječeni bevacizumabom prijavljen je brojčano niži učinak liječenja protokolom ZALTRAP/FOLFIRI na OS nego u bolesnika koji prethodno nisu bili izloženi bevacizumabu, ali nisu pronađeni dokazi heterogenosti učinka liječenja (test interakcije nije značajan). Rezultati prema prethodnoj izloženosti bevacizumabu sažeti su u Tablici 3.

Tablica 3 - OS i PFS prema prethodnoj izloženosti bevacizumabu^a – ITT populacija

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
OS		
Bolesnici prethodno liječeni bevacizumabom (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Medijan OS-a (95% CI) (mjeseci)	11,7 (9,96 do 13,77)	12,5 (10,78 do 15,47)
Omjer hazarda (95% CI)	0,862 (0,676 do 1,100)	
Bolesnici koji prethodno nisu liječeni bevacizumabom (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Medijan OS-a (95% CI) (mjeseci)	12,4 (11,17 do 13,54)	13,9 (12,72 do 15,64)
Omjer hazarda (95% CI)	0,788 (0,671 do 0,925)	
PFS		
Bolesnici prethodno liječeni bevacizumabom (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Medijan PFS-a (95% CI) (mjeseci)	3,9 (3,02 do 4,30)	6,7 (5,75 do 8,21)
Omjer hazarda (95% CI)	0,661 (0,512 do 0,852)	
Bolesnici koji prethodno nisu liječeni bevacizumabom (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Medijan PFS-a (95% CI) (mjeseci)	5,4 (4,53 do 5,68)	6,9 (6,37 do 7,20)
Omjer hazarda (95% CI)	0,797 (0,679 do 0,936)	

^a Određeno korištenjem sustava interaktivnog glasovnog odgovora (engl. *Interactive Voice Response System*, IVRS)

Provedena je i analiza za OS i PFS prema ECOG statusu. Omjer hazarda (95% CI) za ukupno preživljenje iznosio je 0,77 (0,64 do 0,93) za ECOG status 0 i 0,87 (0,71 do 1,06) za ECOG status 1. Omjer hazarda (95% CI) preživljenja bez progresije bolesti iznosio je 0,76 (0,63 do 0,91) za ECOG status 0 i 0,75 (0,61 do 0,92) za ECOG status 1.

U Tablici 4 sažete su *post-hoc* analize u bolesnika koji prethodno jesu i u onih koji prethodno nisu liječeni bevacizumabom; u analize nisu bili uključeni bolesnici u kojih je bolest uznapredovala tijekom ili unutar 6 mjeseci od adjuvantnog liječenja.

Tablica 4 - *Post-hoc* analize u koje nisu bili uključeni adjuvantni bolesnici^{a,b}

	Placebo/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
Bolesnici koji su prethodno primali bevacizumab, izuzevši samo adjuvantno liječenje(n (%))	179 (32,5%)	177 (32,1%)
Medijan OS (95% CI) (mjeseci)	11,7 (9,66 do 13,27)	13,8 (11,01 do 15,87)
Omjer hazarda (95% CI)	0,812 (0,634 do 1,042)	
Medijan PFS-a (95% CI) (mjeseci)	3,9 (3,02 do 4,30)	6,7 (5,72 do 8,21)
Omjer hazarda (95% CI)	0,645 (0,498 do 0,835)	
Bolesnici koji prethodno nisu primali bevacizumab, izuzevši samo adjuvantno liječenje (n (%))	371 (67,5%)	375 (67,9%)
Medijan ukupnog preživljenja (95% CI) (mjeseci)	12,4 (11,17 do 13,54)	13,7 (12,71 do 16,03)
Omjer hazarda (95% CI)	0,766 (0,645 do 0,908)	
Medijan PFS-a (95% CI) (mjeseci)	5,3 (4,50 do 5,55)	6,9 (6,24 do 7,20)
Omjer hazarda (95% CI)	0,777 (0,655 do 0,921)	

^a Određeno korištenjem sustava interaktivnog glasovnog odgovora

^b OS u ITT populaciji, izuzevši bolesnike u kojih je bolest uznapredovala tijekom ili unutar 6 mjeseci od adjuvantnoga liječenja, ukazalo je na omjer hazarda (95% CI) od 0,78 (0,68 do 0,90) [medijan OS-a (95% CI) uz placebo/FOLFIRI iznosio je 11,9 mjeseci (10,88 do 13,01), a uz ZALTRAP/FOLFIRI 13,8 mjeseci (12,68 do 15,44)]

Analize ukupnog preživljenja i preživljenja bez progresije bolesti u ostalim podskupinama prema dobi (< 65; ≥ 65), spolu, prisutnosti metastaza samo u jetri, hipertenziji u anamnezi i broju zahvaćenih organa ukazale su na bolji učinak liječenja protokolom ZALTRAP/FOLFIRI nego protokolom placebo/FOLFIRI.

U analizi ukupnog preživljenja po podskupinama, u populaciji bolesnika u dobi od < 65 godina i ≥ 65 godina koji su primili protokol ZALTRAP/FOLFIRI primijećen je koristan učinak dosljedan učinku postignutom u cjelokupnoj populaciji.

Eksplorativne analize biomarkera provedene su u VELOUR ispitivanju uključujući analize RAS mutacijskog statusa u 482 od 1226 bolesnika (n=240 aflibercept; 242 placebo). U bolesnika s RAS divljim tipom tumora, omjer hazarda (95% CI) za OS bio je 0,7 (0,5-1,0) s medijanom ukupnog preživljenja od 16,0 mjeseci za bolesnike liječene afliberceptom te 11,7 mjeseci za bolesnike koji su primali placebo. Odgovarajući podaci u bolesnika s RAS mutiranim tipovima tumora pokazali su omjer hazarda za ukupno preživljenje od 0,9 (0,7-1,2) s medijanom od 12,6 mjeseci za aflibercept odnosno 11,2 mjeseca za placebo. Ti su podaci eksplorativni, a test statističke interakcije nije bio značajan (manjak dokaza za heterogenost učinka liječenja između podskupina RAS divljeg tipa i RAS mutiranog tipa).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu provođenja ispitivanja lijeka ZALTRAP u svim podskupinama pedijatrijske populacije u adenokarcinomu kolona i rektuma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva opisana u nastavku u velikoj su mjeri izvedena iz populacijske farmakokinetičke analize podataka prikupljenih u 1507 bolesnika s različitim vrstama uznapredovalih zloćudnih tumora.

Apsorpcija

U nekliničkim tumorskim modelima biološki aktivne doze aflibercepta bile su u korelaciji s dozama potrebnima za postizanje koncentracije slobodnog aflibercepta u krvotoku koja bi bila veća od koncentracije aflibercepta vezanog za VEGF. Koncentracije aflibercepta vezanog za VEGF u krvotoku povećavaju se s dozom aflibercepta sve dok većina dostupnog VEGF-a nije vezana. Daljnja povećanja doze aflibercepta dovela su do s dozom povezanog povećanja koncentracije slobodnog aflibercepta u krvotoku, ali samo do malog dodatnog povećanja koncentracije aflibercepta vezanog za VEGF.

U bolesnika se ZALTRAP primjenjuje u intravenskoj dozi od 4 mg/kg svaka dva tjedna, pri čemu se u krvotoku postižu koncentracije slobodnog aflibercepta veće od koncentracija aflibercepta vezanog za VEGF.

Pri preporučenom režimu doziranja od 4 mg/kg svaka dva tjedna koncentracije slobodnog aflibercepta do drugoga su ciklusa dosegle razinu približnu koncentracijama u stanju dinamičke ravnoteže, pri čemu je nakupljanje bilo zanemarivo (omjer nakupljanja iznosio je 1,2 u stanju dinamičke ravnoteže u odnosu na prvu primjenu).

Distribucija

Volumen distribucije slobodnog aflibercepta u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 8 litara.

Biotransformacija

Budući da je aflibercept protein, nisu provedena ispitivanja metabolizma. Očekuje se razgradnja aflibercepta u male peptide i pojedinačne aminokiseline.

Eliminacija

Klirens slobodnog aflibercepta odvija se prvenstveno vezanjem za endogeni VEGF, pri čemu nastaje stabilan i neaktivan kompleks. Kao i kod drugih velikih proteina, očekuje se sporiji klirens slobodnog i vezanog aflibercepta drugim bioloških mehanizmima, poput proteolitičkog katabolizma.

Pri dozama većim od 2 mg/kg klirens slobodnog aflibercepta iznosio je približno 1,0 l na dan, uz poluvijek od 6 dana.

Proteini visoke molekularne težine ne uklanjaju se iz tijela bubrezima, pa se očekuje minimalna eliminacija aflibercepta putem bubrega.

Linearnost/nelinearnost

U skladu s ciljno posredovanom dispozicijom lijeka, slobodni aflibercept ima brži (nelinearni) klirens pri dozama manjima od 2 mg/kg, što je vjerojatno posljedica visokog afiniteta vezivanja aflibercepta za endogeni VEGF. Linearni klirens primijećen u rasponu doza od 2 do 9 mg/kg vjerojatno je posljedica nezasićenih bioloških mehanizama eliminacije, poput proteinskog katabolizma.

Druge posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Dob nije utjecala na farmakokinetiku slobodnog aflibercepta.

Rasa

U populacijskoj analizi nije primijećen utjecaj rase.

Spol

Spol je bila najznačajnija kovarijanta kojom se mogla objasniti interindividualna varijabilnost kada su u pitanju klirens i volumen slobodnog aflibercepta; naime, u muškaraca je klirens bio 15,5% veći, a

volumen distribucije 20,6% veći nego u žena. Navedene razlike ne utječu na izloženost zbog doziranja utemeljenog na tjelesnoj težini, pa nije potrebno prilagođavati dozu na temelju spola.

Tjelesna težina

Tjelesna težina utjecala je na klirens i volumen distribucije slobodnog aflibercepta pa je u bolesnika tjelesne težine ≥ 100 kg izloženost afliberceptu bila 29% veća.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena službena ispitivanja lijeka ZALTRAP u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka prikupljenih u 1507 bolesnika s različitim vrstama uznapredovalih zloćudnih tumora koji su primali ZALTRAP u kombinaciji s kemoterapijom ili bez nje, 63 bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $> 1,0 \times - 1,5 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) i 5 bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $> 1,5 \times - 3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) liječeno je lijekom ZALTRAP. U tih bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nije bilo učinka na klirens aflibercepta. Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $> 3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena službena ispitivanja lijeka ZALTRAP u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Provedena je populacijska farmakokinetička analiza podataka prikupljenih u 1507 bolesnika s različitim vrstama uznapredovalih zloćudnih tumora koji su primali ZALTRAP u kombinaciji s kemoterapijom ili bez nje. Navedena je populacija uključivala 549 bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (CL_{CR} između 50-80 ml/min), 96 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (CL_{CR} između 30-50 ml/min) i 5 bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($CL_{CR} < 30$ ml/min). Ta populacijska farmakokinetička analiza nije ukazala na značajne razlike u klirensu niti sustavnoj izloženosti (AUC) slobodnom afliberceptu u bolesnika s umjerenim ili blagim oštećenjem bubrežne funkcije pri dozi lijeka ZALTRAP od 4 mg/kg u usporedbi s cjelokupnom ispitivanom populacijom. Zbog vrlo ograničenih dostupnih podataka ne mogu se donijeti zaključci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. U malobrojnih bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije izloženost lijeku bila je slična onoj primijećenoj u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikologija i farmakologija u životinja

Intravenska primjena aflibercepta u makaki majmuna svakih tjedan dana/svaka dva tjedna tijekom najviše 6 mjeseci uzrokovala je promjene na kostima (utjecaj na ploču rasta te aksijalni i apendikularni kostur), u nosnoj šupljini, na bubrezima, jajnicima i nadbubrežnoj žlijezdi. Većina nalaza povezanih s afliberceptom primijećena je pri najnižoj ispitivanoj dozi kod koje je izloženost u plazmi slična onoj u bolesnika kod primjene terapijske doze. Većina učinaka izazvanih afliberceptom povukla se nakon razdoblja od 5 mjeseci bez primjene lijeka, osim nalaza na kostima i u nosnoj šupljini. Za većinu se nalaza smatralo da su povezani s farmakološkom aktivnošću aflibercepta.

Primjena aflibercepta uzrokovala je otežano zacjeljivanje rana u kunića. U modelima ekscizijskih i incizijskih rana pune debljine kože primjena aflibercepta smanjila je fibrozni odgovor, neovaskularizaciju, epidermalnu hiperplaziju/ponovnu epitelizaciju i otpor na istezanje. Aflibercept je povisio krvni tlak u normotenzivnih glodavaca.

Kancerogenost i mutagenost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenila kancerogenost ili mutagenost aflibercepta.

Poremećaj plodnosti

Nisu provedena posebna istraživanja na životinjama kojima bi se ocijenio učinak aflibercepta na plodnost.

Međutim, rezultati ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza ukazuju na to da bi aflibercept mogao poremetiti reproduktivnu funkciju i plodnost. U spolno zrelih ženki makaki majmuna pronađeni su

dokazi inhibicije funkcije jajnika i razvoja folikula. U tih je životinja također izostao normalan menstrualni ciklus. U spolno zrelih mužjaka makaki majmuna primijećena je smanjena pokretljivost spermija i povećana incidencija morfoloških anomalija spermatozoida. Nije utvrđena granica izloženosti za navedene učinke u ljudi. Ti su se učinci u potpunosti povukli unutar 8-18 tjedana nakon posljednje injekcije.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Pokazalo se da aflibercept ima embriotoksična i teratogena svojstva kada se primjenjuje intravenski u skotnih ženki kunića svaka 3 dana tijekom razdoblja organogeneze (od 6. do 18. dana gestacije) pri dozama od približno 1 do 15 puta većima od doze od 4 mg/kg svaka 2 tjedna primijenjene u ljudi. Primijećeni učinci uključivali su smanjenje tjelesne težine majke, povećan broj resorpcija ploda te povećanu incidenciju vanjskih, visceralnih i koštanih malformacija fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoz
natrijev klorid
natrijev citrat dihidrat
citratna kiselina hidrat
polisorbat 20
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima niti otapalima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Nakon razrjeđivanja u infuzijskoj vrećici

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđenog lijeka tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C te tijekom 8 sati na temperaturi od 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, otopina za infuziju se mora odmah primijeniti.

Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

- 4 ml koncentrata u prozirnoj bočici volumena 5 ml od borosilikatnog stakla (tip I), zatvorenoj čepom s rubnikom koji ima "flip-off" kapicu i uloženu obloženu zaštitnu pločicu. Pakiranje od 1 ili 3 bočice.
- 8 ml koncentrata u prozirnoj bočici volumena 10 ml od borosilikatnog stakla (tip I), zatvorenoj čepom s rubnikom koji ima "flip-off" kapicu i uloženu obloženu zaštitnu pločicu. Pakiranje od 1 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

ZALTRAP je sterilni nepirogeni koncentrat koji ne sadrži konzervanse, pa otopinu za infuziju mora pripremiti zdravstveni radnik uz korištenje postupaka za sigurno rukovanje i aseptičke tehnike.

Pri rukovanju lijekom ZALTRAP nužan je oprez, a u obzir treba uzeti uporabu proizvoda za zaštitu od zagađenja, osobne zaštitne opreme (npr. rukavice) te postupke pripreme.

Priprema otopine za infuziju

- Prije uporabe vizualno pregledajte bočicu lijeka ZALTRAP. Koncentrat za otopinu mora biti bistar i ne smije sadržavati čestice.
- Na temelju doze koja je potrebna za bolesnika izvucite odgovarajući volumen ZALTRAP koncentrata iz bočice. Za pripremu otopine za infuziju možda će biti potrebno više od jedne bočice.
- Razrijedite lijek do volumena potrebnog za primjenu otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili 5%-tnom otopinom glukoze za infuziju. Koncentracija konačne ZALTRAP otopine za intravensku infuziju mora se kretati u rasponu od 0,6 mg/ml do 8 mg/ml aflibercepta.
- Moraju se koristiti infuzijske vrećice od PVC-a s DEHP-om ili poliolefinске infuzijske vrećice.
- Razrijeđenu otopinu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li čestice i je li promijenila boju. Ako se utvrdi promjena boje ili prisutnost čestica, pripremljenu otopinu treba baciti.
- Bočica lijeka ZALTRAP namijenjena je za jednokratnu uporabu. Nakon prvoga probijanja čepa, ne smije se ponovno iglom ulaziti u bočicu. Neupotrijebljeni koncentrat mora se baciti.

Primjena otopine za infuziju

Razrijeđena otopina lijeka ZALTRAP mora se primijeniti setovima za infuziju koji sadrže polietersulfonski filter veličine 0,2 mikrona.

Setovi za infuziju moraju biti načinjeni od jednoga od sljedećih materijala:

- polivinilklorida (PVC) koji sadrži bis (2-etilheksil)ftalat (DEHP)
- PVC-a bez DEHP-a koji sadrži trioktil-trimelitat (TOTM)
- polipropilena
- polietilenom obloženog PVC-a
- poliuretana

Ne smiju se primjenjivati filteri načinjeni od polivinilidenfluorida (PVDF) ili najlona.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/814/001
EU/1/12/814/002
EU/1/12/814/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01 veljače 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. rujna 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
SAD

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park,
Limerick, Irska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Sanofi-aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt na Majni
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizicima (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
aflibercept

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica s 4 ml koncentrata sadrži 100 mg aflibercepta (25 mg/ml).
Jedna bočica s 8 ml koncentrata sadrži 200 mg aflibercepta (25 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži saharozu, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, citratnu kiselinu hidrat, polisorbitat 20, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid i/ili kloridnu kiselinu i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

100 mg/4 ml
1 bočica
3 bočice

200 mg/8 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jednodozna bočica

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za primjenu u venu. Lijek se mora razrijediti prije primjene.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja: vidjeti uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/814/001 1 bočica (100 mg/4 ml)

EU/1/12/814/002 3 bočice (100 mg/4 ml)

EU/1/12/814/003 1 bočica (200 mg/8 ml)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ZALTRAP 25 mg/ml sterilni koncentrat
aflibercept
Samo za primjenu u venu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg/4 ml
200 mg/8 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju aflibercept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati ili dati zdravstvenim radnicima koji Vas u budućnosti budu liječili.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ZALTRAP i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati ZALTRAP
3. Kako se primjenjuje ZALTRAP
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ZALTRAP
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ZALTRAP i za što se koristi

Što je ZALTRAP i kako djeluje

ZALTRAP sadrži djelatnu tvar aflibercept, protein koji djeluje tako da blokira rast novih krvnih žila unutar tumora. Tumoru trebaju hranjive tvari i kisik iz krvi da bi mogao rasti. Blokirajući rast krvnih žila, ZALTRAP pomaže zaustaviti ili usporiti rast tumora.

Za što se koristi ZALTRAP

ZALTRAP je lijek koji se koristi za liječenje uznapredovalog raka kolona ili rektuma (dijelova debelog crijeva) u odraslih osoba. Primjenjuje se u kombinaciji s drugim lijekovima koji se nazivaju 'kemoterapijom', uključujući '5-fluorouracil', 'folnu kiselinu' i 'irinotekan'.

2. Što morate znati prije nego počnete primati ZALTRAP

Nemojte primjenjivati ZALTRAP:

- ako ste alergični na aflibercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- u oko, jer ga može teško oštetiti.

Pročitajte i Uputu o lijeku drugih lijekova ('kemoterapije') koji čine dio Vašega liječenja kako biste vidjeli jesu li prikladni za Vas. Ako niste sigurni, pitajte liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru postoji li razlog zašto ne možete uzimati te lijekove.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite ZALTRAP i za vrijeme liječenja:

- ako imate bilo kakvih tegoba s krvarenjem, ako primijetite bilo kakvo krvarenje nakon liječenja (vidjeti dio 4.), ako osjetite izraziti umor, slabost, omaglicu ili ako primijetite promjene u boji stolice. Ako je krvarenje teško, liječnik će prekinuti liječenje lijekom ZALTRAP. Naime, ZALTRAP može povećati rizik od krvarenja.

- ako imate problema s usnom šupljinom ili zubima kao što su loše zdravlje zubi, bolest desni ili planirano vađenje zuba, a posebno ako ste prije bili liječeni bisfosfonatom (koji se koristi za liječenje ili prevenciju poremećaja kostiju). Nuspojava koja se naziva osteonekroza (oštećenje kostiju čeljusti) prijavljena je u bolesnika s karcinomom koji su liječeni lijekom ZALTRAP. Prije početka liječenja lijekom ZALTRAP može Vam se savjetovati stomatološki pregled. Dok se liječite lijekom ZALTRAP, trebate održavati dobru oralnu higijenu (uključujući redovito pranje zubi) i redovito odlaziti na stomatološke preglede. Ako imate zubnu protezu trebate se pobrinuti da je prikladno namještena. Ako ste ranije primali ili sad primete intravenske bisfosfonate, trebate izbjegavati stomatološko liječenje ili stomatološku operaciju (npr. vađenje zuba). Obavijestite Vašeg liječnika o stomatološkom liječenju i recite Vašem stomatologu da se liječite lijekom ZALTRAP. Odmah kontaktirajte Vašeg liječnika i stomatologa ako tijekom i nakon liječenja lijekom ZALTRAP iskusite bilo kakav problem s usnom šupljinom ili zubima, kao što su klimanje zubiju, bol ili oticanje, rane koje ne zacijeljuju ili iscjedak jer to mogu biti znakovi osteonekroze čeljusti.
- ako imate bolest kod koje dolazi do upale crijeva, poput infekcije dijela crijevne stijenke (naziva se i 'divertikulitis'), želučane vrijedove ili kolitis. Naime, ZALTRAP može povećati rizik od nastanka pukotina u stijenci crijeva. Ako se to dogodi Vama, liječnik će prekinuti liječenje lijekom ZALTRAP.
- ako imate abnormalne poveznice ili prolaze u obliku cjevčice u tijelu između unutarnjih organa i kože ili drugih tkiva (nazivaju se i 'fistule'). Ako Vam se za vrijeme liječenja stvori takva poveznica ili prolaz, liječnik će prekinuti liječenje lijekom ZALTRAP.
- ako imate povišen krvni tlak. ZALTRAP može povisiti krvni tlak (vidjeti dio 4.) pa će Vam liječnik morati kontrolirati krvni tlak i možda prilagoditi dozu lijekova za regulaciju krvnog tlaka ili dozu lijeka ZALTRAP. Stoga je važno da obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate nekih drugih srčanih tegoba, jer ih visok krvni tlak može pogoršati.
- ako imate ili ste imali aneurizmu (proširenje i slabljenje stijenke krvne žile) ili rascjep stijenke krvne žile
- ako primijetite nedostatak zraka (dispneju) kad se naprežete ili kada ležite, pretjeran umor ili oticanje nogu što mogu biti znakovi zatajenja srca.
- ako primijetite znakove krvnog ugruška (vidjeti dio 4.). Znakovi krvnog ugruška mogu se razlikovati ovisno o tome gdje se ugrušak pojavi (npr. u plućima, nozi, srcu ili mozgu), ali mogu uključivati simptome poput boli u prsima, kašlja, nedostatka zraka ili otežanog disanja. Drugi znakovi mogu uključivati oticanje jedne ili obje noge, bol ili osjetljivost na dodir u jednoj ili obje noge, promjenu boje i toplinu kože na zahvaćenoj nozi ili vidljive vene. Također se može pojaviti kao iznenadan osjećaj utrnulosti ili slabosti u licu, rukama ili nogama. Drugi znakovi uključuju smetenost, tegobe s vidom, hodom, koordinacijom ili ravnotežom, poteškoće u izgovaranju riječi ili nerazgovijetan govor. Ako primijetite neki od navedenih simptoma, odmah se obratite liječniku jer će možda htjeti liječiti simptome i prekinuti liječenje lijekom ZALTRAP.
- ako imate tegobe s bubrežima (proteine u mokraći); liječnik će kontrolirati funkciju bubrega i možda će trebati prilagoditi dozu lijeka ZALTRAP.
- ako imate premalen broj bijelih krvnih stanica. ZALTRAP može smanjiti broj bijelih krvnih stanica pa će Vam liječnik kontrolirati broj bijelih krvnih stanica i možda dati dodatne lijekove za povećavanje njihovog broja. Ako je broj bijelih krvnih stanica nizak, liječnik će možda morati odgoditi liječenje.

- ako imate težak ili dugotrajan proljev, mučninu ili povraćanje - ove nuspojave mogu izazvati ozbiljan gubitak tekućine iz tijela (što se zove 'dehidracija'). Liječnik će Vas možda morati liječiti drugim lijekovima i/ili tekućinama koje se primjenjuju u venu.
- ako ste ikada imali bilo kakvu alergiju - tijekom liječenja lijekom ZALTRAP mogu nastupiti teške alergijske reakcije (vidjeti dio 4.). Liječnik će možda morati liječiti alergijsku reakciju ili prekinuti liječenje lijekom ZALTRAP.
- ako ste izvadili zub ili bili podvrgnuti bilo kakvoj operaciji u posljednja 4 tjedna, ako planirate operaciju, zahvat na zubima ili neki drugi medicinski zahvat, ili ako nakon operacije imate ranu koja još nije zacijelila. Liječnik će privremeno prekinuti liječenje prije i nakon operacije.
- ako imate napadaje. Ako se pojave promjene vida ili smetenost, liječnik će možda prekinuti liječenje lijekom ZALTRAP.
- ako imate 65 godina ili više i imate proljev, omaglicu, slabost, gubitak težine ili obilan gubitak tekućine iz tijela (što se zove 'dehidracija'). Liječnik Vas mora pažljivo nadzirati.
- ako Vam je provođenje svakodnevnih aktivnosti ograničeno ili smanjeno za vrijeme liječenja. Liječnik Vas mora pažljivo nadzirati.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite ZALTRAP i za vrijeme liječenja.

Liječnik će za vrijeme liječenja provoditi niz pretraga kojima će kontrolirati funkcioniranje Vašeg tijela i pratiti kako lijek djeluje. Pretrage mogu uključivati pretrage krvi i mokraće, rendgensko snimanje ili druge tehnike oslikavanja i/ili druge testove.

ZALTRAP se primjenjuje kapanjem (infuzijom) u jednu od vena ('intravenski') za liječenje uznapredovalog raka debelog crijeva ili završnog dijela debelog crijeva. ZALTRAP se ne smije injicirati u oko jer ga može teško oštetiti.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za djecu niti adolescente mlađe od 18 godina jer nisu utvrđene sigurnost i korist primjene lijeka ZALTRAP u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i ZALTRAP

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i one lijekove koje ste nabavili bez recepta ili biljne lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

ZALTRAP ne smijete koristiti u trudnoći, osim ako liječnik ne odluči da je korist za Vas veća od mogućih rizika za Vas ili Vaše nerođeno dijete.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio "Kontracepcija" u nastavku za pojedinosti o kontracepciji u žena). Ovaj lijek može naškoditi nerođenu djetetu jer može zaustaviti stvaranje novih krvnih žila.

Obratite se svom liječniku prije nego primite ovaj lijek ako dojite. Naime, nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko.

ZALTRAP može utjecati na plodnost u muškaraca i žena. Obratite se svom liječniku za savjet ako planirate imati dijete.

Kontracepcija

Žene koje mogu imati djecu moraju koristiti učinkovitu kontracepciju:

- tijekom liječenja lijekom ZALTRAP i još

- 3 mjeseca nakon posljednje doze u sklopu liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mogu se javiti nuspojave koje utječu na vid, koncentraciju ili sposobnost reagiranja. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti rukovati alatima i strojevima.

ZALTRAP sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži do 22 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 1,1% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako se primjenjuje ZALTRAP

ZALTRAP će Vam dati liječnik ili medicinska sestra s iskustvom u primjeni 'kemoterapije'. Primjenjuje se kapanjem (infuzijom) u jednu od vena ('intravenski'). ZALTRAP se ne smije injicirati u oko jer ga može teško oštetiti.

Lijek se prije primjene mora razrijediti. Praktične informacije za rukovanje i primjenu lijeka ZALTRAP za liječnike, medicinske sestre i ljekarnike uključene su u ovu uputu.

Koliko lijeka ćete primiti i kako često

- Kapanje u venu (infuzija) traje približno 1 sat.
- Obično ćete infuziju primiti jedanput svaka 2 tjedna.
- Preporučena doza je 4 mg po svakom kilogramu tjelesne težine. Liječnik će odrediti točnu dozu lijeka za Vas.
- Liječnik će odrediti kako često ćete primiti lijek i treba li mijenjati dozu.

ZALTRAP će se primjenjivati u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, uključujući '5-fluorouracil', 'folnu kiselinu' i 'irinotekan'. Liječnik će odrediti odgovarajuće doze tih kemoterapijskih lijekova.

Liječenje će trajati onoliko dugo koliko liječnik bude smatrao da je korisno i sve dok nuspojave budu prihvatljive.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave navedene u nastavku primijećene su kada se ZALTRAP primjenjivao zajedno s kemoterapijom.

Ozbiljne nuspojave

Odmah se obratite svom liječniku ako se pojavi neka od sljedećih ozbiljnih nuspojava - možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

- **Krvarenje: Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) - uključuje krvarenje iz nosa, ali može uključivati i teško krvarenje u crijevima i drugim dijelovima tijela, koje može uzrokovati smrt. Znakovi mogu uključivati izrazit umor, slabost i/ili omaglicu te promjene u boji stolice.
- **Bolovi u usnoj šupljini, zubima i/ili čeljusti, oticanje ili rane koje ne zacjeljuju u usnoj šupljini ili čeljusti, iscjedak, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti, ili klimanje zuba: Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) - Ti simptomi mogu biti znakovi oštećenja

kostiju čeljusti (osteonekroza). Recite odmah Vašem liječniku ili stomatologu ako iskusite te simptome tijekom ili nakon prestanka liječenja lijekom ZALTRAP.

- **Pukotine u probavnom sustavu** (poznate i kao ‘gastrointestinalne perforacije’): **Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) – to je pukotina u želucu, jednjaku ili crijevima koja može uzrokovati smrt. Znakovi mogu uključivati bol u želucu, povraćanje, vrućicu ili zimicu.
- **Poveznice ili prolazi u tijelu između unutarnjih organa i kože ili drugih tkiva** (poznate i kao ‘fistule’): **Često** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba) - te abnormalne poveznice ili prolazi u obliku cjevčice mogu nastati između, primjerice, crijeva i kože. Ovisno o tome gdje nastanu, ponekad se na tom mjestu može pojaviti neobičan iscjedak. Ako niste sigurni, obratite se liječniku.
- **Visok krvni tlak** (poznat i kao ‘hipertenzija’): **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) - hipertenzija se može razviti ili pogoršati. Ako se krvni tlak ne kontrolira, može izazvati moždani udar te tegobe sa srcem i bubrezima. Liječnik Vam tijekom cjelokupnog liječenja mora kontrolirati krvni tlak.
- **Zatajenje srca: Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) – znakovi mogu uključiti nedostatak zraka kada ležite ili kad se naprežete, pretjeran umor ili oticanje nogu.
- **Začepljenje arterije zbog krvnog ugruška** (poznato i kao ‘arterijski tromboembolijski događaji’): **Često** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba) - može prouzročiti moždani ili srčani udar. Znakovi mogu uključivati bol ili težinu u prsima, iznenadnu utrnulost ili slabost u licu, rukama ili nogama. Drugi znakovi uključuju smetenost, tegobe s vidom, hodom, koordinacijom ili ravnotežom, poteškoće u izgovaranju riječi ili nerazgovijetan govor.
- **Začepljenje vene zbog krvnog ugruška** (poznato i kao ‘venski tromboembolijski događaji’): **Često** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba) - može uključivati krvni ugrušak u plućima ili nogama. Znakovi mogu uključivati bol u prsima, kašalj, nedostatak daha, otežano disanje ili iskašljavanje krvi. Drugi znakovi mogu uključivati oticanje jedne ili obje noge, bol ili osjetljivost na dodir u jednoj ili obje noge pri stajanju ili hodanju, toplinu kože na zahvaćenoj nozi, crvenilo kože ili promjenu boje kože na zahvaćenoj nozi ili vidljive vene.
- **Proteini u mokraći** (poznato i kao ‘proteinurija’): **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) - vrlo se često može vidjeti u nalazima pretraga. Može uključivati oticanje stopala ili cijelog tijela, a može biti povezano s bubrežnom bolešću.
- **Nizak broj bijelih krvnih stanica** (poznato i kao ‘neutropenija’): **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) - može izazvati teške infekcije. Liječnik će tijekom cijelog liječenja redovito kontrolirati krvnu sliku kako bi provjerio broj bijelih krvnih stanica. Također će možda propisati lijek koji se naziva ‘G-CSF’, a pomaže spriječiti nastanak komplikacija u slučaju premalog broja bijelih krvnih stanica. Znakovi infekcije uključuju vrućicu, zimicu, kašalj, osjećaj pečenja pri mokrenju ili bol u mišićima. Tijekom liječenja ovim lijekom morate često mjeriti tjelesnu temperaturu.
- **Proljev i dehidracija: Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) za proljev i **Često** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba) za dehidraciju - težak proljev i povraćanje mogu izazvati prekomjeren gubitak tekućine (što se zove ‘dehidracija’) i soli (elektrolita) iz tijela. Znakovi mogu uključivati omaglicu, osobito pri ustajanju iz sjedećeg položaja. Možda ćete se morati liječiti u bolnici. Liječnik će Vam možda dati lijekove za zaustavljanje ili liječenje proljeva i povraćanja.
- **Alergijske reakcije: Često** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba) - mogu se javiti unutar nekoliko minuta nakon infuzije. Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati osip ili svrbež, crvenilo kože, omaglicu ili nesvjesticu, nedostatak zraka, stezanje u prsima ili grlu ili oticanje

lica. Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako tijekom ili ubrzo nakon infuzije lijeka ZALTRAP primijetite neki od navedenih znakova.

- **Rane koje sporo zacjeljuju ili uopće ne zacjeljuju: Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) - ožiljak teško zacjeljuje ili teško ostaje zatvoren ili se zacijeljena rana ponovno otvori. Liječnik će prekinuti primjenu ovoga lijeka najmanje 4 tjedna prije zakazane operacije i dok rana u potpunosti ne zacijeli.
- **Nuspojava koja zahvaća živčani sustav** (poznata kao 'sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije' ili PRES): **Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) - znakovi mogu uključivati glavobolju, promjene vida, osjećaj smetenosti ili napadaje, koji mogu ili ne moraju biti praćeni visokim krvnim tlakom.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite neku od gore navedenih nuspojava.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- pad broja bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- pad broja određenih stanica u krvi koje pomažu u zgrušavanju krvi (trombocitopenija)
- smanjen tek
- glavobolja
- krvarenje iz nosa
- promjene glasa, npr. promuklost
- otežano disanje
- bolne ranice u ustima
- bol u želucu
- oticanje i utrnulost šaka i stopala koje se javlja kod kemoterapije (poznato kao 'sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije')
- osjećaj umora ili slabosti
- gubitak tjelesne težine
- tegobe s bubrežima uz povišene vrijednosti kreatinina (biljega bubrežne funkcije)
- tegobe s jetrom uz povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- infekcija mokraćnih putova
- upala u nosu i gornjem dijelu grla
- bol u ustima ili grlu
- curenje iz nosa
- hemoroidi, krvarenje ili bol u završnom dijelu debelog crijeva
- upala u ustima
- zubobolja
- promjene boje kože.

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- povišene vrijednosti proteina u mokraći, povišene vrijednosti kolesterola u krvi i oticanje zbog prekomjerne količine tekućine (edem) (poznato i kao 'nefrotski sindrom')
- krvni ugrušak u vrlo malim krvnim žilama (poznato i kao 'trombotička mikroangiopatija').

Nepoznate (učestalost se ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)

- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije)

Prijavlivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ZALTRAP

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na bočici iza oznake "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Informacije o čuvanju lijeka i vremenu unutar kojega se ZALTRAP mora primijeniti nakon razrjeđivanja i pripreme za primjenu opisane su u 'Praktičnim informacijama za zdravstvene radnike o pripremi i rukovanju ZALTRAP 25 mg/ml koncentratom za otopinu za infuziju' na kraju ove upute.

Nemojte primijeniti ZALTRAP ako su njemu vidljive čestice ili je lijek u bočici ili infuzijskoj vrećici promijenio boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ZALTRAP sadrži

- Djelatna tvar je aflibercept. Jedan ml koncentrata sadrži 25 mg aflibercepta. Jedna bočica od 4 ml koncentrata sadrži 100 mg aflibercepta. Jedna bočica od 8 ml koncentrata sadrži 200 mg aflibercepta.
- Drugi sastojci su: saharoza, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, citratna kiselina hidrat, polisorbit 20, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina i voda za injekcije.

Kako ZALTRAP izgleda i sadržaj pakiranja

ZALTRAP je koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat). Koncentrat je bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina.

- 4 ml koncentrata u prozirnoj bočici od 5 ml od borosilikatnog stakla (tip I) zatvorenoj čepom s rubnikom koji ima "flip-off" kapicu i uloženu obloženu zaštitnu pločicu. Pakiranje od 1 ili 3 bočice.
- 8 ml koncentrata u prozirnoj bočici od 10 ml od borosilikatnog stakla (tip I) zatvorenoj čepom s rubnikom koji ima "flip-off" kapicu i uloženu obloženu zaštitnu pločicu. Pakiranje od 1 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst

65926 Frankfurt na Majni
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi- A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 (0)20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

PRAKTIČNE INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE O PRIPREMI I RUKOVANJU ZALTRAP 25 mg/ml KONCENTRATOM ZA OTOPINU ZA INFUZIJU

Ove informacije dopuna su dijelovima 3. i 5. za korisnika.

Važno je da pročitate cijeli sadržaj ovoga postupka prije pripreme otopine za infuziju.

ZALTRAP je sterilan nepirogeni koncentrat koji ne sadrži konzervanse pa otopinu za infuziju mora pripremiti zdravstveni radnik primjenom postupaka za sigurno rukovanje i aseptičke tehnike. Pri rukovanju lijekom ZALTRAP nužan je oprez, a u obzir treba uzeti uporabu proizvoda za zaštitu od zagađenja, osobne zaštitne opreme (npr. rukavice) te postupke pripreme.

Priprema otopine za infuziju

- Prije uporabe vizualno pregledajte bočicu lijeka ZALTRAP. Koncentrat za otopinu mora biti bistar i ne smije sadržavati čestice.
- Na temelju doze koja je potrebna za bolesnika izvucite odgovarajući volumen ZALTRAP koncentrata iz bočice. Za pripremu otopine za infuziju možda će biti potrebno više od jedne bočice.
- Razrijedite lijek do volumena potrebnog za primjenu otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili 5%-tnom otopinom glukoze za infuziju. Koncentracija konačne ZALTRAP otopine za intravensku infuziju mora se kretati u rasponu od 0,6 mg/ml do 8 mg/ml aflibercepta.
- Moraju se koristiti infuzijske vrećice od PVC-a s DEHP-om ili poliolefinske infuzijske vrećice.
- Razrijeđenu otopinu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li čestice i je li promijenila boju. Ako se utvrdi promjena boje ili prisutnost čestica, pripremljenu otopinu treba baciti.
- Bočica lijeka ZALTRAP namijenjena je za jednokratnu uporabu. Nakon prvoga probijanja čepa ne smije se ponovno iglom ulaziti u bočicu. Neupotrijebljeni koncentrat mora se baciti.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja u infuzijskoj vrećici

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđenog lijeka tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C te tijekom 8 sati na temperaturi od 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, otopina za infuziju se mora primijeniti odmah.

Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika te ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Način primjene

ZALTRAP se primjenjuje isključivo u obliku intravenske infuzije tijekom razdoblja od 1 sata. Zbog hiperosmolarosti (1000 mOsmol/kg) ZALTRAP koncentrata, nerazrijeđeni ZALTRAP koncentrat ne smije se primijeniti brzom niti bolusnom intravenskom injekcijom. ZALTRAP se ne smije primijeniti u obliku intravitrealne injekcije (vidjeti dio 2. Upute o lijeku).

Jedna bočica koncentrata za otopinu za infuziju namijenjena je isključivo za jednokratnu (jednodoznu) uporabu.

Razrijeđena otopina lijeka ZALTRAP mora se primijeniti setovima za infuziju koji sadrže polietersulfonski filtar veličine 0,2 mikrona.

Setovi za infuziju moraju biti načinjeni od jednog od sljedećih materijala:

- polivinilklorida (PVC) koji sadrži bis(2-etilheksil)ftalat (DEHP)
- PVC-a bez DEHP-a koji sadrži trioktil-trimelitat (TOTM)
- polipropilena
- polietilenom obloženog PVC-a
- poliuretana

Ne smiju se primjenjivati filtri načinjeni od polivinilidenfluorida (PVDF) ili najlona.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.